

Міністерство освіти і науки України ISSN 0453-8048

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№545/2002



МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ ISSN 0453-8048

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 545

МЕДИЦИНА  
Випуск 3

ХАРКІВ  
2002

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.

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](mailto: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

## Фізіологія варіабельності серцевого ритму

*Брожайтене Ю., Юшкенас Й.*

ЗАСТОСУВАННЯ ІНФОРМАТИВНИХ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ, ГЕМОДИНАМІКИ І ГАЗООБМІНУ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ФІЗИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ 5

*Вароцекас М.*

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ЧАС СНУ 10

*Галєєв А.Р., Ігішева Л.Н., Казін Е.М.*

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ У ВІЦІ 6-16 РОКІВ 35

*Машин В.А.*

ЗАЛЕЖНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ВІД СЕРЕДНЬОЇ ВЕЛИЧИНИ RR-ІНТЕРВАЛІВ 40

*Цой Е.Г., Ігішева Л.Н., Галєєв А.Р.*

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ОЦІНЦІ АДАПТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У НЕМОВЛЯТ 45

## Варіабельність серцевого ритму в клініці та експерименті

*Більченко О.В.*

ТИПИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ АКТИВНІЙ ОРТОСТАТИЧНІЙ ПРОБІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ДАНИМИ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ 50

*Гур'янова О.М., Ігішева Л.Н., Галєєв А.Р.*

ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ 54

*Жемайтіте Д.*

КЛІНІЧНО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ ФОРМОЮ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ 59

*Шрініваза Дж., Рамеш Бхат М., Прабха Адхікарі М.Р.*

ДИХАЛЬНА АРИТМІЯ: НЕІНВАЗІВНИЙ ПОКАЗНИК ПАРАСИМПАТИЧНИХ ВПЛИВІВ НА СЕРЦЕ У ПАЦІЄНТІВ З УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ВПЛИВ АБДОМІНАЛЬНОГО ПОДИХУ ДИХАННЯ 80

*Яблучанськи М.І., Зінкович І.І., Хрипаченко І.А.*

СТАН НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТВАРИН ПРИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ВПЛИВАХ 85

## Методичні підходи

*Ісаєва Г.С., Яблучанський М.І.*

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ – ІНСТРУМЕНТ В ОЦІНЦІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я І КОНТРОЛЮ ЛІКУВАННЯ 90

*Лі Ін*

ЗМІНИ РІВНЕЙ TNF- $\alpha$  ТА sTNFR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ 95

## Імунологія та алергологія

*Білозоров О.П.*

ПИТАННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ 98

*Калюжна Л.Д., Шмигло М.М., Ібрагім Ю.Т., Уварекно О.А.*

РАЦІОНАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ОБГРУНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ 102

*Кутасевич Я.Ф.*

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ 104

*Полукчі О.К.*

КЛІТИННІ І ГУМОРАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНІ ФОРМИ ДИФТЕРІЇ ТА НА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МИГДАЛИКІВ ТА ЇХ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 112

*Попов М.М., Курінна О.Г.*

МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ І ТИПУ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ 115

*Солошенко Е.М.*

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОЇ ХВОРОБИ. НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ, ТЕРАПІЇ, ПРОФІЛАКТИКИ, РЕАБІЛІТАЦІЇ 126

УДК 616.127 - 005.8 - 615.825

## APPLICATION OF INFORMATIVE HEART RATE VARIABILITY, HEMODYNAMICS AND OXYGEN UPTAKE VALUES FOR OPTIMISATION EXERCISE TRAINING PROGRAMME

*J. Brožaitienė, J. Juškėnas*

Institute Psychophysiology & Rehabilitation c/o Kaunas University of Medicine, Palanga, Lithuania

### SUMMARY

The aim of this study is to assess the peculiarities of heart rate variability (HRV), hemodynamics and oxygen uptake data during functional testing procedures in post - MI patients at various risk groups and to use the informative values for optimisation the intensity of exercise training programme. The peculiarities and significance of heart rate variability, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake data were assessed in 558 post - myocardial infarction patients, subdivided into low (group 1, 44 pts), intermediate (group 2, 221 pts) and high (group 3, 293 pts) risk groups. Clinical investigation, followed by typical instrumental (ECG, echocardiography etc.) was performed for every patient at the beginning of search. A computerised analysis of heart rate variability (SDNN, respiratory sinus arrhythmia - RA, HR power - spectrum components: very low frequency (VLFC), low frequency (LFC), and high frequency (HFC), maximum HR values in response to the AOT (RR<sub>B</sub>), the extent of response (ΔRR<sub>B</sub>) as well as hemodynamics (method rheografy) and oxygen uptake parameters (VE, VO<sub>2</sub>, VE/VO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>) during an active orthostatic test (AOT), bicycle exercise or spiroergometric test was estimated. On the ground of the informative parameters of autonomic HR control, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake responses to the workload, an algorithm for the optimisation of an exercise-training programme was proposed and used for training patients with coronary artery disease.

**KEY WORDS:** heart rate variability, hemodynamic, exercise training, ischemic heart disease

### INTRODUCTION

Risk stratification after myocardial infarction identifying patients at a high, intermediate and low risk for sudden death or reinfarction is an established principle for the management of the patients after MI and for the optimisation of the training programme during cardiac rehabilitation.

Exercise training became popular and recommended for patients recovering from myocardial infarction, coronary angioplasty, coronary artery bypass graft surgery and patients with stable angina and compensate chronic heart failure [1, 2, 3, 4, 5]. In selected subjects exercise training has been shown to improve impaired measures of cardiac autonomic function - baroreflex sensitivity and heart rate variability, and reduce the risk of sudden death after myocardial infarction [6]. Thus, exercise training of appropriate intensity may improve both exercise capacity and cardiac function of patients with prior myocardial infarction if the safe optimum training intensity is determined for each patient according to their severity of heart disease, exercise capacity, cardiac autonomic regulation, hemodynamic responses. The aim of this study is to assess the peculiarities of heart rate variability (HRV), hemodynamics and oxygen uptake data during functional testing procedures in post - MI patients at various risk groups and to use the informative values of functional tests for optimisation the intensity of exer-

cise training programme.

### MATERIALS AND METHODS

Clinical investigation, followed by typical instrumental (ECG, echocardiography etc.) was performed for every patient at the beginning of search. A computerised power spectral analysis of heart rate (HR) variability, hemodynamics and oxygen uptake parameters during an active orthostatic test (AOT), bicycle exercise or spiroergometric test was estimated. Multistage bicycle ergometry in a sitting position, starting with 25 W, increasing every 3 min until submaximum HR (75% of predicted HR<sub>max</sub>) or exercise - limiting symptoms appear was performed [7]. During the testing, HR and stroke volume (SV) were continuously recorded by impedance cardiography. The cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR) were calculated. HR variability and hemodynamics characteristics were analysed using a computerised system. The autonomic HR control, the parasympathetic and sympathetic interaction, were assessed using the heart rate variability (SDNN, respiratory sinus arrhythmia - RA) and the HR power - spectrum analysis, with identifying three major oscillatory components - very low frequency (VLFC), low frequency (LFC), and high frequency (HFC) ones. The maximum HR values in response to the AOT (RR<sub>B</sub>), the extent of this response (ΔRR<sub>B</sub>) and HR values at peak of exercise (RR peak), as well as hemody-

dynamic responses, were also assessed. The apparatus “Siregnost FD - 85 S”, “Siemens”, was used to perform a gas exchange analysis. The following measurements were analysed: minute ventilation (VE, l/min), peak O<sub>2</sub> uptake (VO<sub>2</sub> ml/kg/min), CO<sub>2</sub> production (VCO<sub>2</sub>, ml/min), ventilatory equivalents (VE/VO<sub>2</sub> or VE/VCO<sub>2</sub>) and O<sub>2</sub> pulse. Anaerobic threshold (ATVO<sub>2</sub>) was determined in accordance with Wasserman’s et. al. recommendations [8, 9].

Investigated were 558 pts after myocardial infarction (age 59.2 yrs). Thus, Q wave MI was in 57,6% pts, without Q wave MI – in 42,4% pts. According to the NYHA classification, 40 pts were in NYHA class I, 282 pts in NYHA class II and 236 pts – in NYHA class III. The spiroergometric test was performed in 90 post - MI pts. According to the level of the ejection fraction, exercise tolerance and ischemia on exercise testing, symptomatic ventricular ectopic beats and the data of coronary angiography, the post - MI patients were stratified into low (44 pts), intermediate (221 pts) and high (293 pts) risk groups [10, 11].

*Statistical analysis.* The mean values of HRV, hemodynamics during the AOT and bicycle ergometry and oxygen uptake values were compared between MI pts in various risk groups, using the Student’s criterion. The non-parameters Spearman R correlation between the risk levels of the MI pts and all the investigated cardiovascular and metabolic parameters were evaluated.

## RESULTS AND DISCUSSION

The peculiarities and significance of heart rate variability, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake data were assessed in 558 post - myocardial infarction patients, subdivided into low (group 1, 44 pts), intermediate (group 2, 221 pts) and high (group 3, 293 pts) risk groups.

The comparison of variables of HR variability, obtained from time and frequency domain analysis in resting, the workload conditions (Table 1) showed a more increased baseline heart rate and reduced HR during peak workload in group 3 than in group 1 and group 2 pts. Heart rate variability (SDNN) and respiratory arrhythmia (RA) were more reduced in group 3 pts (p<0.05) than in others. A very low frequency (VLFC) component was higher and low (LFC) and high frequency (HFC) components - more diminished in the HR power - spectrum at rest in 2 and 3 groups than in group 1 pts (p<0.05). The maximum HR response to the AOT ( according to ΔRR<sub>B</sub> - index of parasympathetic reserve) and to workload (ΔHR peak,%) was reduced in group 2 and 3 pts, as compared to group 1 pts. The characteristics of hemodynamics at rest and during response to workload were different correspondingly (Table 2): SV and CO at rest and during peak load was smaller in groups 2 and 3 than in group 1 (p<0.05). Total peripheral resistance was increased at rest and an insufficient decrease during peak workload was established in group 2 and 3, than in group 1 (p<0.05).

Table 1

**The variables of heart rate, heart rate variability, and power spectral components during functional tests in post - myocardial infarction patients depending on risk levels**

Parameters	Low-risk pts n = 44	Intermediate -risk pts n = 221	High - risk pts n = 293
HR, ms	991.1 ± 104.6	1018.0 ± 141.3	923.3 ± 125.8 <sup>***</sup>
HR peak, ms	495.5 ± 68.2	573.4 ± 101.6*	603.5 ± 84.1 <sup>***</sup>
ΔHR peak, %	49.0 ± 7.3	43.2 ± 9.7*	33.0 ± 9.7 <sup>***</sup>
SDNN, ms	32.4 ± 15.3	36.4 ± 14.8	27.7 ± 11.3 <sup>***</sup>
RA, ms	35.9 ± 22.9	35.8 ± 14.3	24.6 ± 4.1 <sup>***</sup>
VLF, ms	24.8 ± 9.4	29.5 ± 11.8*	23.6 ± 10.2 <sup>***</sup>
LF, ms	13.7 ± 7.2	14.5 ± 6.9	10.4 ± 6.3 <sup>***</sup>
HF, ms	14.3 ± 10.3	14.2 ± 6.5	10.2 ± 5.1 <sup>***</sup>
VLF %	60.7 ± 19.2	65.3 ± 12.3	73.3 ± 10.9 <sup>***</sup>
LF %	18.6 ± 11.0	17.1 ± 9.3	12.9 ± 7.1 <sup>***</sup>
HF %	20.4 ± 15.3	17.0 ± 10.4	13.2 ± 7.5 <sup>***</sup>
ΔRR <sub>B</sub> , ms	281.7 ± 100.6	276.4 ± 86.0	199.3 ± 87.2 <sup>***</sup>
ΔRR <sub>B</sub> , %	28.0 ± 7.1	26.7 ± 7.9	20.8 ± 7.7 <sup>**</sup>

\*p<0.05 - between low and intermediate

\*\* - between low and high

\*\*\* - between intermediate and high risk groups

On the ground of these results, we established that in the post - myocardial infarction patients at high risk for acute coronary events, increased

baseline heart rate, incompetent HR response to the AOT and bicycle ergometry, depressed HR variability (SDNN<30 ms, RA<25 ms), due to

reduced parasympathetic HR control (reduced  $\Delta RR_B$ ) and increased humoral one (VLFC% > 70%), and the predominance of adrenergic vasoconstrictor influence (TPR) were appropriate. Reduced work capacity (kgm, MET) and diminished RPP (rate-pressure product) response, ( $p < 0.05$ ) and an insufficient decrease in TPR

were established in the high and intermediate risk patients ( $p < 0.05$ ). Our data had showed that in the high-risk post - MI patients, a reduced hemodynamic response to the workload is accompanying of diminished cardiovascular functional reserve within an increased impact of sympathetic and humoral HR control [12, 13].

Table 2

**The characteristics of hemodynamics and oxygen uptake during an exercise test in post - myocardial infarction patients depending on risk levels**

Characteristics	Low - risk pts n = 44	Intermediate -risk pts n = 221	High - risk pts n = 293
SV, ml/min	96.1 ± 26.9	86.3 ± 26.3	68.7 ± 19.8 <sup>*,***</sup>
SV peak, ml/min	94.1 ± 26.7	87.7 ± 27.4	69.3 ± 22.2 <sup>*,***</sup>
$\Delta SV$ peak, %	60.9 ± 41.3	43.8 ± 43.9	27.5 ± 25.7 <sup>**</sup>
CO, l/min	5.6 ± 1.3	5.2 ± 1.1	4.6 ± 0.9 <sup>**</sup>
CO peak, l/min	11.4 ± 3.3	9.6 ± 3.4 <sup>*</sup>	6.9 ± 2.5 <sup>**</sup>
$\Delta CO$ peak, %	112.2 ± 56.0	78.3 ± 58.1	45.4 ± 45.6 <sup>**</sup>
TPR, dyn · s · cm <sup>-5</sup>	1341.6 ± 232.1	1475.1 ± 286.8 <sup>*</sup>	1754.1 ± 503.4 <sup>*,***</sup>
TPR peak, dyn · s · cm <sup>-5</sup>	921.9 ± 292.7	1089.9 ± 292.8	1474.5 ± 556.2 <sup>*,***</sup>
$\Delta TPR$ peak, %	30.1 ± 20.1	26.1 ± 21.2	11.0 ± 30.1 <sup>**</sup>
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.5 ± 0.5 <sup>*,***</sup>
CI peak, l/min/m <sup>2</sup>	5.6 ± 1.7	5.0 ± 2.0	3.7 ± 1.4 <sup>*,***</sup>
RPP, mmHg min <sup>-1</sup>	71.9 ± 11.3	73.5 ± 14.0	85.8 ± 17.3 <sup>*,***</sup>
RPP peak, mmHg.min <sup>-1</sup>	225.1 ± 54.0	181.6 ± 45.3 <sup>*</sup>	162.3 ± 38.5 <sup>*,***</sup>
peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	23.5 ± 3.2	17.9 ± 2.9 <sup>*</sup>	15.2 ± 4.6 <sup>*,***</sup>
ATVO <sub>2</sub> , ml/kg/min	21.9 ± 2.8	16.7 ± 3.0 <sup>*</sup>	12.9 ± 4.5 <sup>*,***</sup>
peak VE/VCO <sub>2</sub>	31.4 ± 4.1	32.5 ± 4.4	37.4 ± 7.6 <sup>*,***</sup>
O <sub>2</sub> pulse	14.1 ± 2.7	12.6 ± 2.9 <sup>*</sup>	10.9 ± 2.9 <sup>*,***</sup>
MET	5.2 ± 1.0	4.4 ± 0.9 <sup>*</sup>	3.3 ± 0.8 <sup>*,***</sup>

\*p < 0.05 - between low and intermediate

\*\* - between low and high

\*\*\* - between intermediate and high risk groups

The peak VO<sub>2</sub> consumption values during workload were significantly lower ( $p < 0.05$ ) in groups 3 and 2 than in group 1. The oxygen uptake values at the anaerobic threshold (ATVO<sub>2</sub>), O<sub>2</sub> pulse at peak load were lower and the level of VE/VCO<sub>2</sub> higher, in the high risk patients ( $p < 0.05$ ) and correspond with data of others [14, 15].

Spearman R correlation between the post - MI pts' clinical risk levels and the values of HR variability, hemodynamics and oxygen consumption parameters was quite strong in the case of baseline variables, the AOT and peak workload responses during the bicycle ergometry (Table 3). A negative correlation was found with the physical capacity ( $R = -0.65$ ), peak HR response ( $R = -0.47$  with  $\Delta RR$  peak %), baseline respiratory sinus arrhythmia ( $R = -0.36$  with RA), with the maximum HR responses to the AOT ( $R = -0.33$  with  $\Delta RR_B$  and  $R = -0.30$  with  $\Delta RR_B\%$ ). A positive correlation was found with peak HR ( $R = 0.30$ ), with VLFC ( $R = 0.29$  with VLFC%). On the other hand, the relationship was negative with baseline heart rate

( $R = -0.26$ ), baseline heart rate variability ( $R = -0.24$  with SDNN,  $R = -0.30$  with HF,  $R = -0.30$  with LF, ms). A significant relation was found with hemodynamic responses during a symptom - limited exercise test. A negative correlation was obtained with CO response ( $R = -0.47$  with  $\Delta CO\%$ ), with peak CO ( $R = -0.47$ ), response of SV ( $R = -0.35$ ), baseline and peak rate - pressure product ( $R = -0.32$ ), and total peripheral resistance during workload ( $r = -0.39$ ). The patients risk level strongly correlated with the oxygen uptake values: with peak VO<sub>2</sub> consumption ( $R = -0.65$ ), O<sub>2</sub> uptake during the anaerobic threshold ( $R = -0.65$ ), the ventilatory equivalents threshold ( $R = -0.36$  with VE/VCO<sub>2</sub> and  $R = 0.33$  with VE/VO<sub>2</sub>) and O<sub>2</sub> pulse ( $R = -0.32$ ).

Determined more informative parameters of autonomic HR control, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake were used in preparing an algorithm for the optimisation the intensity of the exercise training programme for the post - MI pts with a different risk level to training (Table 4).



Table 3

**The correlation between post MI pts' clinical risk levels and the parameters of HR autonomic control, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake during symptom - limited exercise test**

<b>HR autonomic control:</b>	<b>R</b>	<b>Hemodynamics:</b>	<b>R</b>	<b>O<sub>2</sub> uptake:</b>	<b>R</b>
• Workload, kgm	- 0.65*	• Δ CO peak %	- 0.47*	• VO <sub>2</sub> peak, ml/kg/min	- 0.65*
• ΔRR peak %	- 0.47*	• CO peak, l/min	- 0.44*	• ATVO <sub>2</sub> , ml/kg/min	- 0.65*
• RA, ms	- 0.36*	• SV peak, ml/min	- 0.35*	• VO <sub>2</sub> peak, ml/min	- 0.62*
• ΔRR <sub>B</sub> , ms	- 0.33*	• Δ TPR peak %	- 0.39*	• VE/VCO <sub>2</sub>	0.36*
• ΔRR <sub>B</sub> , %	- 0.30*	• Δ SV peak %	- 0.35*	• VE/VO <sub>2</sub>	0.33*
• RR peak, ms	0.30*	• RPP, mmHg min <sup>-1</sup>	0.32*	• O <sub>2</sub> pulse	- 0.32*
• σHF, ms	- 0.30*	• RPP peak	- 0.32*		
• σLF, ms	- 0.30*				
• VLF, n.u.	0.29*				
• HR, ms at rest	- 0.26*				
• SDNN, ms	- 0.24*				

\*p < 0.05

Table 4

**An algorithm for the optimisation of exercise programme on the ground of informative parameters of heart rate variability, hemodynamic, O<sub>2</sub> uptake responses during an exercise test and physical capacity**

<b>Characteristics</b>	<b>Low - risk pts</b>	<b>Intermediate - risk pts</b>	<b>High - risk pts</b>
<b>HR autonomic control:</b>			
*HR variability (SDNN, ms)	σRR > 30	20ms < σRR ≤ 30	σRR ≤ 20
*ΔRR <sub>B</sub> %	≥ 28	20 < RR <sub>B</sub> < 28	≤ 20
*ΔHR peak, %	> 45	45 - 35	< 35
<b>Hemodynamic:</b>			
*ΔSV peak, %	> 40	40 - 30	< 30
*ΔCO peak, %	> 80	50 - 80	< 50
*Δ TPR peak, %	> 30	20 - 30	< 20
*RPP peak (mmHg min <sup>-1</sup> )	> 220	170 - 220	< 170
<b>O<sub>2</sub> uptake:</b>			
*VO <sub>2</sub> peak (ml/kg/min)	> 20	15 - 19	< 15
*VE/VO <sub>2</sub>	< 30	30 - 35	> 35
*O <sub>2</sub> pulse	> 14	10 - 14	< 10
<b>Tolerated workload (bicycle ergometry)</b>	≥ 125 W	75 - 100W	50W 3 min
<b>Exercise programme:</b>			
* Relative intensity	Moderate 60 - 80% of VO <sub>2</sub> max or HR max reserve (%)	Moderate 50 - 75% of VO <sub>2</sub> max or HR max reserve (%)	Low intensity 40 - 60% of VO <sub>2</sub> max or HR max reserve (%)
* Individual programme type	Training (>4,3 MET)	Sparing - training (2 - 4,3 MET)	Sparing (2 MET)
* Medical supervision	At the beginning of the training and changing of activity levels	During the whole programme	During the whole programme

**CONCLUSIONS**

Increased baseline heart rate, depressed heart rate variability on account of diminished parasympathetic and intensified neurohumoral HR control was established for the high-risk post - myocardial infarction patients. Lower physical capacity, a reduced hemodynamics level at rest and a decreased chronotropic, hemodynamic and

oxygen uptake responses to workload were determined for the high and intermediate risk post - myocardial infarction patients. On the ground of the informative parameters of autonomic HR control, hemodynamics and O<sub>2</sub> uptake responses to the workload, an algorithm for the optimisation of an exercise-training programme was proposed and used for training patients with coronary artery disease.

**REFERENCES**

1. Ignone G., Giordano A., Tavazzi L. // Eur. Heart J. 1988. Vol. 9. Suppl M. P. 13-21.
2. Jugdutt B.I., Michorowski B.L., Kappagoda C.T. // J. Am. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12. P. 362-372.
3. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Tavazzi L. et. al. // Chest. 1992. Vol. 101. P. 315-321.
4. Wilson J.R., Groves I., Rayos G. // Circulation. 1996. Vol. 94. P. 1567-1572.
5. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. //Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 43-63.
6. Malfatto G., Facchini M., Bragato R. et. al. // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 532-538.

7. Andersen K.L., Shepard R.J., Denolin H. et. al. Fundamentals of Exercise Testing. WHO. Geneva. 1971. P. 133.
8. Weber K.T., Janicki J.S. Cardiopulmonary exercise testing: Physiologic Principles and Clinical Correlates. Philadelphia, 1986. P. 168.
9. Wasserman K. // Circulation. 1987. Vol. 76. Suppl VI. P. 29-39.
10. Ryan T.J. et. al. // JACC. 1996. Vol. 28. № 5. P. 1328-1428.
11. The Task Force of the Working Group on Cardiac Rehabilitation of European Society of Cardiology: Long term comprehensive care of cardiac patients. // Eur. Heart J. 1992. Vol. 13. Suppl C. P. 1-45.
12. Copex X., Hnatkova K., Staunton A. et. al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. P. 270-276.
13. Krone R.J., Gillespie J.A., Weld F.M. et. al. // Circulation. 1985. Vol. 71. P. 80-89.
14. Kleber F.X., Vietz G., Baner U. et. al. // Circulation. 1996. Vol. 94. P. I-374.
15. Cowburn P.J., Culand J.G.F., Coats A.J.S. et. al. // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. P. 696-710.

## ЗАСТОСУВАННЯ ІНФОРМАТИВНИХ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ, ГЕМОДИНАМІКИ І ГАЗООБМІНУ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ФІЗИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ

*Ю. Брожайтене, Й. Юшкенас*

Каунаський медичний університет

Інститут психофізіології і реабілітації, Паланга, Литва

---

### РЕЗЮМЕ

**Ціль дослідження** – встановлення особливостей варіабельності ритму серця, гемодинаміки і газообміну у хворих, які перенесли інфаркт міокарда в групах різного ризику і використання інформативних параметрів для оптимізації інтенсивності тренувань.

Особливості варіабельності ритму серця, гемодинаміки і характеристики газообміну досліджені у 558 хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з них: 44 з малим, 222 – із середнім і 293 хворих з великим ризиком коронарних інцидентів. Всім обстежуваним проводилася комплексна оцінка клінічного стану, реєстрація характеристик варіабельності ритму серця, гемодинаміки (метод реографії) у спокої і під час активного ортостаза, велоергометрії і досліджувалися параметри обміну кисню під час спироергометрії ( $VE$ ,  $VO_2$ ,  $VE/VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ). Встановлені найбільш інформативні характеристики (кореляція по Спирману) були використані для створення алгоритму визначення оптимальної інтенсивності фізичних тренувань.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність ритму серця, гемодинаміка, фізичне тренування, ішемічна хвороба серця

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВАРИА- БЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ГЕМОДИНАМИКИ И ГАЗООБМЕНА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИНТЕНСИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

*Ю. Брожайтене, Й. Юшкенас*

Каунасский медицинский университет

Институт психофизиологии и реабилитации, Паланга, Литва

---

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – установление особенностей вариабельности ритма сердца, гемодинамики и газообмена у больных перенесших инфаркт миокарда в группах разного риска и использование информативных параметров для оптимизации интенсивности тренировок.

Особенности вариабельности ритма сердца, гемодинамики и характеристики газообмена исследованы у 558 больных перенесших инфаркт миокарда, из них: 44 с малым, 222 – с средним и 293 больные с большим риском коронарных инцидентов. Всем обследуемым проводилась комплексная оценка клинического состояния, регистрация характеристик вариабельности ритма сердца, гемодинамики (метод реографии) в покое и во время активного ортостаза, велоэргометрии и исследовались параметры обмена кислорода во время спироэргометрии ( $VE$ ,  $VO_2$ ,  $VE/VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ). Установленные наиболее информативные характе-

ристики (корреляция по Спирману) использовались для создания алгоритма определения оптимальной интенсивности физических тренировок.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность ритма сердца, гемодинамика, физическая тренировка, ишемическая болезнь сердца

УДК 612.1

## **ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ВО ВРЕМЯ СНА**

*Г. Варонецкас*

Каунасский медицинский университет

Институт психофизиологии и реабилитации, Паланга, Литва

### **РЕЗЮМЕ**

Сердечный ритм (СР), ударный объем крови (УОК) и минутный объем крови (МОК) исследован в разных стадиях сна, а также при активной ортостатической пробе (АОП) вечером перед сном и утром после сна у 42 здоровых и 184 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Энергетический спектр СР с распределением его на три основные частотные составляющие - низкочастотную (НЧС), среднечастотную (СЧС) и высокочастотную (ВЧС), был проведен в различных стадиях сна. Показано, что постоянный МОК при смене стадий сна у здоровых лиц обуславливается повышением УОК при урежении ритма во время медленного сна и учащением ритма при снижении УОК в быстром сне. У больных ИБС во время сна наблюдаются сниженные реакции СР и гемодинамики, неспособные поддержать постоянный МОК. Уменьшение МОК наблюдается в поверхностном сне за счет снижения УОК при урежении ритма, а дальнейшее незначительное увеличение УОК и МОК в глубоком медленном сне при урежении ритма не позволяет достигнуть уровня гемодинамики в бодрствовании. В быстром сне заметное уменьшение МОК обусловлено снижением УОК, некомпенсируемым учащением ритма.

Спектральный анализ СР показал повышение ВЧС и снижение НЧС и СЧС в глубоком медленном сне, указывающие на увеличение парасимпатической и уменьшение симпатической регуляции. Заметное снижение ВЧС и повышение НЧС и СЧС в быстром сне обусловлено уменьшением парасимпатической и увеличением симпатической регуляции.

Сон, в виду его цикличности, способствует восстановлению функционального резерва сердечно-сосудистой системы, что отражается урежением частоты ритма и тенденцией увеличения УОК и МОК у здоровых лиц. Если у здоровых лиц это восстановление происходит, в основном, через повышение влияния парасимпатической вегетативной регуляции на СР, то у больных ИБС - больше через изменение гемодинамики, т.е. через снижение тонуса периферических сосудов, что отражает также и достоверно сниженный ОПСС, и систолическое АД утром, по сравнению с вечером.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечный ритм, спектральный анализ, стадии сна, восстановление функционального состояния сердечно-сосудистой системы

### **ВВЕДЕНИЕ**

Циклический процесс сон-бодрствование, в котором протекает вся жизнедеятельность человека, вызывает большой интерес. Широкое распространение исследования сна получило после работы в 1935 году Lomis et. al. [28], в которой была сделана попытка связать наступающие по мере углубления сна изменения сознания с динамикой частоты электроэнцефалографических волн и была представлена первая классификация сна, основы которой остаются по сегодняшний день. Если сначала сон рассматривался как периодический, временный перерыв состояния бодрствования, являющегося у взрослых здоровых основной формой жизнедеятельности, то открытие в 1953 году Aserinsky и Kleitman [14] быстрых

движений глаз во время сна нарушило представление о сне как о пассивном трофотропном состоянии. Выяснилось, что в быстром сне, характеризуемом быстрыми движениями глаз и неотличимой от бодрствования ЭЭГ, вегетативные показатели и метаболическая активность переходит на новый, более высокий уровень функционирования.

Сон имеет сложную циклическую организацию. При засыпании происходит последовательная смена от I до IV стадий медленного сна. Через 60-90 минут после засыпания наступает быстрый сон, после завершения которого первый цикл сна считается законченным. Надо отметить, что затем наблюдается переход от более глубоких стадий медленного сна к более поверхностным. В течение ночи обычно бывают 4-6 таких цикла. В различных

циклах сна наблюдается неодинаковое соотношение стадий медленного и быстрого сна. При этом наиболее глубокие стадии медленного сна лучше представлены в первых циклах сна, а длительность быстрого сна максимальна в последних циклах сна, т.е. под утро. Медленный сон подразделяется на 4 стадии (рис.1) I стадия характеризуется снижением альфа ритма на ЭЭГ ниже 50% в анализируемом интервале и появлением в ЭЭГ ритмики низкой амплитуды, частотой 2-7 колебаний в секунду, наличием медленных движений глаз на ЭОГ и

незначительным снижением мышечного тонуса на ЭМГ. II стадия характеризуется появлением сонных веретен - колебаний с частотой 14-16 раз в секунду, амплитудой 30-50 мкВ, организованных в серию, длительностью не менее 0,5 секунды, внешне напоминающих форму веретен. Кроме этого в этой стадии появляются одиночные К-комплексы, в которых хорошо вырисовывается положительная волна с немедленно следующей за ней отрицательной волной.

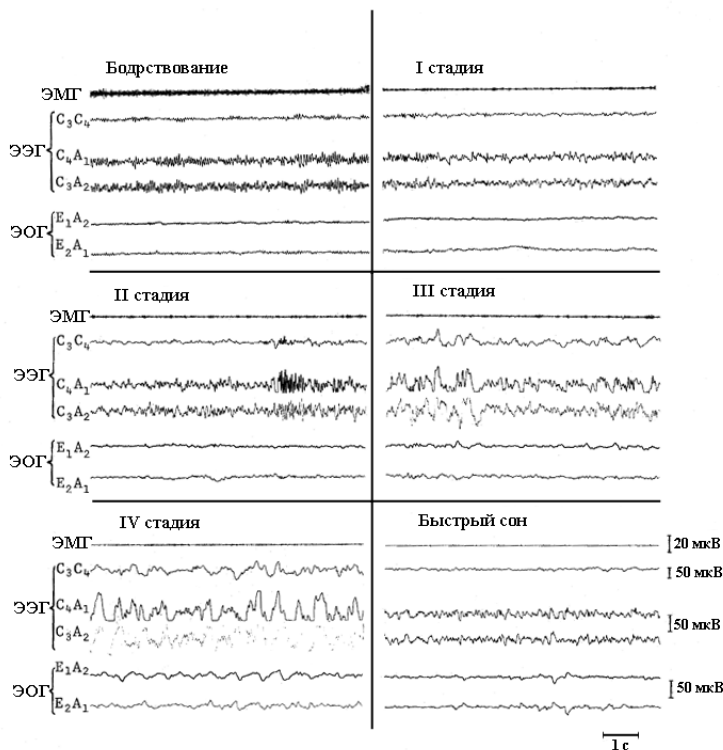


Рис. 1. Пример энцефалограммы (ЭЭГ) по системе "10-20", электроокулограммы (ЭОГ) и электромиограммы (ЭМГ) во время бодрствования и различных стадий сна

Сонные веретена могут возникать непосредственно после К - комплексов. Медленные движения глаз исчезают, продолжается постепенное падение мышечного тонуса. III стадия характеризуется снижением числа сонных веретен, появлением дельта волн амплитудой выше 75 мкВ, частотой 1-2 Гц, занимающих от 20% до 50% анализируемого интервала. Движения глаз отсутствуют, мышечный тонус резко снижается. IV - стадия отличается от III стадии увеличением числа высокоамплитудных дельта волн, занимающих более 50% анализируемого интервала. Стадии I и II составляют поверхностный, а стадии III и IV - глубокий медленный сон. Быстрый сон характери-

зуется десинхронизированной ЭЭГ: появлением волн низкой амплитуды разной частоты с закругленными вершинами. Может появиться  $\alpha$ -ритмика. Тонус шейных мышц и мышц диафрагмы рта исчезает, эпизодически появляются быстрые движения глаз.

Нейрорефлекторные механизмы сна, обуславливающие смену стадий сна и изменение вегетативных функций организма [21], позволяют рассматривать сон как натуральную модель для исследования регуляции сердечно-сосудистой системы. Функциональное состояние организма человека в течение суток меняется в зависимости от вида его деятельности, воздействия внешних факторов и зависит от

состояния вегетативной регуляции организма.

Еще в 1923 году MacWilliams [29] исследовал воздействие сна и сновидений на деятельность сердца. Он заметил, что во сне проявляется урежение ритма сердца и снижение артериального давления, сопровождаемое урежением дыхания, уменьшением температуры тела, подавлением рефлексов, снижением метаболической активности, но иногда во сне возникает стрессовое состояние с увеличением частоты сердечного ритма (СР), повышением артериального давления, когда могут возникать приступы ангинозных болей, другие нарушения сердечной деятельности и даже внезапная смерть из-за фибрилляции желудочков. MacWilliams выделил два типа сна: нормальный и нарушенный. Описанная картина вегетативных функций во время сна, названного им нарушенным, соответствует изменениям сердечно-сосудистой системы во время быстрого сна.

Общеизвестно, что у здоровых лиц во время медленного сна снижается частота ритма и артериальное давление, ударный и минутный объем сердца [13]. Незначительно снижается также общее сопротивление периферических сосудов и центральное венозное давление. Во время быстрого сна частота ритма, артериальное давление, общее сопротивление периферических сосудов и минутный объем крови повышаются, тогда как ударный объем сердца несколько снижается. Характеристики сердечно-сосудистой системы претерпевают изменения не только в соответствии со стадиями сна, но и в течение всей ночи. Наименьших величин СР достигает в предутренние часы сна, что связано с увеличением парасимпатической регуляции СР в течение ночи. Динамика артериального давления несколько отличается - оно довольно быстро снижается в первой половине ночи и постепенно незначительно увеличивается во второй. Частота ритма, артериальное давление и другие вегетативные функции в течение ночи претерпевают циклические вариации с периодом в 60-90 мин., что соответствует отдельным циклам сна, состоящим из последовательно меняющихся друг за другом стадий медленного и быстрого сна. В стадиях медленного сна в составе более поздних циклов частота СР оказывается более низкой, а в первых же эпизодах быстрого сна частота СР увеличивается больше, чем в последующих циклах.

Смена стадий сна, сопровождаемая изменениями функционального состояния вегетативной нервной системы, приводит к специ-

фической динамике СР [18, 24, 33, 34, 37, 39]. У здоровых лиц урежение ритма, сопровождаемое увеличением его дисперсии и дыхательной аритмией при углублении сна, связано, в основном, с увеличением уровня парасимпатической и снижением симпатической регуляции СР [43]. Учащение ритма, сопровождаемое увеличением его дисперсии и снижением дыхательной аритмией в быстром сне, связано со снижением влияния парасимпатической и повышением симпатической регуляции СР. Ранее у больных ИБС выделены три типа структуры СР во время сна: типичная, парадоксальная и редуцированная [44]. Типичная структура СР соответствует нормальной динамике ритма при смене стадий сна, но степень его изменений меньше, чем у здоровых. Парадоксальной структуре СР характерно учащение ритма в глубоком медленном сне и его урежение в быстром сне. Редуцированной структуре СР характерна стабилизация ритма во время сна - заметное снижение реакций СР на смену стадий сна. Снижение реакций СР на физическую нагрузку и смену стадий сна наблюдалось у больных ИБС со сниженным уровнем центрального кровотока в исходном состоянии лежа, особенно это касается больных, имеющих редуцированную структуру СР во сне [11]. С другой стороны, вегетативная регуляция сердца зависит от функционального состояния организма, в том числе и от состояния самого сердца [1, 7, 19, 24]. Сердечно-сосудистая патология, особенно ИБС, уменьшает плотность и функцию внутрисердечных адрено- и холинорецепторов, что приводит к снижению уровня вегетативной регуляции сердца, изменению соотношения влияния обеих ее отделов. Это подтверждается не только на уровне уменьшения вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя, но и снижением реакции СР на ортостаз, физическую нагрузку и смену стадий сна [3,5,6,11,30,43,44].

Общеизвестно, что в дневное время активизируется симпатическая, а во время сна превалирует парасимпатическая активность. Сон, по своей природе состоящий из смены стадий медленного сна, имеющего трофотропную направленность, и быстрого сна с эроготропной направленностью, действует неоднозначно, а также имеет восстанавливающее влияние на функциональные резервы организма. Это происходит в основном за счет изменения вегетативной регуляции СР и параметров центральной гемодинамики [6, 10].

Возникает вопрос, как меняются характеристики СР и гемодинамики в тождественных стадиях, сменяющих друг друга циклов сна и отражает ли это восстановление функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование СР и гемодинамики во время различных стадий сна проведено у 226 лиц, среди которых было 42 здоровых, 184 больных ИБС.

Группу здоровых лиц составили 42 исследуемых мужского пола в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст  $29,6 \pm 2,68$  лет). При клинико-инструментальном обследовании здоровых лиц жалоб и патологических изменений не обнаружено, артериальное давление (АД) соответствовало норме (среднее систолическое АД -  $119,4 \pm 3,36$  мм рт.ст., а диастолическое АД -  $77,1 \pm 2,64$  мм рт. ст.). У всех здоровых лиц вегетативная регуляция СР была нормальной (1 или 2 класс ритмограмм при активной ортостатической пробе (АОП)) и критерием прекращения велоэргометрии (ВЭМ) служила субмаксимальная частота сердечных сокращений соответственно возрасту.

Группу больных ИБС составили 184 больных ИБС, мужского пола в возрасте от 33 до 76 лет (средний возраст  $52,9 \pm 1,24$  лет).

По формам ИБС больные распределились следующим образом: постинфарктный кардиосклероз - 117 больных, стенокардия - 55 больных, нестабильная стенокардия - 4 больных и немая форма ИБС - 8 человек. Сроки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) были разными: у 51 больного до 6 месяцев, у 66 больных больше 6 месяцев. ИМ был трансмуральным у 57 больных, нетрансмуральным - у 31 больного, а сочетание признаков трансмурального и нетрансмурального ИМ обнаружено у 29 больных. Ангинозные боли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца были у 171 больного: 1 класса - у 85 больных, 2 класса - у 59 больных, а 3 класса - у 27 больных. ИМ заднедиафрагмальной области был у 36 больных, передней стенки - у 24 больных и боковой стенки у 2 больных, а обширный ИМ, охватывающий более 2 стенок, обнаружен у 39 больных. Признаки ишемии миокарда на исходной ЭКГ обнаружены у 129 больных: одной стенки левого желудочка - у 53 больных, двух стенок - у 37 больных и более двух стенок (обширные) - у 39 больных.

Левожелудочковая недостаточность сердца (ЛЖНС) по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко

обнаружена у 125 больных, из них у 93 больных - ЛЖНС I стадии и у 32 больных - ЛЖНС IIА стадии. Достоверно чаще ЛЖНС наблюдалось у больных с редуцированной структурой СР во сне (у 38 из 39 больных) нежели у больных с парадоксальной (у 14 из 19 больных) или типичной (у 73 из 126 больных).

Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь I стадии обнаружена у 8 больных, II стадии - у 18 больных и III стадии - у 6 больных, а сахарный диабет - у 12 больных.

По функциональным классам Нью-Йоркской ассоциации сердца больные распределялись следующим образом: 8 больных I класса, 51 больной II класса и 125 больных III класса.

Клиническое состояние больных позволило провести ВЭМ у 148 больных. Критерии прекращения нагрузки были разными: у 10 больных - субмаксимальная частота сердечных сокращений, у 13 - заметное повышение артериального давления, у 32 - ангинозные боли, у 26 - ишемия миокарда по изменениям сегмента ST-T, у 12 - появление нарушений ритма и у 55 - заметная усталость или осторожность ввиду плохого клинического состояния больных.

Исследование компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы при лечении ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (Enalapril) от 2,5 до 20 мг в зависимости от исходного артериального давления, было проведено на 183 больных ИБС (возраст  $59,6 \pm 8,8$  лет). Из них 127 больных перенесших ИМ, 97 больных с ЛЖНС и 103 больные с гипертонией. Контрольную группу составили 103 больных ИБС (возраст  $55,7 \pm 4,4$  лет). Из них 81 больной перенесший ИМ, 63 больные с ЛЖНС и 54 больные с гипертонией.

Полиграфическое исследование сна проводилось на вторую ночь после одной ночи адаптации. На электроэнцефалографе "Nikon Kohden" со скоростью движения бумаги 15 мм/с, непрерывно регистрировались электроокулограмма (ЭОГ) в отведениях  $E_1A_2$ ,  $E_2A_1$ , электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в отведениях  $C_3A_2$ ,  $C_4A_1$  по международной системе "10-20", электромиограмма (ЭМГ) с мышц диафрагмы рта, электрокардиограмма (ЭКГ) в трех отведениях по Небу, аналоговая кривая тетраполярной грудной реограммы (РеоГ), фотоплетизмограмма пальца (ПГ) (с дистальной фаланги второго пальца левой руки), регистрируемая двумя способами (с постоянной и переменной составляющими) и пневмограмма (ПнГ), регистрируемая при помощи

назального термистора (Рис. 2). Параллельно на самописце со скоростью движения бумаги 1 мм/с непрерывно регистрировались ритмограмма (РГ), отражающая длительность межсистолических интервалов сердца, цифровые значения ударного (УОК) и минутного (МОК) объема крови, измеряемые методом тетрапо-

лярной грудной реографии при помощи импедансного кардиомонитора КМИ-01, а также ЭКГ, ПнГ и ПГ. Цифровые значения интервала RR и УОК в течение всего эксперимента непрерывно и синхронно вводились в компьютер. Стадии сна определялись визуально по критериям A.Rechtschaffen и A. Kales [35].

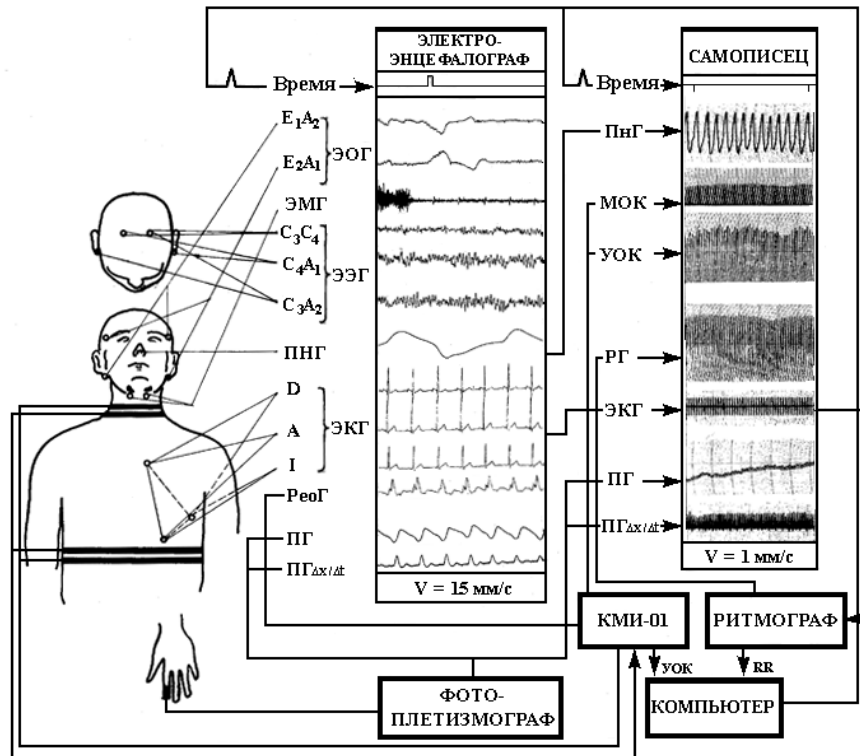


Рис. 2. Блок-схема полиграфического исследования сна

Исследование показателей сердечного ритма и гемодинамики при активной ортостатической пробе (АОП) и дозированной физической нагрузке проводились на велоэргометре. У всех исследуемых АОП проводилась перед дозированной физической нагрузкой в первой половине дня. У части обследуемых АОП проводилось вечером непосредственно перед сном и сразу после пробуждения утром. При АОП непрерывная регистрация РГ и УОК с вводом в компьютер проводились в положении лежа (5-7 мин.), при вставании (через 10-12 с), стоя (5-7 мин.) и опять лежа (5-7 мин.). На всех этапах АОП измерялось систолическое и диастолическое АД методом Короткова. Анализ данных проводился используя систему автоматизированного анализа СР и гемодинамики [2, 8, 9, 41]. Кроме вышеописанных показателей СР и гемодинамики, автоматически определяли амплитуду реакции СР при АОП ( $\Delta RR_B$ ) в абсолютных (секунды) и

относительных (проценты) значениях:

$$\Delta RR_B[c] = RR_1[c] - RR_B[c];$$

$$\Delta RR_B[\%] = 100 \times [(RR_1[c] - RR_B[c]) : RR_1[c]]$$

где,  $RR_1$  - среднее интервала RR в положении лежа,  $RR_B$  - значение интервала RR при максимальном учащении ритма во время вставания.

Тест дозированной физической нагрузки на велоэргометре проводился в положении сидя на велоэргометре при скорости педалирования 60 об/мин. Применяли, начиная с 25 Вт, ступенчатообразную непрерывно возрастающую нагрузку по 25 Вт каждые 3 мин., до появления критериев прекращения ВЭМ согласно модифицированным рекомендациям экспертов ВОЗ. Физическая нагрузка (ФН), при которой появлялись субмаксимальная частота сердечных сокращений, клинические, электрокардиографические или гемодинамические симптомы, указывающие на необходимость ее пре-

крашения, рассматривалась как пороговая ФН.

В исходном положении сидя на велоэргометре, на последней минуте каждого этапа ФН и во время восстановительного периода регистрировали ЭКГ в шести отведениях (I, II, aVF, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>6</sub>), и определяли систолическое и диастолическое АД по методу Короткова. Также при ВЭМ проводили непрерывную регистрацию РГ и УОК с непосредственным их вводом в компьютер. Вышеописанные показатели СР и гемодинамики при ВЭМ анализировали на каждом этапе и при пороговой ФН.

**Автоматизированный анализ СР и гемодинамики во время сна и функциональных тестов.**

В каждой стадии сна и на каждом этапе функционального теста определяются средние значения интервала RR (RR), его дисперсии (σRR), амплитуды дыхательной аритмии (ДА), параметров гемодинамики - УОК, МОК, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и их индексов (ИУОК, ИМОК, ИОПСС). ОПСС высчитывается по формуле:

$$\text{ОПСС} = k \times [1/3(\text{сист. АД} - \text{диаст. АД}) \pm \text{диаст. АД}] : \text{МОК}$$

где  $k=1332$ . ИУОК, ИМОК и ИОПСС определялись как величины УОК, МОК и ОПСС на 1м<sup>2</sup> площади тела, высчитываемой по формуле Дю Буа (площадь поверхности тела = вес<sup>0,423</sup> x рост<sup>0,725</sup> x 0,007184).

Спектральный анализ СР проводился лишь по стационарным отрезкам РГ во время бодрствования и различных стадий сна [42]. Энергетический спектр СР с расчленением его на три основные частотные составляющие (низкочастотную (НЧС), среднечастотную (СЧС) и высокочастотную (ВЧС)), определялся автоматически по специальной программе, используя окно Hamming. Сначала определялись границы между НЧС, СЧС и ВЧС путем обнаружения на спектре минимумов в пределах частот от 0,04 до 0,06 Гц и от 0,10 до 0,20 Гц. Первый минимум принимался за границу между НЧС и СЧС, а второй - между СЧС и ВЧС. Площадь на энергетическом спектре между ординатой и первым минимумом интегрировалась и относилась к НЧС (σНЧС) энергетического спектра СР; площадь между первым и вторым минимумом интегрировалась и относилась к СЧС (σСЧС); а площадь между вторым минимумом и конечной точкой спектра - к ВЧС (σВЧС). Сумма площадей всех трех составляющих была равна общей энергии спектра (σRR). Относительные вклады каждой из составляющих спектра, по отношению к общей дисперсии высчитывались в процентах.

Пример спектрального анализа СР у здорового и больного ИБС представлен на рис. 3.

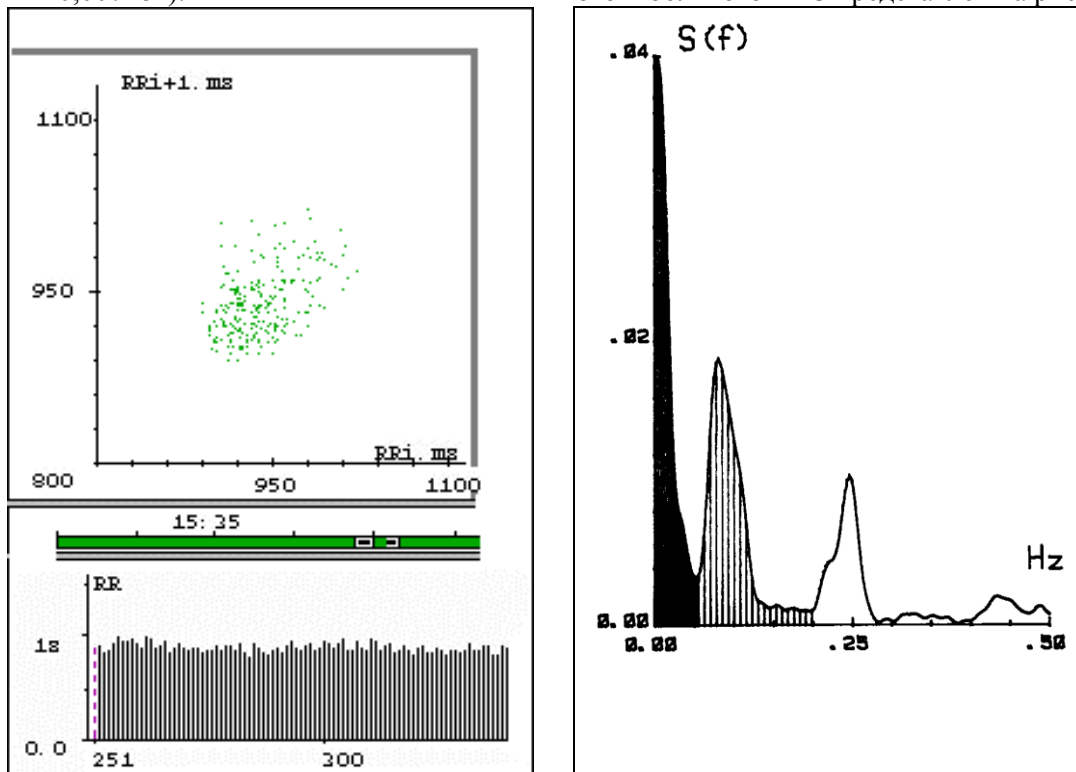


Рис. 3. Анализ variability сердечного ритма методами спектрального анализа (правая сторона), скатерграмма (левая сторона, вверху) и ритмограмма (левая сторона, внизу) у здорового исследуемого





Для оценки показателей СР и гемодинамики на разных этапах исследования, а также 15 клинических и антропометрических показателей в разных группах исследуемых, применяли среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ), его среднее квадратическое отклонение ( $S$ ) и интервал достоверности ( $x$ ) с  $p=0,05$ . Для сравнения средних арифметических величин двух выборок в разных группах исследуемых использовали критерий Стьюдента. Если значение  $t$  критерия было больше квантиля распределения Стьюдента с уровнем значимости  $p=0,05$ , считалось, что различия между средними арифметическими двух выборок являются статически достоверными. Достоверность изменений изучаемого показателя (RR, УОК, МОК, и т.д.) при смене стадий сна (Б, 1, 2, 3, 4, БС), во время разных этапов физической нагрузки или других процессов определялось путем сравнения средних арифметических величин двух выборок показателя на различных этапах исследования по критерию Стьюдента для парных наблюдений. Для оценки достоверности различий динамики показателей в процессе

между группами исследуемых проводилось сравнение средних значений изучаемого показателя по критерию  $T^2$  Хотелинга. Для оценки направления изменений показателя в различных стадиях сна и разных этапах физической нагрузки проводилось сравнение средних значений показателя по критерию  $T^2$  Хотелинга. Для определения соответствия или различия между совокупностями некоторых показателей (клинические признаки, показатели, характеризующие нарушение сердечной деятельности) использовали метод сравнения параметров двух выборок биномиального распределения. Если уровень значимости  $p<0,05$  - считалось, что различия между выборками статистически достоверны.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Изменения характеристик сердечного ритма и гемодинамики при смене стадий сна у здоровых лиц и больных ИБС.

В группе здоровых лиц в исходном состоянии бодрствования перед сном наблюдаются высокие показатели гемодинамики на фоне нормальной частоты ритма и низких значений ОПСС (рис. 4).

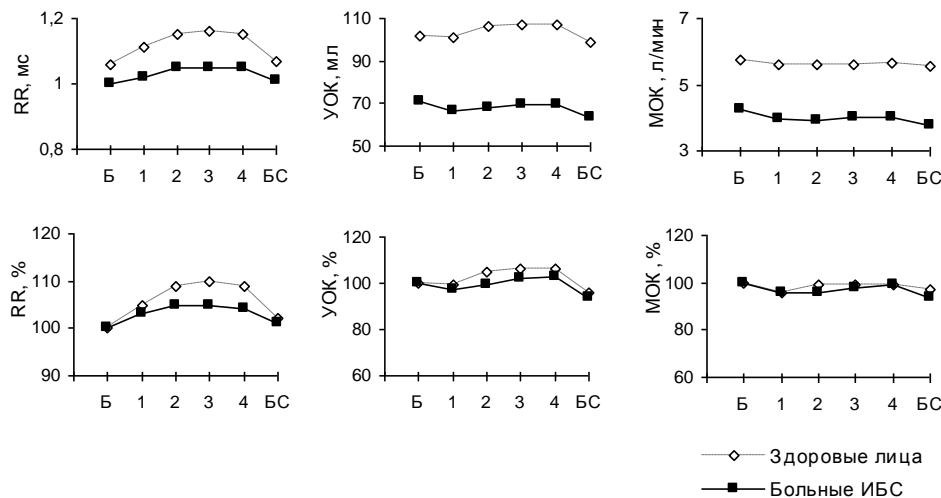


Рис. 4. Изменения сердечного ритма (интервалов RR), ударного и минутного объемов крови в различных стадиях сна в группах здоровых лиц и больных ИБС.

СР достоверно урежается при переходе от бодрствования к 1 и 2 стадиям сна, практически не изменяется в 3, 4 стадиях сна и учащается ( $p<0,05$ ) в быстром сне, однако не достигает уровня частоты ритма в бодрствовании (рис. 4). УОК незначительно увеличивается ( $p>0,05$ ) во время медленного сна и достоверно снижается в быстром сне. Ввиду сбалансированного изменения СР и УОК при смене стадий сна у здоровых лиц МОК остается практически стабильным во всех стадиях сна.

Больные ИБС от здоровых лиц в исходном состоянии бодрствования перед сном достоверно отличались более низкими значениями УОК и МОК и более высоким ОПСС при от-<sup>16</sup>сутствии достоверного различия по частоте СР. В группе больных ИБС систолическое АД повышалось вечером, что возможно обусловлено перегрузкой регулирующих систем, неспособных быстро восстанавливаться. В группе здоровых лиц систолическое АД днем и вечером практически было аналогичным. У

больных ИБС реакции СР на смену стадий сна здоровых лиц, но являются менее выраженными. Если у здоровых лиц СР в среднем урежается во время медленного сна на 10,6% от его уровня в бодрствовании и учащается в быстром сне на 8,3% от его уровня в глубоком медленном сне, то у больных ИБС эти показатели соответственно ниже (5,5% и 4,3%).

Изменения УОК во время сна в группах здоровых и больных проходят на разных уровнях (рис. 4). После незначительного уменьшения УОК в 1 стадии сна (достоверное уменьшение наблюдается только у больных ИБС) происходит его увеличение ( $p > 0,05$ ) во 2, 3, 4 стадиях сна и снижение ( $p < 0,05$ ) в быстром сне. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдаются менее выраженные изменения УОК во время медленного сна - если в глубоком медленном сне, по сравнению с бодрствованием, УОК в группе здоровых лиц увеличивается на 8,5%, то в группе больных ИБС - на 6,0%. Однако снижение УОК в быстром сне, по сравнению с глубоким медленным сном, одинаково выражено у здоровых лиц и больных ИБС (12,2% и 12,5% соответственно). Это обуславливает наиболее низкий уровень УОК, особенно в быстром сне, среди больных ИБС.

Если у здоровых лиц МОК при смене стадий сна достоверно не меняется, то у больных ИБС наблюдается достоверное уменьшение МОК в 1, 2 стадиях сна, тенденция к его увеличению в 3, 4 стадиях и снижение ( $p < 0,05$ ) в быстром сне (рис. 4). Таким образом, если у здоровых лиц гемодинамика во время сна поддерживается на одинаковом уровне (урежение ритма в медленном сне компенсируется увеличением УОК, а снижение УОК в быстром сне - повышением частоты ритма), то в группе больных ИБС наблюдается ухудшение гемодинамики в основном во время быстрого сна за счет снижения УОК и недостаточным компенсирующим учащением СР.

Группа здоровых лиц по исходной частоте СР была неоднородной, поэтому, разделена на следующие подгруппы: (1) с выраженной брадикардией ( $RR_B > 1,05$  с, 20 исследуемых); (2) с нормокардией ( $1,05$  с  $> RR_B > 0,95$  с, 10 исследуемых) и (3) с учащенным ритмом ( $RR_B < 0,95$  с, 12 исследуемых). У здоровых лиц с исходно выраженной брадикардией СР достоверно урежался при переходе от бодрствования ( $RR_B = 1,19$  с) к поверхностному сну ( $RR_2 = 1,27$  с) и незначительно изменялся в глубоком медленном сне ( $RR_3 = 1,29$  с). В быстром сне, однако, происходило заметное учащение ритма

имеют такую же направленность как и у здоровых ( $RR_{BC} = 1,18$  с). В группе лиц с исходной нормокардией, по сравнению с лицами, имеющими исходно выраженную брадикардию, изменения СР при смене стадий сна были выражены больше ( $p < 0,05$ ). Однако, наибольшими реакциями СР при смене стадий сна отличались лица с исходно учащенным ритмом. СР урежался в медленном сне на 14,5% (от  $RR_B = 0,88$  с до  $RR_4 = 1,00$  с), но учащение на 7,5% в быстром сне было выражено умеренно ( $RR_{BC} = 0,94$  с). Так, что степень реакции СР при смене стадий сна у здоровых лиц зависит от исходного его уровня - чем выше исходная частота ритма, тем больше выражено его урежение в медленном сне и умеренное учащение в быстром сне, и, наоборот, чем ниже исходная частота, тем меньше выражено его урежение в медленном сне и заметнее учащение в быстром сне.

Анализ динамики СР во время сна в подгруппах больных ИБС, распределенных в зависимости от исходной частоты ритма показал те же закономерности как и у здоровых лиц, но степень выраженности реакций была меньшей. Поэтому, больные ИБС были распределены в зависимости от исходного уровня гемодинамики. В зависимости от ИМОК были выделены следующие подгруппы: (1) с повышенным ИМОК ( $ИМОК > 3,00$  л/мин/м<sup>2</sup>, 21 больной), (2) с нормальным ИМОК ( $3,00$  л/мин/м<sup>2</sup>  $> ИМОК > 2,00$  л/мин/м<sup>2</sup>, 29 больных) и (3) со сниженным ИМОК ( $ИМОК < 2,0$  л/мин/м<sup>2</sup>, 54 больных). Исходная частота СР во всех подгруппах была практически одинаковой ( $RR_B = 1,04$  с,  $RR_B = 1,01$  с и  $RR_B = 0,99$  с, соответственно в 1, 2 и 3 подгруппах), а степень выраженности реакции СР при смене стадий сна была зависима от исходного уровня гемодинамики. В случае исходно повышенного ИМОК, наблюдалось некоторое увеличение реакций СР при переходе в медленный сон (на 6,3%, 4,6% и 4,7%, соответственно в 1, 2 и 3 подгруппах) и умеренное их снижение при переходе в быстрый сон (на 3,4%, 3,8% и 4,8%). Изменения гемодинамики во время сна также зависят от ее исходного уровня. В случае повышенного ИМОК наблюдалась тенденция уменьшения УОК и МОК во время медленного ( $УОК_B = 116,9$  мл,  $МОК_B = 7,28$  л/мин и  $УОК_4 = 104$  мл и  $МОК_4 = 5,97$  л/мин) и быстрого сна ( $УОК_{BC} = 93,3$  мл и  $МОК_{BC} = 5,63$  л/мин). В случае же сниженного исходного уровня гемодинамики наблюдалась тенденция увеличения УОК и МОК в медленном ( $УОК_B = 45,2$  мл,  $МОК_B = 2,66$  л/мин и

УОК<sub>4</sub> = 48,1 мл, МОК<sub>4</sub> = 2,77л/мин) и снижение в быстром сне (УОК<sub>БС</sub> = 43,3 мл, МОК<sub>БС</sub> = 2,58 л/мин). Это указывает, что медленный сон, по отношению к СР и гемодинамике, имеет нормализующее влияние.

Ранее проведенные нами исследования связи структуры СР во сне у больных ИБС с их клиническим [13] состоянием позволяют предполагать наличие параллелизма изменения характеристик СР и гемодинамики при смене стадий сна.

#### **Изменения характеристик СР и гемодинамики при смене стадий сна у больных ИБС с типичной и редуцированной структурой СР во сне.**

В бодрствовании у больных с типичной структурой СР во сне, по сравнению с больными, имеющими редуцированную структуру СР во сне, наблюдаются достоверно более высокие значения УОК и МОК на фоне одинаковой частоты СР. Значения ОПСС в бодрствовании наиболее высоки у больных с редуцированной структурой СР во сне (ОПСС<sub>Б</sub>=2571 дин·с·см<sup>-5</sup>).

Если у больных с типичной структурой СР во сне ритм достоверно урежается от бодрствования до 1,2,3,4 стадий сна ( $\Delta RR_{гмс} = 5,9\%$ ) и снижается в быстром сне ( $\Delta RR_{БС} = 6,4\%$ ), то у больных с редуцированной структурой СР во сне наблюдается практически постоянный СР во всех стадиях сна, включая быстрый сон ( $\Delta RR_{гмс}=2,0\%$ ,  $\Delta RR_{БС}=2,1\%$ ). Если у больных с типичной структурой СР во сне наблюдается достоверное уменьшение УОК и МОК в 1,2 стадиях сна, дальнейшее достоверное увеличение в 3,4 стадиях сна ( $\Delta УОК_{гмс} = 6,9\%$  и  $\Delta МОК_{гмс}=2,9\%$ ) и достоверное снижение в быстром сне ( $\Delta УОК_{БС} = 14,2\%$  и  $\Delta МОК_{БС} = 9,2\%$ ), то у больных с редуцированной структурой СР во сне эти изменения выражены меньше, однако наблюдается достоверное увеличение УОК и МОК в 3, 4 стадиях сна, наблюдается достоверное увеличение УОК и МОК ( $\Delta УОК_{гмс} = 6,2\%$  и  $\Delta МОК_{гмс} = 6,7\%$ ) и достоверное снижение в быстром сне ниже ( $\Delta УОК_{БС} = 7,5\%$  и  $\Delta МОК_{БС} = 6,3\%$ ) их исходного уровня бодрствования.

Таким образом, у больных ИБС, по сравнению со здоровыми, наблюдается более низкий уровень гемодинамики в исходном состоянии бодрствования и его снижение во время сна, преимущественно в быстром сне. Наиболее низкие значения УОК и МОК в бодрствовании, а также во время быстрого сна, наблюдаются у больных с редуцированной структурой СР во сне. Практически все больные ИБС с

редуцированной структурой СР во сне, за исключением одного, имели признаки ЛЖНС. Однако связывать появление редуцированной структуры СР во сне только с наличием признаков ЛЖНС нет оснований, потому что в группе больных с типичной структурой СР во сне также встречаются больные с клиническими признаками ЛЖНС. Возникает вопрос, насколько изменения гемодинамики во время сна обуславливаются клиническим состоянием больных.

#### **Изменения характеристик СР и гемодинамики при смене стадий сна у больных ИБС с различным клиническим состоянием и уровнем физической работоспособности.**

Для этой цели больные ИБС были распределены на три группы в зависимости от отсутствия или наличия ЛЖНС, а также от ее стадии.

В исходном состоянии бодрствования частота СР практически не различалась в группах больных с отсутствием и наличием ЛЖНС I стадии и была достоверно выше у больных с наличием ЛЖНС IIА степени. Значения УОК и МОК у больных с отсутствием ЛЖНС, как и следовало ожидать, были наивысшими, при наличии ЛЖНС I стадии занимали среднее положение, а при ЛЖНС IIА стадии были наименьшими. Это подтверждает, что по мере ухудшения клинического состояния наблюдается снижение показателей гемодинамики в исходном состоянии. Реакция СР при смене стадий сна больше выражена в случае отсутствия признаков ЛЖНС, чем при наличии ЛЖНС I стадии, однако в обеих группах средние значения СР во время быстрого сна были такими же как и в бодрствовании. То есть, если СР больше урежается в медленном сне, то больше учащается и в быстром сне и наоборот - если СР меньше урежается в медленном сне, то и меньше учащается в быстром сне. Изменения абсолютных значений СР у больных с наличием ЛЖНС IIА стадии протекают на фоне более высокой частоты ритма, но реакции ритма по изменениям относительных ее значений во время медленного сна совпадают с таковыми реакциями ритма у больных с отсутствием ЛЖНС. Реакция СР на быстрый сон наиболее выражена у больных с отсутствием ЛЖНС, и наименее у больных с наличием ЛЖНС IIА стадии.

Наибольшие изменения как абсолютных, так и относительных значений УОК и МОК при смене стадий сна наблюдаются у больных с отсутствием ЛЖНС: после уменьшения в I

стадии сна они постепенно увеличиваются до 4 стадии сна и снижаются в быстром сне. У больных с наличием ЛЖНС I стадии эти изменения УОК и МОК менее выражены. При смене стадий сна в этой группе больных практически постоянный МОК, после незначительного уменьшения в I стадии сна, обуславливается мало выраженными реакциями СР и УОК. Следует отметить, что абсолютные значения МОК практически не отличаются во время медленного сна в группах больных с отсутствием ЛЖНС и наличием ЛЖНС I стадии. Однако во время быстрого сна у больных с отсутствием ЛЖНС наблюдается заметное снижение УОК и МОК, а у больных с наличием ЛЖНС I стадии эти реакции выражены меньше. Как у больных с наличием ЛЖНС IА стадии, так и у больных с отсутствием ЛЖНС, степень изменений УОК и МОК при смене стадий сна выражена примерно одинаково, за исключением отсутствия уменьшения УОК и МОК в I стадии сна у больных с наличием ЛЖНС IА стадии. Однако наиболее неблагоприятным состоянием по отношению к гемодинамике является быстрый сон, во время которого УОК и МОК во всех группах снижается ниже исходного состояния бодрствования, но наиболее низкие показатели гемодинамики в этой стадии сна наблюдаются у больных с наличием ЛЖНС IА стадии.

Следует обратить внимание, что в группе больных с редуцированной структурой СР во сне, которую в основном составляли больные с наличием ЛЖНС I или IА стадии, наблюдаются заметно сниженные реакции СР и гемодинамики при смене стадий сна, а при выделении больных лишь с ЛЖНС IА стадии эти реакции выявляются. Это можно объяснить неоднородностью последней группы по отношению к структуре СР во сне - ее составляют 13 больных с редуцированной и 15 больных с типичной структурой СР во сне. Таким образом, наличие ЛЖНС не всегда приводит к снижению реакций СР и гемодинамики при смене стадий сна. Можно предположить, что изменение СР и гемодинамики при смене стадий сна позволит выявить степень включения некоторых механизмов компенсации функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях развития ЛЖНС.

Анализ характеристик СР и гемодинамики при смене стадий сна в группах больных, распределенных в зависимости от различных клинических признаков: наличия или отсутствия ИМ, его локализации и/или глубины, ишемии миокарда показал, что достоверные

различия отсутствуют. Наблюдаются лишь тенденции к снижению исходного уровня УОК и МОК в бодрствовании и меньшим реакциям СР и гемодинамики при смене стадий сна в случае наличия ИМ или обширной ишемии, а комбинация нескольких признаков приводит к большим изменениям этих характеристик. По-видимому, наличие ИМ и/или ишемии миокарда способствует развитию ЛЖНС или усугубляет ее и через этот механизм влияет на характеристики СР и гемодинамику.

Для проверки этого предположения выделили 2 группы больных: с наличием ЛЖНС, ИМ и ишемии миокарда (82 больных) и с отсутствием этих признаков (24 больных). В исходном состоянии более низкий уровень гемодинамики наблюдается у больных с наличием ЛЖНС, ИМ и ишемии миокарда ( $УОК_B = 66,9$  мл,  $МОК_B = 4,09$  л/мин,  $ОПСС_B = 2580$  дин·с·см<sup>-5</sup>), нежели у больных с отсутствием этих признаков ( $УОК_B = 87,5$  мл,  $МОК_B = 5,25$  л/мин,  $ОПСС_B = 1693$  дин·с·см<sup>-5</sup>), хотя частота ритма была одинаковой ( $RR_B = 1,00$  с). Если изменения СР и гемодинамики при смене стадий сна у больных при отсутствии ЛЖНС, ИМ и ишемии миокарда и больных с типичной структурой СР во сне были практически одинаковыми, то у больных с наличием ЛЖНС, ИМ и ишемии миокарда они были достоверно снижены.

Так как, вышеописанные осложнения ИБС имеют негативное воздействие на физическую работоспособность больных, возникает вопрос насколько физическая работоспособность и реакции СР и гемодинамики взаимосвязаны у больных и здоровых лиц. Возникает вопрос, как различаются изменения СР и гемодинамики у здоровых и больных ИБС с различным уровнем их физической работоспособности.

Анализ результатов тестирования в зависимости от уровня тренированности здоровых лиц (распределенных на 2 группы в зависимости от пороговой мощности физической нагрузки (ФН): от 600 до 900 кгм/мин, 15 исследуемых, и более 900 кгм/мин, 21 исследуемый) показал не только более высокий уровень гемодинамики и более низкую частоту ритма в бодрствовании, но и тенденцию к более выраженным их реакциям при смене стадий сна в группе лиц с более высокой пороговой мощностью ФН.

Больные ИБС, в зависимости от достигнутой пороговой мощности при ФН на велоэргометре, были распределены на 4 группы: (1) с очень низкой пороговой мощностью (меньше 150 кгм/мин), 74 больных; (2) с низкой поро-

говой мощностью (от 150 кгм/мин до 300 кгм/мин), 35 больных; (3) со средней пороговой мощностью (от 300 кгм/мин до 600 кгм/мин), 46 больных; (4) с высокой пороговой мощностью (в пределах от 600 кгм/мин до 900 кгм/мин), 18 больных. Наиболее низкие показатели гемодинамики в исходном состоянии бодрствования, как и следовало ожидать, были у больных с очень низкой пороговой мощностью при ФН. Хотя частота ритма практически была одинаковой, изменения абсолютных и относительных значений СР при смене стадий сна во всех группах больных ИБС были одинаковыми, динамика показателей гемодинамики различалась в группе больных ИБС с низкой, средней и высокой пороговой мощностью. У больных ИБС с очень низкой пороговой мощностью показатели УОК и МОК при смене стадий сна были наиболее низкими и постоянными при смене стадий сна. Таким образом, у больных ИБС с очень низкой физической работоспособностью наблюдаются не только низкий исходный уровень, но и заметно сниженные реакции гемодинамики на смену стадий сна.

Резюмируя можно отметить, что практически постоянный МОК при смене стадий сна у здоровых лиц обуславливается незначительным увеличением УОК при урежении ритма во время медленного сна и учащением ритма при снижении УОК в быстром сне. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, наблюдаются сниженные реакции СР и УОК на смену стадий сна, обусловлены сниженной вегетативной регуляцией и более низким исходным уровнем гемодинамики в бодрствовании. Они не позволяют поддерживать постоянный МОК, снижение которого наблюдается уже в I стадии сна и является наиболее выраженным в быстром сне. Больным с редуцированной структурой СР во сне характерны не только более высокие значения ОПСС и низкий уровень гемодинамики в бодрствовании, но и относительно стабильные показатели как СР, так и гемодинамики при смене стадий сна. У больных ИБС с наличием ЛЖНС I стадии наблюдается снижение реакций СР и гемодинамики на смену стадий сна, а в случае выраженных клинических признаков ЛЖНС IIА стадии происходит компенсаторное увеличение реакций показателей гемодинамики. Наблюдается параллелизм между реакциями СР и гемодинамики во время сна и физической работоспособностью обследованных лиц.

**Спектральный анализ variability сердечного ритма в различных стадиях сна.**

Определение вклада основных частотных составляющих энергетического спектра СР позволяет количественно отразить соотношения гуморального (НЧС) и рефлекторного (СЧС и ВЧС) звена регуляции СР и, тем самым, анализировать эти различия регуляции в группах исследуемых или при смене состояния в той же группе или у отдельного индивидуума.

У здоровых лиц в состоянии бодрствования, по средним абсолютным значениям энергии спектра СР наблюдается почти равномерное распределение частотных составляющих спектра с некоторой тенденцией превалирования рефлекторных. Рост дисперсии СР в I стадии сна сопровождается повышением дисперсии по всем составляющим спектра, но с явным превалированием роста НЧС и наименьшими изменениями ВЧС, что приводит к относительному возрастанию вклада НЧС. При углублении сна наблюдается снижение дисперсии ритма за счет снижения относительно вклада НЧС; вклады НЧС и СЧС уменьшаются ниже исходных их величин, в то время как вклад ВЧС возрастает недостоверно по сравнению с бодрствованием. Рост относительных вкладов НЧС и СЧС в быстром сне сопровождается ростом вклада НЧС до уровня I стадии, однако вклад ВЧС снижается до ее уровня в бодрствовании. Результаты показывают заметные изменения относительных вкладов НЧС и СЧС энергетического спектра СР и недостоверные изменения вклада ВЧС во время сна у здоровых лиц.

Наблюдается равномерное распределение относительных вкладов каждой частотной составляющей энергетического спектра СР в бодрствовании у здоровых лиц (рис. 5). Динамика относительных вкладов частотных составляющих во время сна имеет некоторые различия по сравнению с изменением абсолютных их значений. Относительный вклад СЧС, после недостоверного снижения в I стадии, остается постоянным во всех стадиях сна. Изменения относительного вклада НЧС имеют ту же направленность как и ее абсолютные значения: повышение в поверхностном и быстром сне и снижение в глубоком медленном сне. Изменения относительного вклада ВЧС, по сравнению с вкладом НЧС, имеют противоположное направление: снижение в I стадии, повышение в глубоком медленном сне и уменьшение в быстром сне. У здоровых лиц динамика относительных значений частотных составляющих спектра СР в бодрствовании и различных стадиях сна больше зависит от различий относительных вкладов НЧС и СЧС,

чем от вклада ВЧС, как это может показаться при визуальном анализе ритмограммы.

Больные ИБС в бодрствовании и различных стадиях сна отличаются от здоровых лиц сниженными значениями дисперсии СР. Эти различия обуславливаются меньшей энергией по всем частотным составляющим спектра СР. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, в бодрствовании наблюдается более выраженное снижение относительных вкладов ВЧС и СЧС спектра СР. Изменения дисперсии СР и его периодической структуры в различных

стадиях сна как у больных ИБС, так и у здоровых лиц в принципе схожие, но у больных ИБС они протекают на более низком уровне, зависящем от различия исходного уровня энергии спектра СР. У больных ИБС (по абсолютным значениям характеристик) наблюдается повышение относительного вклада НЧС в 1 стадии и быстром сне и ее снижение во время 3 и 4 стадии глубокого медленного сна. Изменения относительного вклада СЧС следует динамике вклада НЧС, а изменения вклада ВЧС имеют противоположное направление.

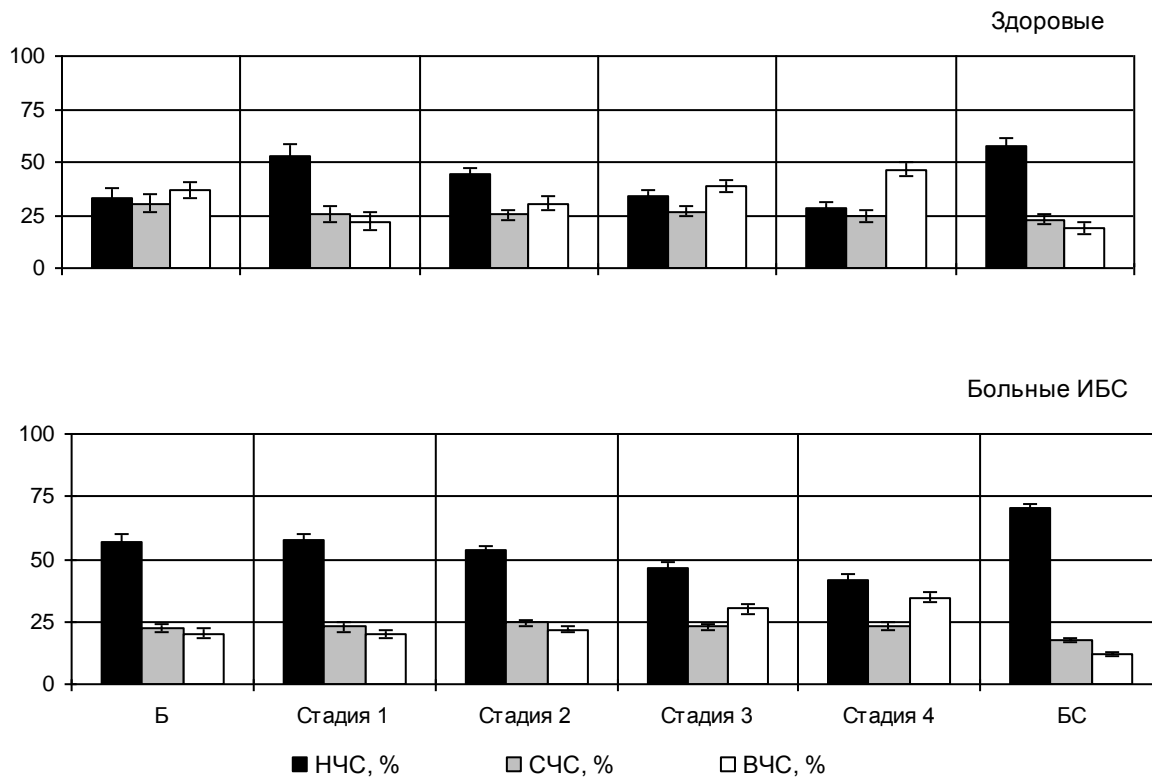


Рис. 5. Относительные значения трёх частотных составляющих энергетического спектра сердечного ритма в бодрствовании и различных стадиях сна у здоровых лиц и больных ИБС

Больные ИБС с редуцированной структурой СР во сне отличаются от больных с типичной структурой еще более низкими значениями дисперсии ритма, а также по всем частотным составляющим энергетического спектра СР в бодрствовании и различных стадиях сна. Особенно это снижение касается уровня относительных вкладов ВЧС и СЧС в случае исходно низкой частоты СР, обуславливающего заметное повышение относительного вклада НЧС. Основная структура изменений частотных составляющих во время различных стадий сна в этой группе схожая с

остальными группами, однако, изменения относительных вкладов ВЧС и СЧС при смене стадий сна, из-за низкого их исходного уровня, являются недостоверными.

Сравнение распределения каждой основной частотной составляющей энергетического спектра СР во время бодрствования у больных ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, указывает на значительное доминирование НЧС: относительный вклад НЧС содержит более половины энергии спектра СР. Это различие вызвано не увеличением относительного вклада НЧС, а зависит от более значитель-

ного снижения вклада СЧС, по сравнению с изменением вклада НЧС. Наибольшее доминирование относительного вклада НЧС наблюдается у больных ИБС, имеющих редуцированную структуру СР во сне, особенно на фоне исходно низкой частоты СР. Его доминирование, но менее выраженное, наблюдается также у больных ИБС, имеющих типичную и парадоксальную структуру СР на фоне исходно низкой частоты СР, хотя по периодической структуре СР во время бодрствования они более похожи на здоровых лиц нежели на другие группы больных ИБС.

Изменения относительных вкладов частотных составляющих энергетического спектра СР во время различных стадий сна у больных ИБС, в основном, похожи на эти изменения у здоровых лиц, т.е. относительный вклад НЧС снижается во время глубокого медленного сна и повышается в быстром сне, а вклад ВЧС имеет противоположные изменения. Различия наблюдаются только в динамике относительного вклада ВЧС: она возрастает при углублении сна, и в 4 стадии примерно достигает уровня, наблюдаемого во время бодрствования у здоровых лиц. Такие же изменения наблюдаются во всех группах больных ИБС. Ввиду снижения относительного вклада НЧС во время глубокого медленного сна наблюдается некоторая нормализация соотношений вкладов составляющих периодической структуры СР во время глубокого медленного сна не только у больных ИБС, имеющих типичную структуру СР во сне, но и у больных ИБС с редуцированной структурой СР. Противоположная тенденция наблюдается в быстром сне: ему, по сравнению с бодрствованием, характерно значительное увеличение относительного вклада НЧС во всех подгруппах больных ИБС, особенно у больных с редуцированной структурой СР во сне на фоне исходно низкой частоты ритма. Изменения относительного вклада СЧС у больных ИБС во время сна имеют некоторые различия: СЧС почти постоянен во всех стадиях медленного сна, но снижается в быстром сне особенно в группе больных с редуцированной структурой СР (у здоровых относительный вклад СЧС остается без изменений так же и в быстром сне).

Изменения относительных вкладов соотношения частотных составляющих энергетического спектра СР во время сна у больных ИБС, как и у здоровых лиц, зависит больше от динамики НЧС. Однако различия относительных вкладов частотных составляющих струк-

туры СР у больных ИБС и здоровых лиц обусловлено в основном различиями вкладов ВЧС и СЧС.

Таким образом, изменение общей дисперсии СР во время отдельных стадий сна сопровождается различиями распределения вкладов частотных составляющих спектра СР как у здоровых, так и у больных ИБС. Относительное возрастание вклада ВЧС в глубоком медленном сне и вклада НЧС в быстром сне зависят от более значимой динамики НЧС и СЧС, но менее зависят от изменений ВЧС. Больные ИБС отличаются от здоровых лиц более низким уровнем общей дисперсии СР и повышением относительного вклада НЧС ввиду более выраженного снижения ВЧС и СЧС в бодрствовании и во время сна. Эти изменения больных ИБС коррелируют с уровнем снижения их функционального состояния. В медленном сне у больных ИБС проявляется тенденция к нормализации соотношения вкладов частотных составляющих, а в быстром сне наблюдается обратное явление - более заметное снижение рефлекторной регуляции СР сопровождается более частым проявлением нарушений сердечной деятельности, т.е., лишь медленный сон имеет как бы восстановительное влияние на рефлекторную регуляцию СР, причем, этот эффект сопровождается тенденцией повышения МОК в глубоком медленном сне. Представленное исследование составляющих энергетического спектра СР демонстрирует значимость методики как неинвазивного инструмента изучения вегетативной регуляции СР.

С другой стороны, анализ СР при помощи скатерграмм также позволяет определять степень variability СР. На рис. 3 представлены примеры анализа стационарных отрезков ритмограмм методами скатерграмм и функции спектральной плотности. У здорового человека с нормальной вегетативной регуляцией СР: равномерному распределению всех трех частотных составляющих спектра соответствует облако точек, означающих интервалы RR и их взаимосвязь. На рис. 6 представлены скатерграммы всей ночной записи интервалов RR, УОК и их взаимосвязи. У больного ИБС, с уже исходно сниженной вегетативной регуляцией СР, по сравнению со здоровыми, наблюдается сужение границ разброса интервалов RR, означающее снижение variability СР и его вегетативной регуляции на фоне уменьшенного уровня УОК.

**Восстановление функции сердечно-сосудистой системы во время сна.**



Изменения СР и гемодинамики в аналогичных стадиях последующих циклов сна позволяют определить способность функции сердечно-сосудистой системы к восстановлению. Можно предполагать, что сон, способствуя восстановлению деятельности центральной нервной системы, способствует восстановлению функции вегетативной нервной системы,

а тем самым и восстановлению функционального состояния регуляторных систем сердечно-сосудистой системы. Так как структура сна имеет циклический характер, т.е. смена стадий сна повторяется в различных циклах сна, возникает вопрос, насколько характеристики СР и гемодинамики меняются в тех же стадиях последующих циклов сна, т.е. к утру.

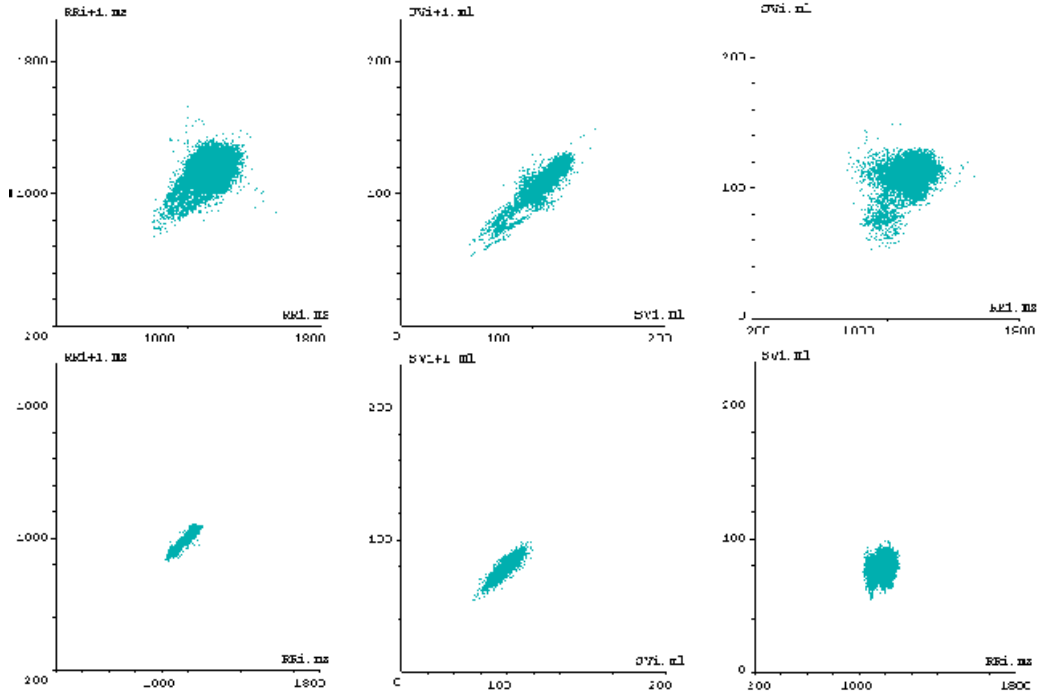


Рис. 6. Скатерграммы интервалов RR, УОК и их взаимосвязи у здорового исследуемого (вверху) и больного ИБС (внизу)

У здоровых лиц наиболее выраженная динамика СР в последующих циклах сна наблюдается во 2 стадии и в быстром сне. Менее выраженное урежение СР к утру наблюдается в 4

и 1 стадиях сна. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, динамика СР от бодрствования вечером к утру, в соответствующих стадиях сна, менее выражена (рис. 7).

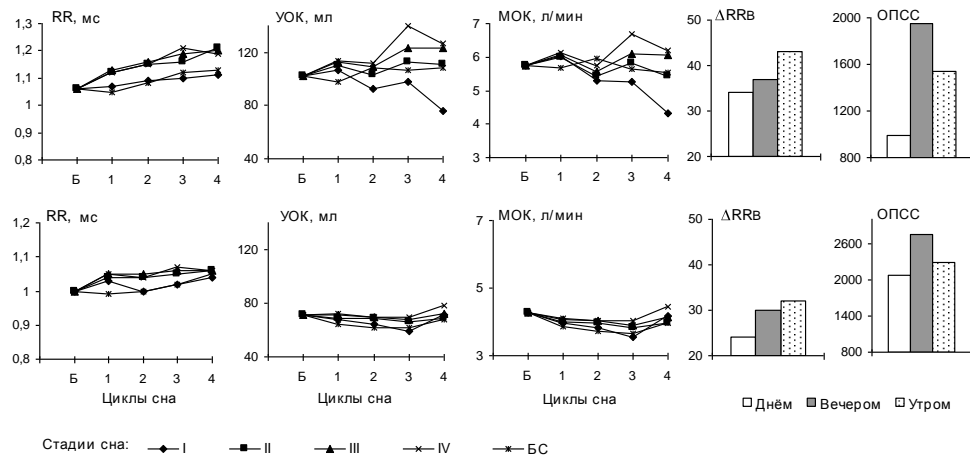


Рис. 7. Восстановление функции сердечно-сосудистой системы во время сна: изменения сердечного ритма (интервалов RR), ударного и минутного объемов крови в аналогичных стадиях различных циклов сна, а также максимальная реакция СР на АОП и ОПСС днём, вечером и утром у здоровых лиц (вверху) и больных ИБС (внизу)

Степень урежения ритма к утру примерно одинакова во всех стадиях сна, за исключением 1 стадии. Незначительная динамика СР в 1 стадии сна последующих циклов, по видимому, объясняется природой этой стадии, которая часто идет после пробуждения среди ночи, когда активируется симпатическая и снижается парасимпатическая активность. В целом, менее выраженная динамика ритма у больных ИБС, по сравнению со здоровыми, может быть объяснена исходно сниженной вегетативной его регуляцией, сниженным ее функциональным резервом.

Динамика УОК у здоровых лиц в аналогичных стадиях сна последующих циклов имеет положительную направленность, которая наиболее выражена в 3 и 4 стадиях сна, за исключением 1 стадии, в которой УОК снижается. Увеличение УОК, при урежении СР к утру, обуславливает незначительную положительную динамику МОК в стадиях медленного сна, которая в принципе повторяет динамику УОК.

У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, динамика УОК в аналогичных стадиях сна последующих циклов имеет противоположную, т.е. отрицательную динамику, особенно в быстром сне (рис. 7). Хотя наблюдается только тенденция снижения УОК к утру, однако, при параллельном урежении СР это обуславливает и некоторое уменьшение МОК в течение ночи. Следует обратить внимание, что в предутренние циклы (4 цикл сна) прорисовывается тенденция увеличения гемодинамики.

Возникает вопрос, однородна ли направленность динамики СР и гемодинамики в соответствующих группах исследуемых. Оказалось, что как в группе здоровых лиц, так и в группе больных ИБС наблюдаются случаи как четкого урежения СР к утру, так и отсутствия существенной динамики. Поэтому, обе группы исследуемых были разделены на 2 подгруппы: (1) с урежением СР к утру; (2) с отсутствием урежения СР к утру.

В подгруппе здоровых лиц с урежением ритма к утру (33 исследуемых) наблюдается достоверное снижение частоты СР и увеличение УОК в аналогичных стадиях сна последующих циклов, обуславливающие практически постоянный МОК. В подгруппе здоровых лиц с отсутствием урежения ритма к утру (9 исследуемых) отсутствует четкая динамика СР

в аналогичных стадиях последующих циклов сна, однако наблюдается тенденция увеличения УОК и МОК в 3 и 4 стадиях сна и снижения в 1, 2 стадиях и в быстром сне.

Следует обратить внимание, что в обеих подгруппах здоровых лиц наблюдается различный исходный уровень СР. В случае нормальной исходной частоты ритма ( $RR_b=1,03$  с) наблюдается заметное урежение ритма к утру, а в случае исходной брадикардии ( $RR_b=1,16$  с) - отсутствует четкая динамика ритма к утру. Таким образом в предутренние циклы сна частота ритма в обеих подгруппах имеет схожие значения, это можно интерпретировать как нормализацию частоты СР, т.е. как проявление восстановительной функции сна относительно восстановления превалирования парасимпатического влияния на частоту СР. Аналогичный вывод можно делать и относительно динамики УОК и МОК. Увеличивается также и амплитуда реакции СР и УОК при смене стадий сна. В случае более высокой исходной частоты ритма наблюдается более низкий уровень УОК и МОК, которые в течение ночи имеют тенденцию повышаться, а в случае более низкой исходной частоты ритма наблюдается тенденция к снижению УОК и МОК в предутренние циклы сна, за исключением 3 и 4 стадии сна.

В группе больных ИБС также выделились две подгруппы - с урежением ритма к утру (88 больных, из них 27 без признаков ЛЖНС, 43 с ЛЖНС I стадии, а 19 с ЛЖНС IIА стадии) и с отсутствием урежения ритма к утру (85 больных, из них 28 без признаков ЛЖНС, 44 с ЛЖНС I стадии и 12 с ЛЖНС IIА стадии). В обеих подгруппах больных исходный уровень СР несколько различается. Как и у здоровых лиц, у больных ИБС в случае более высокой исходной частоты ритма ( $RR_b=0,97$  с) наблюдается четкое урежение ритма к утру, а в случае более низкой исходной частоты ритма ( $RR_b=1,03$  с) - отсутствует урежение ритма в последующих циклах сна. Однако показатели гемодинамики в обеих подгруппах больных ИБС, по сравнению со здоровыми, имеют противоположную тенденцию изменения. В случае более высокой исходной частоты ритма наблюдаются и более высокие значения МОК и УОК, а в случае более низкой частоты ритма - более низкие значения МОК и УОК, что можно интерпретировать как разнонаправленность в регуляции. Динамика же УОК и МОК в обеих подгруппах больных имеет тенденцию к снижению гемодинамики в аналогичных

стадиях последующих циклов сна, за исключением прудутреннего 4 цикла сна. Она более выражена в подгруппе больных с более высоким исходным уровнем УОК и МОК. Таким образом, в последних циклах сна наблюдается как бы тенденция восстановления вегетативной регуляции СР и уровня гемодинамики у больных ИБС, наиболее выраженная у тех, у кого исходный уровень гемодинамики ниже.

В обеих подгруппах больных ИБС клиническое состояние обследуемых, по отношению к проявлению ЛЖНС, было практически одинаковым, а различался только исходный уровень СР и гемодинамики. Это говорит об информативности показателей СР и гемодинамики, а также степени их изменений в аналогичных стадиях последующих циклов сна для определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Однако, возникает вопрос, насколько направление динамики СР и гемодинамики в аналогичных стадиях последующих циклов зависит от признаков ЛЖНС и характера структуры СР во сне. Для этой цели больных с типичной и редуцированной структурой СР во сне разделили на подгруппы в зависимости от наличия признаков ЛЖНС и направления динамики СР к утру.

*Группа больных с типичной структурой СР во сне и отсутствием признаков ЛЖНС.* Как в подгруппе с четким урежением СР к утру так и в подгруппе с отсутствием урежения СР к утру, исходный уровень СР был практически одинаковым ( $RR_B = 1,01$  с и  $RR_B = 1,04$  с, соответственно в 1 и 2 подгруппах), однако, в последней подгруппе уровень гемодинамики был несколько ниже ( $УОК_B = 88$  мл,  $МОК_B = 5,11$  л/мин и  $УОК_B = 71$  мл,  $МОК_{BБ} = 4,10$  л/мин, соответственно в 1 и 2 подгруппах). Если в подгруппе с четким урежением ритма к утру показатели гемодинамики (как УОК так и МОК) после незначительного увеличения в 1 цикле (в стадиях медленного сна) снижаются во 2 и 3 циклах и снова повышаются в 4 цикле, превышая их уровень в бодрствовании, то в подгруппе с отсутствием урежения ритма к утру - после снижения в 1 цикле они постепенно снижаются до последних циклов и заметно возрастают лишь в 4-том, не достигая уровня в бодрствовании, за исключением стадий глубокого медленного сна. Так, что адаптация сердечно-сосудистой системы к смене стадий сна в течение ночи оказалась лучше выраженной в подгруппе больных с урежением ритма к утру в случае типической структуры СР.

*Группа больных с типичной структурой*

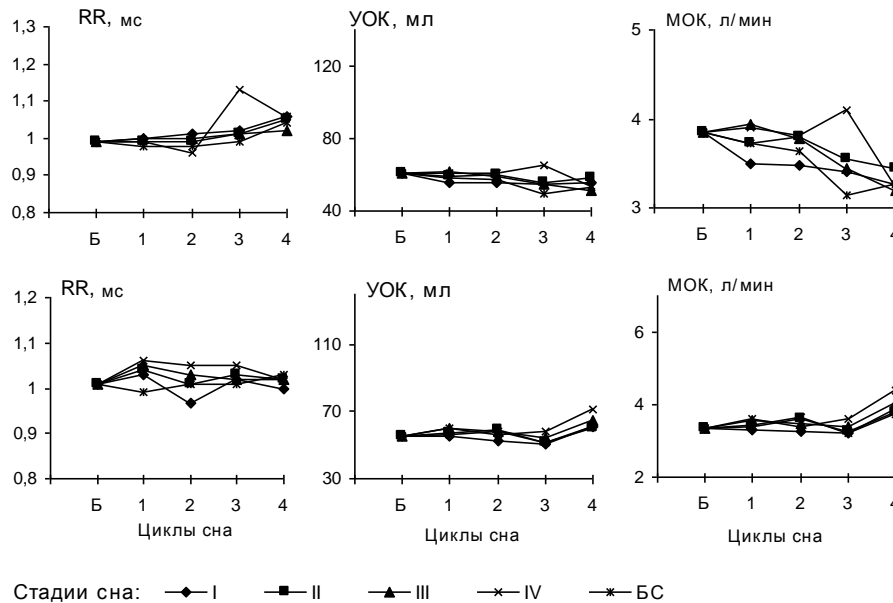
*СР во сне и наличием признаков ЛЖНС.* В подгруппе больных с типичной структурой СР во сне и с четким урежением ритма к утру в случае наличия ЛЖНС, по сравнению с такой же подгруппой с отсутствием ЛЖНС, в исходном состоянии наблюдается более высокая частота СР и более низкий уровень гемодинамики ( $RR_B = 0,97$  с,  $УОК_B = 61$  мл,  $МОК_B = 4,14$  л/мин и  $RR_B = 1,01$  с,  $УОК_B = 88$  мл,  $МОК_B = 5,11$  л/мин, соответственно в группах с ЛЖНС и отсутствием ЛЖНС). В подгруппах же с отсутствием урежения ритма к утру в случае наличия ЛЖНС и отсутствия ЛЖНС исходный уровень СР и гемодинамики практически одинаков ( $RR_B = 1,05$  с,  $УОК_B = 74$  мл,  $МОК_B = 4,16$  л/мин и  $RR_B = 1,04$  с,  $УОК_B = 71$  мл,  $МОК_B = 4,10$  л/мин, соответственно в группах с наличием ЛЖНС и отсутствием ЛЖНС). Так, что направление изменения СР к утру имеет большую связь с исходным уровнем СР, чем с наличием ЛЖНС, а некоторые различия наблюдаются только по отношению динамики УОК и МОК в последующих циклах сна. Если в подгруппе больных с урежением ритма к утру, УОК и МОК после незначительного увеличения в 1 цикле сна имеют тенденцию снижаться в последующих циклах ниже уровня в бодрствовании, то в подгруппе больных с отсутствием урежения ритма к утру наблюдается незначительное уменьшение УОК и МОК в первой половине ночи и постепенное повышение УОК и МОК к утру (4 цикл сна), превышая утром исходный уровень в бодрствовании перед сном. Таким образом, адаптация сердечно-сосудистой системы к смене стадий сна в этой подгруппе больше обусловлена не изменениями СР, а изменениями гемодинамики, и восстановительное влияние сна относительно гемодинамики очевидно.

*Группе больных с редуцированной структурой СР во сне* было характерно наличие признаков ЛЖНС. Как в подгруппе больных с тенденцией урежения ритма к утру, так и в подгруппе с отсутствием его урежения исходная частота СР практически одинакова, незначительно различаются лишь показатели гемодинамики, уровень которых ниже в последней подгруппе, хотя и не существенно ( $RR_B = 0,99$  с,  $УОК_B = 61$  мл,  $МОК_B = 3,85$  л/мин и  $RR_B = 1,01$  с,  $УОК_B = 55$  мл,  $МОК_B = 3,36$  л/мин, соответственно в подгруппах с урежением ритма к утру и с отсутствием его урежения).

Если в подгруппе с тенденцией урежения ритма к утру УОК и МОК в последующих

циклах сна постепенно снижаются ниже уровня в бодрствовании (несмотря на урежение СР), то в подгруппе с отсутствием урежения ритма к утру наблюдаются незначительные колебания УОК и МОК в последующих циклах сна первой половины ночи, и некоторая тенденция их увеличения выше уровня в бодрствовании в 3 и 4 циклах сна (рис. 8). То есть, в подгруппе больных с отсутствием урежения ритма к утру адаптация сердечно-сосудистой системы при смене стадий сна происходит в

основном через изменения УОК и МОК, а в группе с урежением СР эта способность отсутствует. В подгруппе больных с урежением ритма к утру УОК и МОК в течение ночи имеют тенденцию постепенно уменьшаться и к утру они достигают наименьших величин. В этой подгруппе явно преобладают больные с комбинацией неблагоприятных клинических признаков: ЛЖНС, ИМ и обширной ишемии миокарда.



**Рис. 8.** Восстановление функции сердечно-сосудистой системы во время сна: изменения сердечного ритма (интервалов RR), ударного и минутного объемов крови в аналогичных стадиях различных циклов сна у больных с редуцированной структурой СР во сне (вверху - больные с тенденцией урежения ритма к утру, внизу - больные с отсутствием урежения ритма)

У больных с редуцированной структурой СР во сне, в бодрствовании наблюдается низкий уровень УОК и МОК, которые постепенно уменьшаются до 3 стадии и только в 4 стадии отмечается тенденция к их компенсаторному повышению, не достигающего уровня в бодрствовании. Несмотря на практически стабильный СР, относительная высокочастотная составляющая в спектре СР у этой категории больных является выраженной. Это можно объяснить незначительными изменениями интервала RR, очевидно, ввиду включения механизма Франка-Старлинга из-за изменяющегося кровенаполнения правого сердца. Это может быть интерпретировано как преобладание кардио-кардиального рефлекса над барорефлекторной регуляцией, что характерно больным с ЛЖНС, низким уровнем МОК и плохой контрактильной функцией сердца.

О восстановительной функции сна относи-

тельно сердечно-сосудистой системы говорит и увеличение максимальной реакции СР при АОП утром, после сна, а также снижение ОПСС и систолического АД. Если у здоровых лиц увеличение максимальной реакции СР при АОП (от  $\Delta RR_{в} = 33,9\%$  днем,  $\Delta RR_{в} = 37,2\%$  вечером и до  $\Delta RR_{в} = 43,3\%$  утром) идет параллельно урежению СР ( $RR = 1,00$  с, днем и  $RR = 1,09$  с, утром), а ОПСС повышается к вечеру и снижается утром (ОПСС = 991 дин/с/см<sup>-5</sup> днем, ОПСС = 1950 дин/с/см<sup>-5</sup> вечером и ОПСС = 1541 дин/с/см<sup>-5</sup> утром), то у больных ИБС это можно назвать нормализацией максимальной реакции СР при АОП, так как днем она снижена, а утром повышается до нормальных величин ( $\Delta RR_{в} = 24,1\%$  днем и  $\Delta RR_{в} = 31,8\%$  утром). В отличие от здоровых эти изменения идут параллельно снижению ОПСС (ОПСС = 2716 дин/с/см<sup>-5</sup> вечером и ОПСС = 2279 дин/с/см<sup>-5</sup> утром), а не сниже-

нию частоты ритма ( $RR = 0,98$  с, вечером и  $RR = 1,00$  с, утром).

Это иллюстрирует и анализ больных с таким образом, увеличение реакции СР при АОП в этой группе больше связано со снижением ОПСС ( $ОПСС = 2936$  дин/с/см<sup>-5</sup> и  $ОПСС = 2293$  дин/с/см<sup>-5</sup>, соответственно вечером и утром) и тенденцией роста УОК ( $УОК = 68,8$  мл и  $УОК = 75,7$  мл) при практически постоянном СР ( $RR = 1,00$  с и  $RR = 1,02$  с). Иными словами, можно предполагать, что у больных, при развитии ЛЖНС, восстановление функционального состояния сердечно-сосудистой системы во время сна имеет другой механизм, нежели у здоровых лиц. Если у здоровых это происходит через восстановление регуляции частоты СР, то у больных ИБС, лишь частично, а при снижении возможностей вегетативной регуляции СР более активно включается механизм регуляции МОК через изменение УОК посредством снижения тонуса периферических сосудов, т.е. происходит переход на менее экономный процесс регулирования гемодинамики.

В группе больных ИБС с редуцированной структурой СР наблюдается обратная картина - ОПСС не снижается, а повышается после сна, причем это более выражено в группе больных с отсутствием динамики СР во сне, и сопровождается некоторым ростом систолического и диастолического АД. В группе больных с урежением СР к утру наблюдается снижение систолического АД, возможно из-за снижения сократительной функции, так как ОПСС повышается также. В обеих группах наблюдается возрастание отдельного вклада низкочастотной составляющей спектра СР (до 72%) и снижение среднечастотной составляющей (до 15,2%), а реакция СР при АОП меняется незначительно. У них при незначительном урежении ритма ( $RR_4 = 1,03$  с) к утру наблюдается наименьший уровень гемодинамики ( $УОК_4 = 52,0$  мл и  $МОК_4 = 3,16$  л/мин). Тем самым, можно предполагать, что такая динамика свидетельствует об отсутствии возможностей компенсации функции сердечно-сосудистой системы во сне, как за счет регуляции СР, так и за счет сосудистых компенсаторных механизмов. И, таким образом, у этой части больных наблюдается даже тенденция ухудшения функции сердечно-сосудистой системы в утренние часы.

Таким образом, можно сказать, что анализ структуры СР во сне и ее динамики в течение ночи позволяет понять некоторые механизмы восстановления резервных возможностей сер-

пичной структурой СР во сне. Нормализация ОПСС среди них происходит лишь в группе больных с отсутствием динамики СР во сне, и, дечно-сосудистой системы и более четко оценить их у конкретных исследуемых, что особенно важно при оценке состояния больных с ЛЖНС.

Резюмируя следует сказать, что сон по отношению к сердечно-сосудистой системе имеет восстановительную функцию через изменения частоты ритма и гемодинамики (УОК и МОК), зависящих от исходного их уровня даже при одинаковой выраженности ЛЖНС. В случае более высокой частоты ритма наблюдается урежение ритма к утру, а в случае более низкого уровня гемодинамики, особенно у больных с редуцированной структурой СР во сне и наличием признаков ЛЖНС, более выражено повышение УОК и МОК в последних циклах сна. Наиболее неблагоприятной, относительно изменения уровня гемодинамики во сне, оказалась группа больных с редуцированной структурой СР во сне и тенденцией урежения СР к утру.

Таким образом мониторинг показателей СР и гемодинамики во время сна, а в некоторых случаях даже только определение исходного уровня СР, УОК и типа структуры СР во сне, позволяет достаточно четко оценить возможность компенсации сердечно-сосудистой системы у конкретного обследуемого.

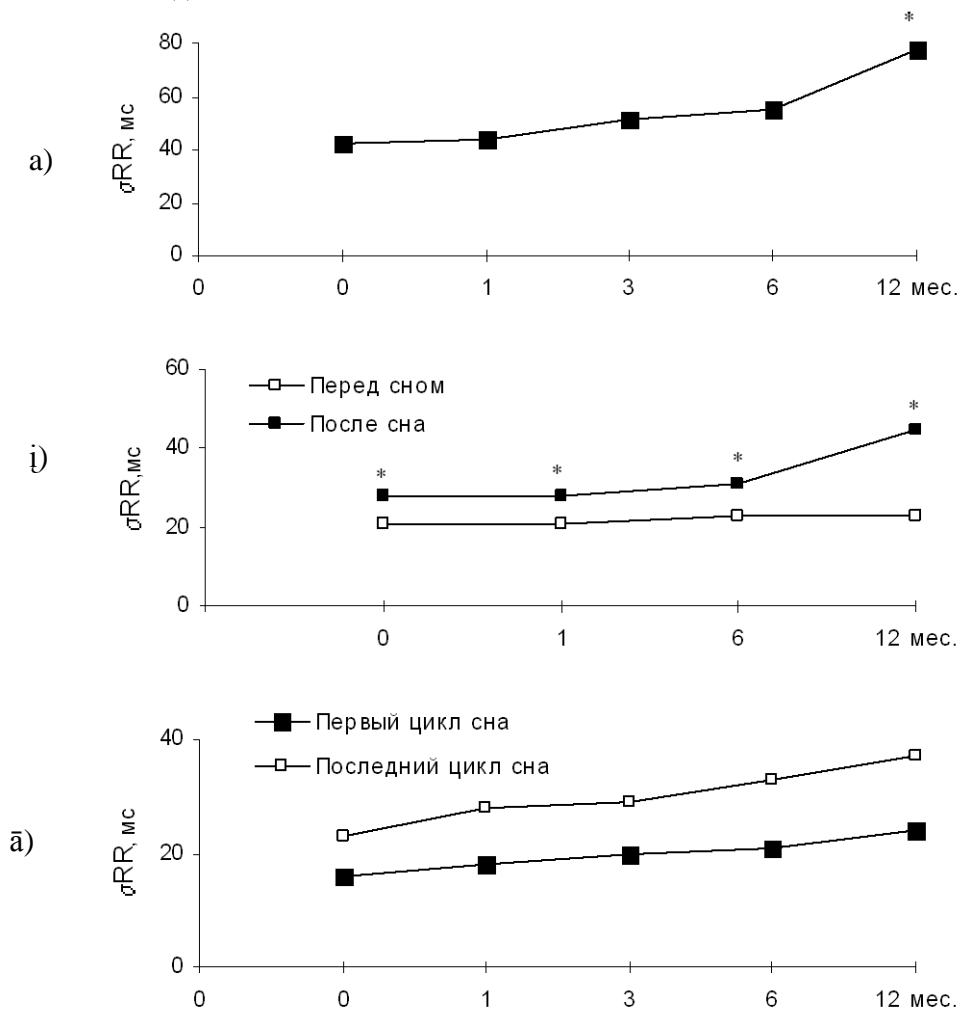
#### **Воздействие ингибиторов АКФ на вариабельность сердечного ритма.**

При развитии ИБС и ЛЖНС угнетается инотропная функция миокарда и снижается рефлекторная вегетативная регуляция СР. ЛЖНС, особенно при наличии ишемии миокарда, снижается функция адренергических и холинергических рецепторов сердца, что вызывает через звено барорефлекса снижение вариабельности СР. С другой стороны, при наличии признаков ЛЖНС, постепенно включаются компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы. Они могут развиваться через повышение симпатической активности, включая активацию гуморальной вазопрессорной системы, либо через изменения метаболизма клеток миокарда, связанные с изменением вегетативной регуляции СР. Также известно, что АКФ ингибиторы, при ЛЖНС, через изменение процесса ремоделинга миокарда уменьшают развитие дисфункции левого желудочка, восстанавливают рефлекторную регуляцию и снижают развитие осложнений после острого инфаркта миокарда, а также увеличивают выживаемость после него. С та-

кой точки зрения, способность сердечно-сосудистой системы восстанавливаться во время сна должно увеличиваться после лечения ингибиторами АКФ.

Было обнаружено, что у больных ИБС, по сравнению с контрольной группой, лечение АКФ ингибиторами, вызывает: (1) после 1 месяца увеличение физической толерантности; (2) после 3 месяцев снижение конечносистолических и конечнодиастолических полостей

левого желудочка, а также увеличение вариабельности СР (по результатам спектрального анализа); (3) после 6 месяцев увеличивается максимальная реакция СР при АОП; и (4) после 12 месяцев к ранее упомянутым признакам присоединяется увеличение параметров гемодинамики - снижение ОПСС, увеличение УОК и МОК, а также уменьшение массы левого желудочка.



**Рис. 9.** Изменение вариабельности сердечного ритма во время сна у больных ИБС в течение лечения ингибиторами АКФ: а) - вариабельность СР всей ночной записи; б) - вариабельность СР перед сном и после сна; в) - вариабельность СР в первом и в последнем циклах сна (\* $p < 0.05$ )

Анализ вариабельности СР во время сна - показал, что достоверное увеличение наблюдается только после 12 месяцев лечения АКФ ингибиторами (рис. 9). Следует обратить внимание, что только после увеличения общей вариабельности СР во время сна, из-за снижения термометаболического и гуморального звена, а также повышения влияния рефлекторного звена вегетативной регуляции, наблюдается заметное повышение значений вари-

бельности СР после сна, по сравнению со значениями вариабельности СР перед сном, что свидетельствует об улучшении функции сердечно-сосудистой системы во сне. Таким образом, применение АКФ ингибиторов при снижении вегетативной регуляции СР и потере способности сердечно-сосудистой системы восстановиться во время сна может быть целесообразным, особенно у больных ИБС при наличии ЛЖНС. АКФ ингибиторы, восстано-

ливая сниженную вегетативную регуляцию СР и характеристики гемодинамики, способствуют повышению адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы на изменение факторов внешней и внутренней среды организма. Основным механизмом быстрого реагирования по данным реакций СР на функциональные тесты является выключение доминирующей в покое парасимпатической регуляции СР, сопровождаемое последующим повышением симпатической активности [20]. Аналогичный механизм действует и при смене стадий сна: при углублении медленного сна происходит повышение влияния парасимпатической и снижение симпатической регуляции СР, а в быстром сне - снижение парасимпатической и небольшое повышение симпатической регуляции СР [25, 43]. Реакции СР как на физическое тестирование, так и на смену стадий сна зависят от состояния вегетативной регуляции СР и наибольшими являются у тренированных спортсменов, имеющих высокий уровень парасимпатической регуляции и центральной гемодинамики [12]. Наиболее сниженные реакции СР при физическом тестировании и смене стадий сна оказались у больных с низким уровнем центральной гемодинамики и сниженной вегетативной регуляцией СР, особенно у больных перенесших инфаркт миокарда и имеющих признаки ЛЖНС. Это указывает на снижение реакций СР при ухудшении функционального состояния больного, так как наиболее стабильный СР при смене стадий сна наблюдался у больных ИБС с редуцированной структурой СР во сне [43]. Для этой группы больных характерно также и низкий уровень центральной гемодинамики в исходном состоянии бодрствования, наличие выраженных признаков ЛЖНС и перенесенного инфаркта миокарда. Реакции СР у них снижены не только при смене стадий сна, но и при физической нагрузке [11]. Это еще раз подтверждает, что степень реакции СР на смену стадий сна и другие функциональные тесты, в основном, обуславливается исходным уровнем вегетативной регуляции СР и центральной гемодинамикой.

У больных, по сравнению со здоровыми, наблюдается снижение влияния обоих отделов вегетативной нервной системы, но в основном парасимпатического. Это отражается через снижение динамики СР и его дисперсии, особенно высокочастотной составляющей спектра, а у больных с редуцированной структурой во сне и среднечастотной составляющих спектра СР при смене стадий сна. Сопровождают

дечно-сосудистой системы, что отражает вариабельность СР.

СР является инструментом быстрого реагирования эти явления сниженный уровень УОК и МОК во сне, особенно в быстром сне, создает условия для проявления в последнем нарушении сердечной деятельности, в том числе нарушений ритма. Возникает вопрос, что больше определяет изменения гемодинамики при смене стадий сна - сдвиги периферической гемодинамики и частоты ритма или изменение контрактильной способности миокарда. В литературе имеются работы [31, 32], в которых изучены реакции УОК и МОК при смене стадий сна, в основном, у здоровых лиц и только в одном случае у больных АГ [16]. Одни авторы [25], исследовавшие 15 молодых добровольцев во время сна с применением метода разведения краски для определения показателей гемодинамики, обнаружили уменьшение УОК в 1 стадии сна, непостоянный его рост в 3, 4 стадиях и снижение в быстром сне, а другие [32], применившие метод тетраполярной грудной реографии на здоровых лицах, 4 женщинах и 4 мужчинах, установили постоянное снижение УОК во время сна, включая быстрый сон. Однако, указывается, что во время сна МОК снижается [25, 26], особенно в быстром сне [17, 31, 32], или остается практически постоянным [22], хотя имеются данные и о недостоверном повышении МОК в быстром сне [25]. Работы группы авторов [32], применивших метод тетраполярной грудной реографии, хотя и на малом количестве исследуемых, подтвердили снижение МОК и УОК во время сна. В принципе это не противоречит нашим данным, указывающим на практически постоянный МОК при смене стадий сна, но не достигающий своих значений в бодрствовании у здоровых лиц и о его уменьшении у больных ИБС. Уровень гемодинамики во время сна незначительно ниже ее уровня в бодрствовании, так как сон является трофотропным состоянием организма [22], не требующим повышенного обмена веществ, и, следовательно, высокого уровня МОК. Более того, во время медленного сна метаболическая активность и температура тела являются пониженными и только в быстром сне наблюдается эрготропная направленность вегетативных функций [27].

Если одни авторы [25] считают, что уменьшение МОК во время сна больше зависит от урежения ритма, чем от снижения УОК, то другие [32], не наблюдавшие достоверных изменений частоты ритма при смене стадий сна, это относят за счет снижения УОК. Во

всех группах исследуемых, за исключением больных ИБС с редуцированной структурой СР во сне, мы наблюдали достоверное урежение ритма в медленном сне и его достоверное учащение в быстром сне. Только степень этих изменений зависела от исходного уровня вегетативной регуляции СР и клинического состояния больных. Изменения УОК были недостоверными во время медленного сна и только в быстром сне во всех группах исследуемых наблюдали достоверное снижение УОК, что подтверждается и большинством авторов [17, 25, 32]. При переходе от бодрствования к 1 стадии сна наблюдали снижение УОК, однако у больных ИБС и пограничной АГ, по сравнению со здоровыми лицами, оно было более выраженным. Величина УОК обуславливается в основном тремя факторами - контрактильной способностью миокарда, преднагрузкой и постнагрузкой сердца [15]. При засыпании повышается влияние парасимпатической регуляции и заметно снижается влияние симпатической, что, повидимому, приводит к снижению контрактильной функции миокарда, зависящей, в основном, от симпатической регуляции. Исследование внутрисуточных изменений МОК, [31] показало, что снижение УОК во время сна зависит от снижения контрактильной функции миокарда, а не изменений преднагрузки и постнагрузки сердца. Они указывают, что постнагрузка сердца должна уменьшаться за счет снижения АД в первые минуты сна, а преднагрузка сердца должна увеличиваться за счет увеличения венозного притока к сердцу в лежащем положении во время сна, и тем самым исключают влияние преднагрузки и постнагрузки сердца на снижение УОК во время сна. Однако в наших исследованиях УОК определялся в лежащем положении, как во время сна, так и в бодрствовании, поэтому, интерпретация о повышении преднагрузки сердца за счет изменения положения тела исключается. Более того, имеются данные о расширении вен [40] и уменьшении центрального венозного давления [25] в медленном сне, что должно приводить к уменьшению преднагрузки сердца. Таким образом, по нашему мнению, снижение УОК при засыпании у здоровых лиц, в основном обуславливается уменьшением контрактильной функции миокарда за счет снижения симпатической активности, и снижением преднагрузки сердца за счет уменьшения венозного притока крови к правому сердцу из-за изменений венозного кровотока.

Во 2, 3 и 4 стадиях сна во всех группах ис-

следуемых наблюдается постепенное увеличение УОК. Однако степень увеличения УОК соответствует выраженности урежения ритма, т.е. чем больше СР урежается, тем больше увеличивается УОК, хотя такие взаимоотношения более характерны для здоровых лиц. Это позволяет предполагать, что во 2, 3 и 4 стадиях сна, когда симпатическая и парасимпатическая активность уже сбалансирована, незначительное повышение УОК больше зависит от увеличения времени диастолы и механизма Франка-Старлинга. Снижение УОК в быстром сне зависит не только от укорочения времени диастолы за счет учащения ритма, но и от увеличения постнагрузки сердца, так как наблюдается повышение АД [36] и сужение периферических сосудов [25], вызывающие рост ОПСС.

У здоровых лиц снижение УОК в быстром сне компенсируется учащением СР, и МОК достоверно не изменяется, то у больных ИБС учащение ритма в быстром сне выражено меньше из-за исходно сниженной вегетативной регуляции СР, и МОК уменьшается достоверно. У больных ИБС ухудшение гемодинамики наряду с заметным снижением парасимпатической регуляции во время быстрого сна, очевидно, являются основными факторами, обуславливающими появление нарушений сердечной деятельности во время сна. У больных ИБС с признаками ЛЖНС ПА стадии на фоне перенесенного ИМ наблюдается сниженные хронотропные реакции СР на функциональные пробы [23], что указывает на снижение вегетативной регуляции сердца. Компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы у этой категории больных включены через активацию симпатической регуляции уже в исходном состоянии на фоне снижения парасимпатической. Поэтому, ввиду заметно суженного функционального резерва вегетативной регуляции СР, при засыпании не наблюдается заметного снижения симпатической активности и УОК в группе больных с ЛЖНС ПА стадии практически не уменьшается (контрактильная способность миокарда не угнетается), а урежение ритма, достигающее максимума в глубоком медленном сне, зависит от незначительного увеличения парасимпатической регуляции.

С другой стороны, сон, особенно медленный, ввиду своей цикличности и чередования тропотропных и эрготропных фаз, имеет восстановительную функцию и относительно сердечно-сосудистой системы. Поэтому, анализ динамики СР, УОК и МОК в течение ночи



позволяет более точно оценить компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы у больных ИБС. Это особенно важно при наличии ЛЖНС, когда физическое тестирование имеет серьезные ограничения.

Если у здоровых лиц механизмы восстановительной функции включаются в основном через урежение СР и ему соответствующее повышение УОК, обуславливающие практически постоянный МОК в течение ночи, то у больных ИБС, при сниженном уровне вегетативной регуляции СР, на первый план выходит компенсаторное увеличение УОК, обуславливающее, при отсутствии урежения ритма, повышение МОК в предутренние циклы сна. Это, по видимому, зависит от снижения ОПСС от вечера к утру, потому, что увеличение УОК коррелирует и, очевидно, в основном обуславливается снижением тонуса периферических сосудов. На это указывает и увеличение реакции СР при АОП, возрастающая от вечера к утру, коррелирующая не столько с урежением СР, как у здоровых, а со снижением ОПСС и ростом УОК. Если в случае наличия начальных стадий ЛЖНС восстановительная функция проявляется через увеличение гемодинамики в предутренние циклы сна, то в случае ЛЖНС ПА стадии, особенно при наличии ИМ и обширной ишемии миокарда, наблюдаемые при смене стадий сна стабильный СР и постепенное снижение гемодинамики к утру, на фоне брадикардии и низких значений УОК, могут быть объяснены истощением компенсаторных механизмов за счет регулирования пост- и преднагрузки сердца.

Таким образом, определение характеристик СР и гемодинамики во время сна может быть использовано для оценки возможностей компенсации сердечно-сосудистой системы во время сна и выявления группы декомпенсированных больных, не имеющих возможностей восстановления функции сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследования показали, что у больных ИБС, по сравнению со здоровыми, функциональный резерв сердечно-сосудистой системы сужен, особенно в случае редуцированной структуры СР во сне, характеризующейся сниженным уровнем гемодинамики уже в бодрствовании. С этим, по-видимому, связано и более частое возникновение нарушения сердечной деятельности во время сна, особенно в быстром сне, у этой категории больных. Изменения сегмента ST, отражающие немую ишемию миокарда достоверно чаще возникали также во время быстрого сна [4, 38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сон, включающий смену стадий медленно- и быстрого сна, может быть использован для оценки функционального резерва сердечно-сосудистой системы в качестве естественного теста, во время которого меняется уровень и соотношение парасимпатической и симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы, что обуславливает соответствующую динамику основных параметров ее деятельности, т.е. вариабельность СР и степень адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Постоянный МОК при смене стадий сна у здоровых лиц обуславливается повышением УОК при урежении ритма во время медленного сна и учащением ритма при снижении УОК в быстром сне. Эти изменения зависят от исходного уровня соответствующих показателей в бодрствовании. Чем выше исходная частота СР, тем больше его реакция выражена на глубокий медленный сон и меньше - на быстрый сон. Чем ниже исходная частота СР, тем меньше она выражена на глубокий медленный сон и больше - на быстрый сон. Чем ниже исходные значения УОК и МОК, тем менее выражены их реакции при смене стадий сна. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, при смене стадий сна наблюдаются сниженные реакции СР и гемодинамики, неспособные поддержать постоянный МОК. Уменьшение МОК наблюдается в поверхностном сне за счет снижения УОК при урежении ритма, а дальнейшее незначительное увеличение УОК и МОК в глубоком медленном сне при урежении ритма не позволяет достигнуть уровня гемодинамики в бодрствовании. В быстром сне заметное уменьшение МОК обусловлено снижением УОК, некомпенсируемым учащением ритма. Изменения СР и гемодинамики при смене стадий сна зависят также от их исходного уровня в бодрствовании. Анализ энергетического спектра СР показал, что у здоровых лиц в бодрствовании соотношение всех трех частотных составляющих спектра СР выражено примерно одинаково. Это отражает равномерный вклад обоих отделов вегетативной нервной системы и гуморальных факторов на регуляцию СР. В глубоком медленном сне наблюдается относительное снижение низкочастотной и увеличение высокочастотной составляющих, отражающих повышение парасимпатической регуляции СР. В быстром сне наблюдается относительное повышение низкочастотной и уменьшение высокочастотной составляющих, указывающих на снижение парасимпатиче-

ской и повышение влияния гуморального-метаболического звена регуляции СР. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, в бодрствовании наблюдается относительное уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра СР на фоне сниженной общей дисперсии ритма. Это сопровождается уменьшением УОК, МОК и повышением ОПСС при отсутствии достоверных различий частоты ритма. Таким образом, у больных ИБС правомерно говорить о сниженной вегетативной, в основном парасимпатической, регуляции СР на фоне низкого уровня гемодинамики и превалирования гуморального звена регуляции.

У больных ИБС, как и у здоровых лиц, степень выраженности реакций СР и гемодинамики при смене стадий сна и физических тестах коррелирует с уровнем физической работоспособности и, тем самым, отражает функциональный резерв сердечно-сосудистой системы. В случае меньшей пороговой мощности и меньшей реакции СР при АОП, изменения СР и гемодинамики при смене стадий сна снижены на фоне исходно низкого УОК и МОК. У больных ИБС с развитием осложнений наблюдается снижение функционального резерва сердечно-сосудистой системы. В случае ЛЖНС I стадии наблюдаются снижение реакции СР и гемодинамики при смене стадии сна. У больных с ЛЖНС IIa стадии наблюдается компенсаторное увеличение реакций МОК за счет увеличения УОК в глубоком медленном сне. Так как это происходит на фоне исходно низких значений гемодинамики, можно их рассматривать как изменения механизма компенсации к патологическим условиям функционирования, а именно изменение УОК больше связано с изменением тонуса периферических сосудов, отражающегося на повышении ОПСС перед сном. Такое предположение подтверждается и фактом снижения ОПСС после сна, а также нормализацией реакции СР при АОП. Наиболее сниженные реакции СР и гемодинамики при смене стадий сна на фоне низкого исходного уровня УОК и МОК наблюдаются у больных с наличием комплекса неблагоприятных признаков (ЛЖНС, ИМ, ишемия миокарда). Они сопровождаются недостоверной динамикой реакции СР на АОП и даже повышением ОПСС утром.

Сон, ввиду его цикличности, способствует восстановлению функционального резерва сердечно-сосудистой системы, что отражается урежением частоты ритма и тенденцией увеличения УОК и МОК у здоровых лиц. На это

указывает соответствующая динамика этих характеристик при смене стадий сна и более высокие значения УОК и МОК, а также снижение ОПСС в бодрствовании утром, по сравнению с вечером. У больных ИБС, по сравнению со здоровыми, менее выраженная динамика частоты ритма и гемодинамики в аналогичных стадиях последующих циклов сна указывает на меньшие возможности восстановления функционального резерва сердечно-сосудистой системы ввиду уже исходно сниженной вегетативной регуляции ритма и исходного уровня гемодинамики. Если у здоровых лиц восстановление функционального резерва сердечно-сосудистой системы во время сна происходит, в основном, через повышение влияния парасимпатической вегетативной регуляции на СР, то у больных ИБС это происходит больше через изменение гемодинамики, т.е. через снижение тонуса периферических сосудов, что отражает также и достоверно сниженный ОПСС, и систолическое АД утром, по сравнению с вечером.

В случае заметного ухудшения функционального состояния больных, особенно при ЛЖНС IIa стадии это восстановление, очевидно, обусловлено механизмами регуляции тонуса периферических сосудов и проявляется во время сна через снижение ОПСС, способствующего увеличению УОК, определяющего впоследствии повышение МОК. В случае истощения этого механизма, СР при смене стадий сна становится стабильным, и лишь увеличение УОК во время сна позволяет поддерживать, до определенного уровня, постоянный МОК в условиях ослабления контрактильной функции миокарда. Снижение же параметров гемодинамики к утру ниже исходного уровня у больных с редуцированной структурой СР и ЛЖНС, сопровождаемое тенденцией возрастания ОПСС утром при отсутствии восстановления реакции СР при АОП, можно рассматривать как иссякание этого механизма. При наличии сердечно-сосудистой патологии, особенно ЛЖНС, они могут восстанавливаться под воздействием АКФ ингибиторов. Их применение нормализует частоту СР, увеличивает его вариабельность и реакции на физическую нагрузку, ортостаз и смену стадий сна на фоне уменьшения полостей левого желудочка сердца и нормализации инотропной функции сердца и гемодинамики.

Таким образом, анализ характеристик сердечного ритма и гемодинамики во время сна с учетом различных стадий и циклов сна может быть использован для оценки возможностей

компенсации сердечно-сосудистой системы, процесса восстановления.  
отражения механизмов, лежащих в основе

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Прогнозирование на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 1979. 295 с.
2. Варонекас Г., Жемайтите Д., Жукауска А., и др. // Статистические проблемы управления. Система распознавания ритмограмм сердца на базе мини-ЭВМ / Под ред. Л. Телькснис. Вильнюс, 1979. Вып. 40. С. 71-93.
3. Варонекас Г., Жемайтите Д. Особенности динамики ритмограмм во время различных стадий и фаз сна // Анализ сердечного ритма / Под ред. Д. Жемайтите, Л. Телькснис. Вильнюс: Мокслас. 1982. С. 52-74.
4. Варонекас Г., Жемайтите Д. // Кардиология. 1986. № 4. С. 113-120.
5. Варонекас Г.А., Баранаускас Г.И., Плаушкене Н.Ю., и др. // Физиология человека. 1989. Т. 15. № 2. С. 14-29.
6. Варонекас Г.А. // Физиология человека. 1994. Т. 20. № 1. 76-83.
7. Жемайтите Д. // Ритм сердца в норме и патологии / Под ред. А.И. Лукошевичюте, В.А. Мешка, Д.И. Жемайтите. Вильнюс, 1970. С. 99-111.
8. Жемайтите Д., Варонекас Г., Жилюкас Г. и др. // Статистические проблемы управления. Распознавание случайных процессов / Под ред. Л. Телькснис. Вильнюс: Ин-т мат. и киберн. АН Литва, 1984. Вып. 67. С. 44.
9. Жемайтите Д., Варонекас Г., Жилюкас Г., и др. // Статистические проблемы управления. Распознавание случайных процессов / Под ред. Л. Телькснис. Вильнюс, 1984. Вып. 67. С. 44-63.
10. Жемайтите Д., Варонекас Г., Соколов Е. // Физиология человека. 1985. № 3. С. 448-456.
11. Жемайтите Д., Варонекас Г., Жилюкас Г. и др. // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 5. С. 761-768.
12. Кепеженас А., Жемайтите Д.И. // Физиология человека. 1983. № 5. С. 729-739.
13. Aldredge I.L., Welch A.J. // Electroencephalographs and Clinical Neurophysiology. 1973. Vol. 35. № 2. P. 193-198.
14. Aserinsky E., Kleitman N. // Science, 1953. Vol. 118. P. 273-274.
15. Bishop V.S. Cardiac Performance. 1979. Vol. 1. P. 103.
16. Bristow J.D., Honour A.J., Pickering T.G., et. al. // Cardiovasc. Res. 1969. Vol. 3. P. 476-485.
17. Bunnell D.E., Bevier W.C., Hortvath S.M. // J. Appl. Physiol. 1985. Vol. 58. № 6. P. 1909.
18. Burgess H. J., Trinder J., Kim Y. // J. Sleep Res. 1996. Vol. 5. № 2. P. 83-89.
19. Eckberg D.L., Drabinsky M., Braumwald E. // N. Engl. J. Med., 1971, Vol. 285. № 16. P. 877-883.
20. Ewing D.J., Hume L., Campbell J.W., et. al. // J. Appl. Physiol. 1980. Vol. 49. № 5. P. 809.
21. Guazzi M., Zanchetti A. // Arch. Ital. Biol., 1965. Vol. 103. № 4. P. 789-817.
22. Hess W.R. Sleep as a phenomenon of the integral organism // Sleep Mechanisms / Ed. K. Akert, C. Bally, J.P. Schade. Amsterdam, London, New York: Elsevier Publishy Company, 1965. P. 3-8.
23. Yamabe H., Kobayashi K., Takata T., et. al. // Japanese Circulation Journal. 1987. Vol. 51. № 3. P. 259.
24. Katona P., Jih F. // J. Appl. Physiol., 1976. Vol. 39. № 5. P. 801-805.
25. Khatri I.M., Freis E.D. // J. Appl. Physiol., 1967. Vol. 22. № 5. P. 867-873.
26. Khatri I.M., Freis E.D. // Clinic Research. 1967. Vol. 15. P. 451.
27. Kleitman N. Sleep and Wakefulness. Chicago, London: University of Chicago Press. 1963. 522 p.
28. Loomis A., Harvey E., Hobart G. // Science, 1935. Vol. 82. P. 182-192.
29. MacWilliam J.A. // Brit. Med. J., 1993. Vol. 22. P. 1196-1200.
30. Malik M., Cripps T., Farrell T., et. al. // J. Electrophysiology, 1989. Vol. 3. № 1. P. 9-21.
31. Miller J.C., Helander M. // Aviat. Space Environ. Med., 1979. Vol. 50. № 11. P. 1139-1144.
32. Miller J.C., Horvath S.M. // Aviat. Space Environ. Med., 1976. Vol. 47. № 10. P. 1046-1051.
33. Pivik R.T., Busby K. // J. Sleep Res. 1996. Vol. 5. № 1. P. 33-36.
34. Pivik R.T., Busby K.A., Gill E., et. al. // Sleep. 1996. Vol. 19. № 2. P. 117-135.
35. Rechtschaffen A., Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects. Washington, D. C., U. S. Government Printing Office, 1968. P. 64.
36. Snyder F., Hobson J.A., Morrison D.F., et. al. // J. Appl. Physiol. 1964. Vol. 19. № 4. P. 417-422.
37. Vanoli E., Adamson P.B., Ba-Lin, et. al. // Circulation. 1995. Vol. 94. P. 1918-1922.
38. Varoneckas G. // Acta medica Lituanica. 1994. № 2. - P. 12-18.
39. Vaughn B.V., Quint S.R., Messenheimer J.A., et. al. // Electroencephalography and clinical Neurophysiology 94. 1995. P. 155-162.
40. Watson W.E. // J. Physiol. (Lond.). 1962. Vol. 161. P. 392.
41. Žemaitytė D., Varoneckas G., Ožeraitis E., et. al. // Proceedings of the IX International Conference on Electrical Bio-Impedance. In conjunction with the European Community Concerted Action on Impedance Tomography / Eds. E. Gersing, M. Schaefer. Heidelberg, Germany, September 26-30, 1995. P. 192-195.
42. Žemaitytė D., Varoneckas G., Plauška K., et. al. // Int. J. Psychophysiology, 1986. Vol. 4. № 2. P. 129-141.
43. Žemaitytė D., Varoneckas G., Sokolov E. // Psychophysiology. 1984. Vol. 21. № 3. P. 279-289.
44. Žemaitytė D., Varoneckas G., Sokolov E. // Psychophysiology. 1984. Vol. 21. № 3. P. 290-298.

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ЧАС СНУ

*М. Варонекас*

Каунаський медичний університет, Інститут психофізіології і реабілітації, Паланга, Литва

## РЕЗЮМЕ

Серцевий ритм (СР), ударний об'єм крові (УОК) і хвилинний об'єм крові (ХОК) досліджені у різних стадіях сну, а також при активній ортостатичній пробі (АОП) увечері перед сном і ранком після сну у 42 здорових і 184 хворих ішемічною хворобою серця (ІХС). Енергетичний спектр СР із розподілом його на три основні частотні складові - низькочастотну ( $H_{33}^{LL}$ ), середньочастотну (СЧС) і високочастотну (ВЧС), був проведений у різних стадіях сну. Показано, що постійний ХОК при зміні стадій сну у здорових людей обумовлюється підвищенням УОК при уповільненні ритму під час спокійного сну і збільшенням ритму при зниженні УОК у інтенсивному сні. У хворих ІХС під час сну спостерігаються знижені реакції СР і гемодинаміки, які не здатні підтримати постійний ХОК. Зменшення ХОК спостерігається у поверхневому сні за рахунок зниження УОК при уповільненні ритму, а подальше незначне збільшення УОК і ХОК у глибокому спокійному сні при уповільненні ритму не дозволяє досягти рівня гемодинаміки під час сну. У інтенсивному сні помітне зменшення ХОК обумовлене зниженням УОК, що не компенсується збільшенням частоти ритму.

Спектральний аналіз СР показав підвищення ВЧС і зниження НЧС і СЧС у глибокому спокійному сні, що вказують на збільшення парасимпатичної і зменшення симпатичної регуляції. Помітне зниження ВЧС і підвищення НЧС і МЧС у інтенсивному сні обумовлене зменшенням парасимпатичної і збільшенням симпатичної регуляції.

Сон, через його циклічність, сприяє відновленню функціонального резерву серцево-судинної системи, що супроводжується уповільненням частоти ритму і тенденцією збільшення УОК і ХОК у здорових людей. Якщо у здорових людей це відновлення відбувається в основному через підвищення впливу парасимпатичної вегетативної регуляції на СР, то у хворих ІХС - більше через зміну гемодинаміки, тобто через зниження тону периферичних судин, що виключає також і вірогідно знижений ЗПСС, і систолічний АТ ранком порівняно з вечором.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцевий ритм, спектральний аналіз, стадії сну, встановлення функціонального стану серцево-судинної системи

## **HEART RATE VARIABILITY DURING SLEEP**

*G. Varoneckas*

Institute Psychophysiology & Rehabilitation c/o Kaunas University of Medicine,  
Palanga, Lithuania

---

### **SUMMARY**

Heart rate (HR), stroke (SV) and cardiac output (CO) were investigated at individual sleep stages, as well as during active orthostatic test (AOT) at evening before sleep and morning-after sleep in 42 healthy subjects (HSs) and 184 ischemic heart disease patients (IHDpts). HR variability was analyzed using HR power spectrum with calculation of three main frequency components: very low (VLFC), low (LFC) and high frequency component (HFC). There was shown, that constant CO during changes of sleep stages was reached due to increase of SV following HR increase during non-REM and by a decrease of SV with increasing HR frequency during REM sleep for HSs. IHD pts demonstrated reduced responses of both HR and hemodynamics, less able to reach constancy of CO during sleep. Decrease of CO was seen at transition from wakefulness to light sleep due to lowering SV and decreasing HR frequency. Decrease of HR was followed by slight increase of SV and CO during sleep non-REM sleep did not enabling to reach the level of hemodynamics at wakefulness. During REM sleep there was seen markedly diminished CO due to lowered SV, which was not compensated by reduced HR increase.

HR power spectrum analysis demonstrated an increase of HFC and decrease of LFC and VLFC during sleep non-REM sleep, pointer to increase of parasympathetic and decreased sympathetic impact to HR control. Marked decrease at of HFC and increase of VLFC, LFC during REM sleep was due to depression of parasympathetic and increase of sympathetic control.

Sleep, due to its cyclic activity, was promoting restoration of functional reserve of cardiovascular function, what was rejected by HR decrease and a tendency to increase of SV and CO in HSs. While restoration of cardiovascular function was going on in HSs mainly due to decrease of HR frequency, e. g. due to increase of parasympathetic control, in IHD pts restoration was related more to improving hemodynamics, e. g. due to decreasing peripheral vascular tone, what was seen by means of decrease of total peripheral resistance and systolic blood pressure at morning time, as composed to evening.

**KEY WORDS:** heart rate, spectral analysis, sleep stages, restoration of functional state of cardiovascular function

УДК 612.172.2-019.07

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 6-16 ЛЕТ

А.Р. Галеев, Л.Н. Игишева\*, Э.М. Казин

Кемеровский государственный университет,

\*Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Для изучения возрастных особенностей variability сердечного ритма у детей в возрасте 6-16 лет были проанализированы кардиоритмограммы 5400 детей. Выявлено, что значения параметров сердечного ритма (M, SDNN, RMSSD, TP, VLF, HF) у детей 6-16 лет увеличиваются с возрастом, волнообразно изменяясь от года к году. Половые различия наблюдались по параметру M с 9-и лет, по параметрам TP, VLF, LF с 11-и лет, по параметрам SDNN, RMSSD, HF с 12-и лет. В 16 лет различий между мальчиками и девочками по всем параметрам variability сердечного ритма обнаружено не было. Показано, что параметр VLF, полученный на записи электрокардиограммы продолжительностью менее пяти минут, пригоден для физиологической и клинической оценки. Полученные значения параметров могут быть использованы в практике, как нормативные.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, variability сердечного ритма

### ВВЕДЕНИЕ

Среди современных методологических подходов к оценке состояния сердечно-сосудистой системы и организма в целом существенное место принадлежит анализу variability сердечного ритма (СР). Вместе с тем, сложность практического использования этого метода заключается в значительных индивидуальных различиях параметров СР у здоровых людей. Это затрудняет клиническую и физиологическую интерпретацию значений параметров СР. Существенную роль в оценке variability СР придают возрастно-половым особенностям [1, 2, 3, 4]. Особое внимание привлекает школьный возраст, поскольку за период обучения в школе в 4-5 раз снижается доля здоровых детей. Более чем у половины учащихся выявляются хронические патологии с сердечно-сосудистыми, психоневрологическими нарушениями, в основе которых лежат дисрегуляторные сдвиги. В связи с этим в последнее десятилетие увеличилась значимость методов для мониторинга и экспресс-оценки состояния здоровья школьников.

По этой причине особый интерес представляют данные по изучению показателей variability СР, полученные на коротких записях, у детей разного возраста. Вместе с тем, работ с большими объемами выборок и характеристикой каждого года жизни не достаточно. К тому же в большинстве исследований используются разные единицы измерения представляемых данных. Это значительно затрудняет сопоставление и использование их

результатов. В настоящее время международным сообществом кардиологов рекомендованы стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования variability СР на которые следует ориентироваться при проведении кардиоритмологических исследований [4].

В связи с этим мы исследовали variability СР у детей в возрасте 6-16 лет с целью получения нормальных значений параметров пригодных для экспресс-оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения возрастных особенностей регуляции СР была использована выборка кардиоритмограмм 5400 школьников в возрасте 6-16 лет имевших 1-2 группу здоровья. Запись кардиоритмограмм проводилась с 9 до 12 часов в рабочие дни недели в начале учебного года. Поскольку для сравнения ряда параметров СР требуется, чтобы группы были равночисленны, в каждой возрастной группе было выбрано случайным образом триста человек для последующего анализа. Разница в долях мальчиков и девочек в каждой возрастной группе не превышала 3%. Анализируемая выборка состояла из 3300 кардиоритмограмм школьников.

Кардиоритмографическое обследование и математическая обработка кардиоритмограмм проводилась с помощью кардиоритмографического комплекса ORTO Science ([www.orto.ru/science](http://www.orto.ru/science)) [1]. Кардиоритмограммы записывались после пяти минут отдыха в по-

ложении лежа. За NN-интервал принимался интервал между последовательными QRS-комплексами электрокардиограммы. Записанные кардиоритмограммы включали не менее 200 последовательных NN-интервалов суммарной продолжительностью не менее 128 секунд. Такая продолжительность записи выбрана для сокращения времени обследования и достаточна для оценки спектральных характеристик СР в диапазоне 0,4-0,017 Гц [5]. Для анализа variability СР использовались параметры, рекомендованные Стандартами [4]. Поскольку значения статистических характеристик (M, SDNN, RMSSD) существенно зависят от количества анализируемых случаев, то они всегда рассчитывались по первым 200 интервалам. Для спектрального анализа кардиоритмограмма предварительно нормировалась по времени в тахограмму продолжительностью 128 секунд. Спектральные характеристики СР вычислялись по методу быстрого преобразования Фурье. Полученная периодограмма сглаживалась окном Хемминга с шириной пять точек.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием следующих методов: Kruskal-Wallis ANOVA, Mann-Whitney U тест, Wald-Wolfowitz Runs тест, тест Колмогорова-Смирнова. За достоверные отличия принимались отличия при  $p < 0,05$ . В связи с тем, что подавляющее большинство параметров СР не имеют нормального распре-

деления, в представленной работе они описаны медианой и 25, 75 перцентелями. Сравнение средних значений и медиан в нашей выборке показали, что из-за асимметричности распределений средние могут отличаться от медиан на 50-70%, что не учитывалось многими исследователями и, как правило, приводило к существенному завышению значений, рекомендуемых ими в качестве ориентировочных нормативов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возрастных особенностей изменений среднего значения NN-интервалов (M) было отмечено достоверное его увеличение с возрастом ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1). Это соответствовало общеизвестному представлению об урежении частоты сердечных сокращений с возрастом в связи с улучшением функциональных возможностей сердца [6, 7]. Наибольшие различия M наблюдались у детей в возрасте 8 и 9 лет. Значение M у детей 10-и, 11-и, 12-и лет были близки, а в группах школьников 13-и, 14-и, 15-и, 16-и лет различия были более выражены. Первые половые различия в изменениях M обнаружены в 9 лет и связаны с тем, что у мальчиков средний NN-интервал был длиннее. Подобные различия наблюдались в 10, 11, 12, 13, 14 лет и не выявлялись в 15 и 16 лет.

Таблица 1

Возрастные изменения статистических параметров сердечного ритма

Возраст	M (сек) Медиана	25й - 75й перцентили	SDNN (сек) Медиана	25й - 75й перцентили	RMSSD (сек) Медиана	25й - 75й перцентили
6	0,658	0,61-0,72	0,051	0,039-0,069	0,05	0,034-0,07
7	0,667	0,61-0,73	0,047*	0,034-0,064	0,043*	0,027-0,065
8	0,681*	0,62-0,74	0,054	0,037-0,073	0,052	0,033-0,079
9	м 0,743* д 0,719*	0,67-0,82 0,66-0,8	0,055*	0,043-0,079	0,056*	0,035-0,079
10	м 0,753 д 0,719	0,7-0,84 0,67-0,79	0,055	0,043-0,074	0,057	0,037-0,081
11	м 0,762 д 0,733	0,70-0,84 0,68-0,80	м 0,058 д 0,053	0,043-0,079 0,038-0,071	м 0,062 д 0,053	0,039-0,092 0,037-0,075
12	м 0,754* д 0,712*	0,67-0,84 0,66-0,78	м 0,056 д 0,050	0,040-0,079 0,041-0,068	м 0,053* д 0,043*	0,031-0,083 0,030-0,064
13	м 0,767 д 0,762	0,69-0,84 0,7-0,82	м 0,058 д 0,056	0,040-0,076 0,042-0,076	0,58*	0,041-0,081
14	м 0,772* д 0,757	0,70-0,85 0,67-0,84	м 0,068* д 0,055	0,051-0,082 0,043-0,081	м 0,066 д 0,050	0,040-0,089 0,038-0,075
15	0,795*	0,72-0,89	0,061*	0,044-0,078	0,05	0,037-0,074
16	0,819	0,74-0,92	0,061	0,044-0,082	0,057	0,035-0,08

\* - Достоверные различия параметров ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим возрастом

Примечание. Если в каком-либо возрасте есть различия в значениях параметров между мальчиками и девочками, то значения параметров указываются отдельно: м – для мальчиков, д – для девочек

Значения SDNN, параметра, отражающего общую вариабельность СР, были максимальными у детей 9-и, 13-и, 14-и лет и минимальными у 7-и, 12-и летних. Вместе с этим, была отмечена общая закономерность увеличения значения SDNN с возрастом ( $p < 0,001$ ), носившая волнообразный характер. Половые различия в значениях SDNN наблюдались у детей в 12, 13 и 14 лет и характеризовались большим значением медианы SDNN у лиц мужского пола. Очевидно, это было связано с большим ударным объемом сердца у мальчиков, что сопровождалось большей рефлекторной активностью парасимпатического отдела ВНС.

Максимальные значения медианы параметра RMSSD, отражающего высокочастотные компоненты СР, были отмечены в 9 и 13 лет, минимальные значения были в 7, 8, 12

лет. Значение медианы RMSSD с увеличением возраста изменялось волнообразно с тенденцией к возрастанию

Параметр TP, характеризующий общую мощность спектральных компонент СР, имеет близкий физиологический смысл к SDNN, поэтому у него наблюдались схожие возрастные тенденции. Максимально различались значения этого параметра у детей 8-и, 9-и лет и 12-и, 13-и лет (рис.). Вместе с этим обнаружены меньшие значения TP у детей 15-и лет по сравнению с 14-и летними. Эти различия демонстрировали волнообразный характер увеличения TP с возрастом, аналогично SDNN. Значения TP различались между мальчиками и девочками в возрастах с 11-и до 15-и лет. У мальчиков медианы этого параметра были больше.

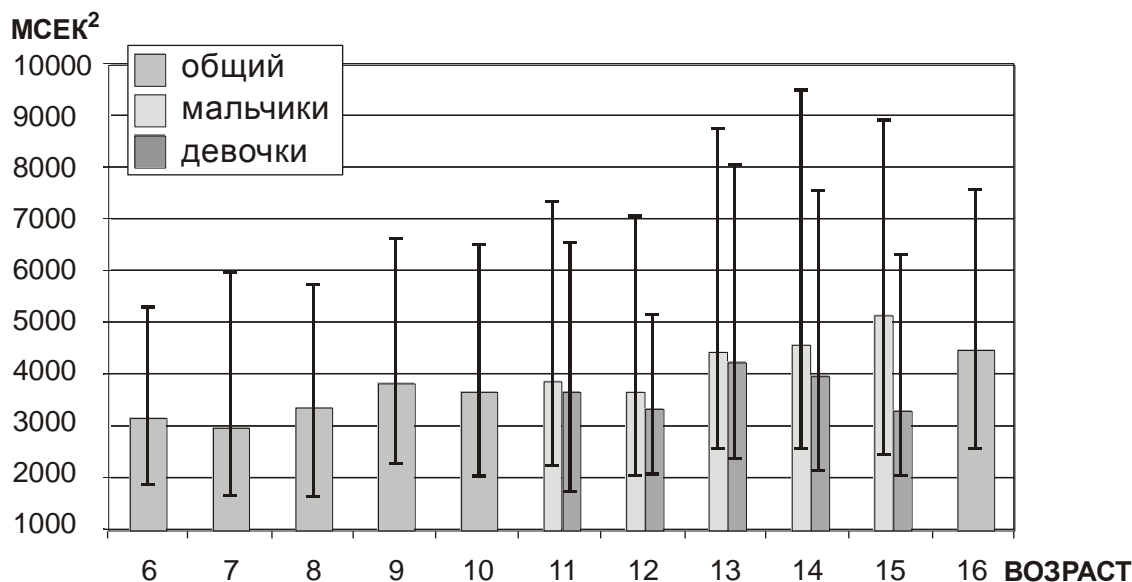


Рис. Возрастная динамика значения медианы параметра TP

Примечание. Два значения TP в одном возрасте приведены, если есть достоверное различие между мальчиками и девочками. Линии погрешности ограничивают диапазон, в который попадает 50% случаев

В наших исследованиях обнаружено, что VLF, отражающий, по мнению ряда исследователей, активность надсегментарного уровня ВНС [8], достоверно увеличивался с возрастом ( $p < 0,001$ ), увеличивались как медиана, так и дисперсия этого параметра (табл. 2). Вместе с этим наблюдались колебания значений VLF в возрастных группах сходные с колебаниями SDNN и TP с меньшим значением в 11 лет и с наибольшим в 13 лет. Половые различия значений VLF нами были отмечены у школьников в возрастах с 11-и до 15-и лет. Общие тенденции изменения VLF соответствуют данным

полученными Хаспековой Н.Б. (1996) и Баевским Р.М. (2001).

При анализе возрастных особенностей параметра LF, характеризующего симпатические и парасимпатические влияния на СР, мы не обнаружили закономерности увеличения его значений в последовательных возрастных группах (табл. 2). Вместе с этим значения LF имели возрастные отличия аналогичные изменениям SDNN и TP и были максимальными в 9, 13 лет и минимальными в 12 и 14 лет. Значения медиан LF были больше в 11 и 13 лет у девочек, а в 14 и 15 лет у мальчиков.

Параметр HF, характеризующий парасимпатические влияния, в отличие от LF с возрастом достоверно увеличивался ( $p < 0,001$ ). При общей тенденции увеличения HF с возрастом

обнаружены низкие его значения в 12 лет и высокие значения в 9, 10, 11 и 13, 14 лет (табл. 2). Половые различия по параметру HF были отмечены в 12, 13, 14 лет.

Таблица 2

**Возрастные изменения спектральных параметров сердечного ритма**

возраст	VLF (мсек <sup>2</sup> ) Медиана	25й - 75й перцентили	LF (мсек <sup>2</sup> ) Медиана	25й - 75й перцентили	HF (мсек <sup>2</sup> ) Медиана	25й - 75й перцентили
6	1149	689-2064	1106	634-2001	586	287-1387
7	1203	626-2080	1113	540-2077	538	266-1383
8	1119	574-2042	1123	555-2232	678	361-1434
9	1289*	767-2396	1287*	704-2144	820*	402-1942
10	1262	720-2247	1170	713-2122	728	341-1642
11	м 1335 д 1190	710-2679 712-2080	м 1318 д 1061	687-2111 551-1900	855	362-1858
12	м 1460* д 1559*	736-2802 793-2318	м 1139 д 964	657-2158 633-1711	м 807* д 616*	304-1875 353-1096
13	м 1702* д 1649*	1001-3026 870-3045	м 1369* д 1399*	801-2526 717-2695	м 830* д 835*	367-2163 397-1727
14	м 1692* д 1468*	966-3041 768-2676	м 1446* д 994*	714-3240 543-2124	м 976* д 863*	427-2102 397-1833
15	м 2305* д 1358*	991-4011 828-2311	м 1472 д 1045	722-3033 641-2137	704*	307-1329
16	1808*	1046-3401	1277	687-2390	755	307-1589

\* - Достоверные различия параметров ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим возрастом

Примечание. Если в каком-либо возрасте есть различия в значениях параметров между мальчиками и девочками, то значения параметров указываются отдельно: м – для мальчиков, д – для девочек

При анализе возрастных особенностей соотношения LF/HF, характеризующее, по мнению ряда исследователей, вагусно-симпатический баланс, общих закономерностей не обнаружено. Минимальное значение медианы LF/HF имеет в 14 лет и максимальное в 6, 15, 16 лет (табл. 3).

Таблица 3

**Возрастные изменения параметра LF/HF**

Возраст	LF/HF Медиана	25й - 75й перцентили
6	1,93	1,14-2,82
7	1,73*	1,1-2,83
8	1,6	0,97-2,48
9	1,43	0,92-2,37
10	1,68	0,95-2,62
11	1,41	0,83-2,28
12	м 1,66 д 1,59	0,88-2,56 1,04-2,6
13	м 1,59* д 1,57*	0,92-2,64 1,01-2,39
14	1,32*	0,77-2,16
15	м 2,0* д 1,7*	1,29-3,23 0,99-2,5
16	1,74	0,98-3,22

\* - Достоверные различия параметров ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим возрастом

Примечание. Если в каком-либо возрасте есть различия в значениях параметров между мальчиками и девочками, то значения параметров указываются отдельно: м – для мальчиков, д – для девочек

Выявленное увеличение с возрастом продолжительности интервала NN и, соответственно, урежение пульса связано с увеличением массы сердца и ударного объема [6, 7]. Обнаруженные половые различия по этому показателю соответствуют общеизвестным данным о появлении в 9 лет и последующем сохранении различий в ударном объеме крови и относительной массе сердца на 1 кг массы тела [6, 7]. По другим параметрам variability CP половые различия наблюдались в группах 11-15 лет и были связаны с регуляторными изменениями при половом созревании, которое у девочек начинается раньше.

Возрастание variability и общей мощности спектра с возрастом свидетельствовали о повышении интенсивности вегетативных воздействий на CP. По данным ряда исследователей в 6-9 лет [3] и 11-13 лет [10] наблюдается относительное равновесие регуляции CP за счет, по их мнению, повышенного тонуса парасимпатического отдела ВНС. Полученные нами данные также указывали на увеличение параметров характеризующих парасимпатические влияния. По нашему мнению, это не свидетельствовало о равновесии активности отделов ВНС, поскольку ежегодные изменения не позволяли говорить о стабильности функционирования парасимпатического отдела до 15-16 лет. Наблюдаемые волнообразные измене-





ния параметров СР в возрасте с 6 до 15 лет, вероятно, демонстрировали регуляторные сдвиги, имевшие адаптационный характер. Отсутствие различий в параметрах СР между детьми в возрасте 15 и 16 лет, можно трактовать, как стабилизацию регуляции СР. Также в 16 лет не были выявлены половые различия параметров, что подтверждало это мнение. Стабилизация регуляции, наблюдаемая в 15-16 лет, вероятно, свидетельствовала о завершении адаптационных перестроек и формировании оптимальной регуляции к этому этапу онтогенеза. Подобные заключения о совершенствовании регуляции СР к 15-16 годам были сделаны и другими исследователями [2]. Для окончательного подтверждения данного мнения требуется провести аналогичное исследование в возрастных группах с 17 до 30 лет.

В кардиоритмографических Стандартах указано, что сомнительно наличие физиологической сущности компоненты VLF, полученной на коротких записях (менее пяти мин) электрокардиограмм. В связи с этим интерпретировать значения параметра VLF не рекомендуется [4]. В наших исследованиях мы обнаружили закономерные возрастные изменения VLF, соответствующие возрастным изменениям других параметров variability СР (M, SDNN, HF). Это свидетельствовало о наличии физиологического смысла и возможности интерпретации данного параметра полученного на коротких записях. Подобное мнение высказывают и другие исследователи [8, 9]. Наиболее значимые изменения VLF наблюдались у детей в возрасте 12-15 лет и характеризовались значительным увеличением медианы и вариативности VLF. По данным отечественных авторов, VLF отражает степень активации высших вегетативных центров [11],

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галеев А.Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учётом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности. Автореф. дисс. ... к. биол. наук. Новосибирск. 1999. 20 с
2. Гринене Э., Вайткявичус В., Марачинскене Э. // Физиология человека. 1990. Т.16. № 1. С. 88-93.
3. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В., и др. // Физиология человека. 1991. Т.17. №2. С. 31-39.
4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability // Circulation 1996. Vol. 93. P. 1043-1065.
5. Отнес Р., Эноксон Л. Прикладной анализ временных рядов. М.: Мир. 1982. 286 с.
6. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. Морфофункциональные константы детского организма. Справочник. М: Медицина. 1997. 288 с.
7. Кмить Г.В., Рублева Л.В. // Физиология человека. 2001. Т. 27. №5. С. 54-59
8. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга. Дисс. ... д-ра мед.наук. М. 1996. 217 с.
9. Баевский Р.М., Берсенев Е.Ю., Берсенева И.А. // Сб. материалов III Симпозиума и Школы: Изд.НИИ КПГ ПЗ СО РАМН. Новокузнецк, 2001. С. 105-109.
10. Соболева Е.А., Ляликова В.Б., Осокина Г.Г. // Вопр. охраны материнства и детства. 1984. №3 С.10.
11. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.:Наука. 1984. 221 с.

или эрготропных систем, ответственных за адаптацию [8]. Полученные нами данные позволили предположить, что с 12-и лет начинается совершенствование указанных структур.

Изменения параметров LF и LF/HF не совпадали с возрастной динамикой других параметров variability СР. Параметры VLF и HF с возрастом увеличивались, в то время как LF не возрастал. Это позволило нам предположить, что увеличение парасимпатической составляющей в диапазоне LF нивелировалось снижением активности симпатического отдела. Что и обуславливало отсутствие возрастных закономерностей изменения LF. Сложное происхождение параметра LF, и соответственно LF/HF, не позволяло адекватно интерпретировать их изменения с возрастом, что накладывает ограничения к его использованию в практике.

## ВЫВОДЫ

1. Значения параметров BCP (M, SDNN, RMSSD, TP, VLF, HF) у детей 6-16 лет увеличиваются с возрастом, волнообразно изменяясь от года к году. Полученные значения параметров могут быть использованы в практике, как нормативные.
2. Половые различия наблюдались по параметру M с 9-и лет, по параметрам TP, VLF, LF с 11-и лет, по параметрам SDNN, RMSSD, HF с 12-и лет. В 16 лет различий между мальчиками и девочками по всем параметрам СР обнаружено не было.
3. Параметр VLF, полученный на записи электрокардиограммы продолжительностью менее пяти минут, пригоден для физиологической и клинической оценки. Оценка параметров LF и LF/HF неоднозначна, что затрудняет их практическое применение.

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ У ВІЦІ 6-16 РОКІВ

А.Р. Галєєв, Л.Н. Ігішева\*, Е.М. Казін

Кемеровський державний університет,

\*Кемеровська державна медична академія, Кемерово, Російська Федерація

### РЕЗЮМЕ

Для вивчення вікових особливостей варіабельності серцевого ритму в дітей у віці 6-16 років були проаналізовані кардіоритмограми 5400 дітей. Виявлено, що значення параметрів серцевого ритму (M, SDNN, RMSSD, TP, VLF, HF) у дітей 6-16 років збільшуються з віком, хвилеподібно змінюючись від року до року. Статеві розходження спостерігалися за параметром M 9-и років, за параметрами TP, VLF, LF з 11-и років, за параметрами SDNN, RMSSD, HF з 12-и років. У 16 років розходжень між хлопчиками і дівчатками за всіма параметрами варіабельності серцевого ритму виявлено не було. Показано, що параметр VLF, отриманий за записом електрокардіограми тривалістю менше п'яти хвилин, придатний для фізіологічної і клінічної оцінки. Отримані значення параметрів можуть бути використані в практиці як нормативні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діти, варіабельність серцевого ритму

## HEALTHY CHILDREN FROM 6 TO 16 YEARS' HEART RATE VARIABILITY

A.R. Galeev, L.N. Igisheva\*, E.M. Kazin

Kemerovo State University, \*Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

### SUMMARY

The cardiograms of 5400 children from 6 to 16 years was analyzed for studying of age features of heart rate variability. It was revealed, that those children's values of parameters of heart rate (M, SDNN, RMSSD, TP, VLF, HF) was increased with age. It was accompanied by sinusity fluctuations of parameters from year to year. Gender differences were observed on parameter of M since 9th years old, on parameters TP, VLF, LF since 11th years old, on parameters SDNN, RMSSD, HF since 12th years old. It was not revealed gender differences at the age of 16 years on all parameters of heart rate variability. It was shown, that parameter VLF received on the record of the electrocardiogram with duration less than five minutes was suitable for a physiological and clinical evaluate. The received values of parameters can be used in practice as normative.

**KEY WORDS:** children, heart rate variability

УДК 616.8-089:611.1

## ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ОТ СРЕДНЕЙ ВЕЛИЧИНЫ RR-ИНТЕРВАЛОВ

В.А. Машин

Нововоронежский учебно-тренировочный центр подготовки персонала для АЭС

### РЕЗЮМЕ

Средствами спектрального анализа исследована связь показателей вариабельности сердечного ритма (Heart Rate Variability - HRV) со средней величиной RR-интервалов между нормальными кардиоциклами ( $RR_{cp}$ , сек) при контролируемой частоте дыхания (ЧД) у здоровых обследуемых. Согласно полученным результатам, зависимость частоты пиков на графике спектральной плотности для исходного ряда RR-интервалов от величины  $RR_{cp}$  можно представить следующей формулой:  $f_{n1.0} = f_n : RR_{cp}$ , где  $f_{n1.0}$  - частота пика при  $RR_{cp} = 1.0$  сек,  $f_n$  - частота пика при текущей  $RR_{cp}$ . Для коррекции (нормирования) границ частотных диапазонов спектральной мощности ( $f_d$ ) исходного ряда RR-интервалов относительно текущей  $RR_{cp}$  можно воспользоваться формулой:  $f_d = f_{d1.0} \times RR_{cp}$ , где  $f_{d1.0}$  - граница частотного диапазона при  $RR_{cp} = 1.0$  сек. Коррекция (нормирование) границ частотных диапазонов спектральной мощности ( $f_d$ ), час-

тотных пиков ( $f_{n1.0}$ ) исходного ряда RR-интервалов относительно текущей  $RR_{cp}$  позволяет сравнивать различные ряды кардиоинтервалов без использования преобразования к эквидистантному ряду.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, спектральный анализ, контролируемое дыхание, коррекция спектральных частот, исходный и дискретный временной ряд

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение влияния частоты дыхания (ЧД) на колебания RR-интервалов сердечных сокращений привело к пониманию важности контроля ЧД в ходе регистрации и анализа вариабельности ритма сердца (Heart Rate Variability (HRV)) [1, 2, 3, 4, 5]. Исследования показали, что при ЧД меньше 0.17 Гц (10 дыхательных циклов в минуту и менее) наблюдается выраженное повышение дыхательного пика на графике спектральной плотности в высокочастотном диапазоне (High Frequency – HF), а при ЧД свыше 0.25 Гц (15 дыхательных циклов в минуту и более) – его снижение [6]. В клиническую практику был введен тест по измерению HRV во время "принудительного" (forced) ритма дыхания для диагностики функций парасимпатической нервной системы [7, 8].

В своем исследовании мы поставили задачу проанализировать динамику изменения частоты дыхательного пика ( $f_d$ ) на графике спектральной плотности сердечных сокращений от средней величины RR-интервалов между нормальными кардиоциклами ( $RR_{cp}$ ). Для основного эксперимента мы выбрали контролируемую ЧД равную 0.1 Гц (6 циклов в минуту - тест на брадикардию). Для того чтобы проба на брадикардию не была связана с гипервентиляцией, с усилением воли, повышением активности симпатической нервной системы [9, 10], были отобраны испытуемые, которые регулярно занимались бегом или плаванием и у которых ЧД в покое была меньше 0.12 Гц (менее 7 дыхательных циклов в минуту).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 16 здоровых мужчин (средний возраст = 39.5 лет, стандартное отклонение = 4.7), которые уже длительное время регулярно занимались бегом или плаванием. У всех в покое диагностировалась выраженная дыхательная синусовая аритмия ( $RR_{cp} = 0.860$ ,  $SD = 0.072$  сек). ЧД в покое колебалась от 0.067 до 0.100 Гц (4 – 6 дыхательных циклов в минуту). Пробы на контролируемое дыхание с частотой 0.1 Гц выполнялись с 8 до 10 часов утра в положении сидя. Данная ЧД не вызвала затруднений у наших испытуемых при выполнении тестовых

проб. Длительность ЧД контролировалась с помощью электронного секундомера. Для регистрации ЭКГ и выделения RR-интервалов между последовательными комплексами QRS (частота дискретизации 500 Гц) использовался 3-х канальный программно-аппаратурный комплекс "RITMON-1". Выражающие длительность сердечных сокращений RR-интервалы (в миллисекундах) сохранялись в ASCII-кодах для дальнейшего компьютерного анализа, построения графика и расчета показателей спектральной плотности с помощью специально разработанной в лаборатории психофизиологического обеспечения Нововоронежского учебно-тренировочного центра программы. Длительность регистрации составляла 5 минут. Исходные массивы RR-интервалов были предварительно визуально отредактированы от артефактов и подготовлены для последующего анализа.

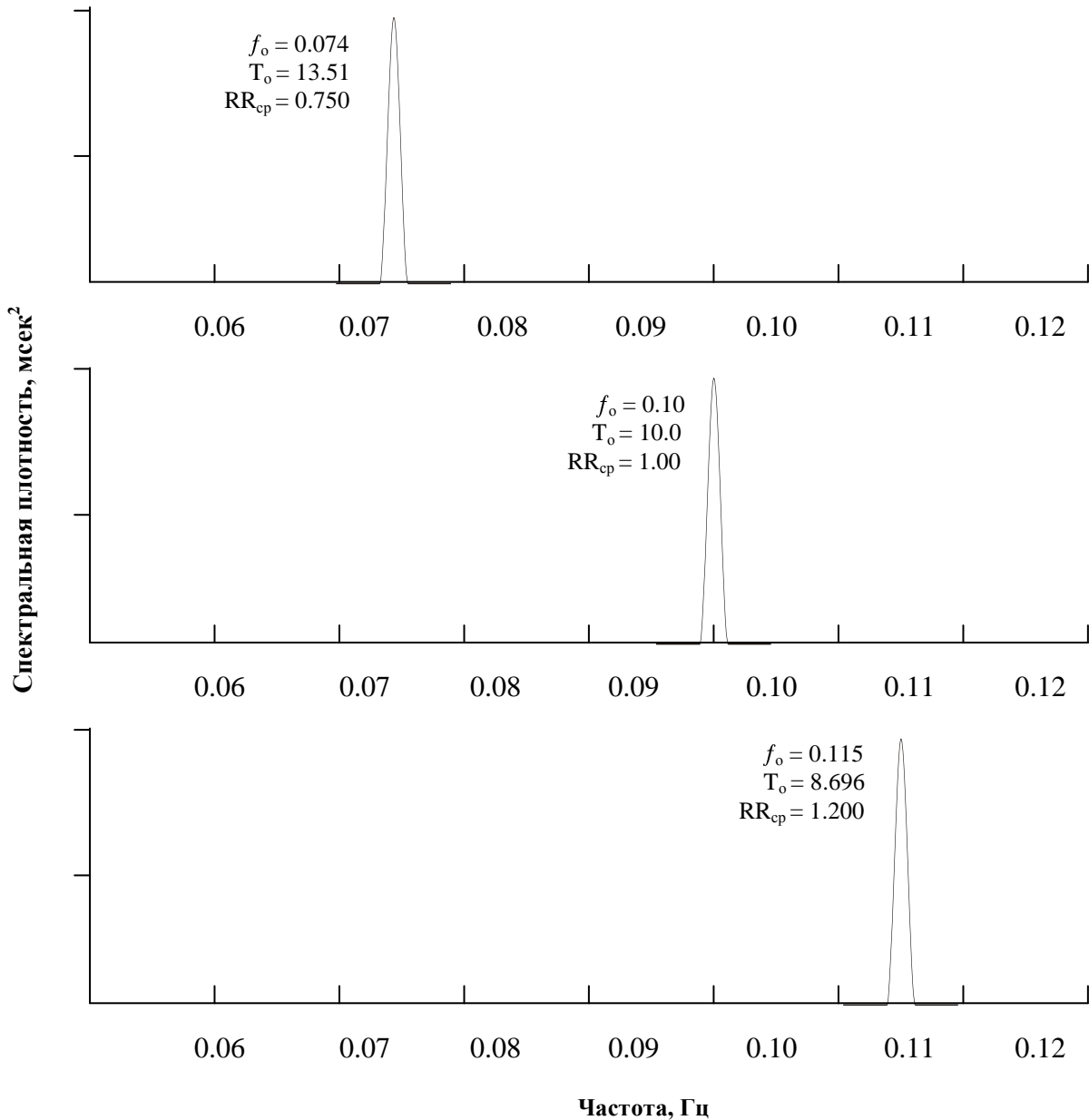
Обработка отредактированных данных производилась скользящей выборкой объемом 256 и шагом 10 RR-интервалов.  $RR_{cp}$  и показатели спектрального анализа подсчитывались для каждой скользящей выборки. Для расчета показателей спектрального анализа был использован алгоритм быстрого преобразования Фурье со спектральным окном Хэмминга. Стационарность полученных выборок определялась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена для среднего и дисперсии в отдельности [11]. После редактирования исходных данных и проверки на стационарность для дальнейшего анализа было отобрано 208 выборок объемом 256 RR-интервалов. Расчет и удаление тренда для спектрального анализа проводились с помощью метода наименьших квадратов. Статистический анализ был выполнен с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 5.1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, для всех обследуемых был зафиксирован выраженный дыхательный пик на графике спектральной плотности сердечных сокращений. Характерно, что расположение этого пика по оси частот было связано с величиной  $RR_{cp}$  (рис.). Чем меньше средняя величина RR-интервалов относительно 1.0 сек, тем меньше

частота дыхательного пика на графике спектральной плотности сердечного ритма от ожидаемой ЧД (0.1 Гц). Если  $RR_{cp}$  больше 1.0 сек, то частота дыхательного пика на графике спектральной плотности превышает контро-

лируемую ЧД. При  $RR_{cp}$  равной 1.0 сек наблюдается совпадение контролируемой ЧД и частоты дыхательного пика на графике спектральной плотности.



**Рис.** Изменение частоты дыхательного пика ( $f_o$ , Гц) на графике спектральной плотности сердечных сокращений в условиях контролируемой ЧД (0.1 Гц) при различной  $RR_{cp}$  (сек).  $T_o$  – период дыхательного пика (сек)

С помощью линейного регрессионного анализа была рассчитана зависимость (объясняющая 98.84% дисперсии,  $R = 0.9942$ ,  $p = 0.000$ ) частоты дыхательного пика ( $f_d$ ) от  $RR_{cp}$  (сек) при контролируемом дыхании с частотой 0.1 Гц:

$$f_d = A + B \times RR_{cp}, \quad (1)$$

где  $A = -0.002071$  ( $p < 0.017$ ),  
 $B = 0.102542$  ( $p = 0.000$ )

Из формулы (1) следует, что частота  $f_d$ <sup>42</sup> зависит, главным образом, от величины коэффициента  $B$ , который очень близок по зна-

чению к контролируемой ЧД. Если учесть погрешность расчета частоты дыхательного пика погрешность контроля за ЧД, то данную формулу можно переписать следующим образом:

$$f_d = \text{ЧД} \times \text{RR}_{\text{ср}} \quad (2)$$

Использование в регрессионном анализе (формула (1)) коэффициента  $B=0.1$  (ЧД = 0.1 Гц) незначительно изменяет результаты. Полученная в этом случае зависимость объясняет 98.79% дисперсии,  $R=0.9939$ ,  $p=0.000$ . При этом значение свободного члена становится крайне мало ( $A=0.000116$ ) и им можно пренебречь. Коэффициент корреляции между выборками расчетных (формула (2)) и исходных значений частоты дыхательного пика на графике спектральной плотности равен 0.9942 ( $p=0.000$ ).

Зная исходную частоту дыхательного пика на графике спектральной плотности, по формуле (2) легко рассчитать частоту дыханий, которую контролировал обследуемый:

$$\text{ЧД} = f_d : \text{RR}_{\text{ср}} \quad (3)$$

Проверка гипотезы о различии средних по выборкам расчетной частоты дыханий (по формула (3) средняя величина ЧД составила 0.100064 Гц) с заданной в контролируемой пробе (ЧД = 0.1 Гц), показала статистическую незначимость различий между ними (использовался t-тест для зависимых переменных:  $t = 1.063$ ,  $p = 0.289$ ).

В реальности ЧД может изменяться в очень широком диапазоне. На следующем этапе мы решили проверить полученную закономерность для других значений ЧД. С той же группой испытуемых были проведены дополнительные пробы на контролируемое дыхание с частотой 0.200, 0.167, 0.083 и 0.067 Гц (соответственно, 12, 10, 5 и 4 дыхательных цикла в минуту). При этом  $\text{RR}_{\text{ср}}$  варьировалась в диапазоне 0.75-1.00 сек. Наблюдаемые на графике спектральной плотности значения частоты дыхательных пиков сравнивались с рассчитанными по формуле (2). В статистическом анализе использовались значения, полученные в результате спектрального анализа 298 стационарных выборок объемом 256 RR-интервалов. Коэффициент корреляции между этими выборками равен 0.9973 ( $p=0.000$ ). Проверка гипотезы о равенстве средней разницы между расчетными (формула (3)) и исходными значениями контролируемой частоты дыхания нулю показала статистическую незначимость различий (t-тест для зависимых

ка по графику спектральной плотности, плюс переменных:  $t = -1.131$ ,  $p = 0.259$ ). Таким образом, выражаемая формулой (2) зависимость позволяет достаточно точно рассчитывать по  $\text{RR}_{\text{ср}}$  наблюдаемые на графике спектральной плотности значения частоты дыхательного пика для любой контролируемой ЧД.

В своем анализе мы использовали исходные ряды RR-интервалов для расчета спектральных показателей. На практике, чтобы выполнить одно из свойств временного ряда: равные промежутки времени между измерениями переменной, используют преобразование динамического ряда кардиоинтервалов в эквидистантный ряд с выбранной частотой квантования [12]. На следующем шаге мы решили сравнить частоты пиков на графике спектральной плотности для эквидистантного ряда RR-интервалов (частота квантования 250 мсек, линейная интерполяция значений) и для исходного динамического ряда. Для этого мы воспользовались результатами 69 проб на контролируемое дыхание с ЧД=0.1 Гц (средний возраст обследуемых составил 25.62 лет,  $SD = 2.247$ ;  $\text{RR}_{\text{ср}}=0.780$  сек,  $SD=0.1077$ ). Частота дыхательного пика на графике спектральной плотности для эквидистантного ряда RR-интервалов совпадала с контролируемой частотой дыхания. Для расчета контролируемой частоты дыхания по дыхательному пику на графике спектральной плотности для исходного ряда RR-интервалов (без преобразований) мы воспользовались формулой (3). Проверка гипотезы о различии средних по выборкам расчетной контролируемой частоты дыханий для исходного ряда (средняя величина ЧД составила 0.100797 Гц) с контролируемой частотой дыханий для эквидистантного ряда (средняя ЧД = 0.100769 Гц), показала статистическую незначимость различий между ними (использовался t-тест для зависимых переменных:  $t = 0.097$ ,  $p = 0.923$ ). Таким образом, частота пиков на графике спектральной плотности для эквидистантного ряда RR-интервалов совпадает с скорректированной по  $\text{RR}_{\text{ср}}$  частотой пиков на графике спектральной плотности для исходного ряда.

Полученные результаты позволяют нам оценить распределение мощности спектра колебаний сердечных сокращений по частотным диапазонам без использования эквидистантного ряда RR-интервалов. В этом случае формула (2) приобретает следующий вид:

$$f_d = f_{d1.0} \times \text{RR}_{\text{ср}}, \quad (4)$$

где  $f_{d1.0}$  - частота спектрального диапазона при  $RR_{cp}$  равной 1.0 сек,  
 $f_d$  - частота спектрального диапазона при текущей  $RR_{cp}$ .

Формула (4) позволяет скорректировать (нормировать) границы частотных диапазонов спектральной мощности сердечных сокращений относительно текущей  $RR_{cp}$  и решить задачу сравнения различных временных рядов без преобразование их в эквидистантный ряд. Следуя формуле (4), чтобы скорректировать частотные границы диапазонов спектральной мощности, нам необходимо их

значения умножить на текущую  $RR_{cp}$ . Частотные диапазоны имеют следующие границы [12]:

VLF - мощность в очень низкочастотном диапазоне: 0.00-0.04 Гц;

LF - мощность в низкочастотном диапазоне: 0.04-0.15 Гц;

HF - мощность в высокочастотном диапазоне: 0.15-0.40 Гц.

Как можно заметить (табл.), при  $RR_{cp}$  меньше 1.0 сек границы диапазонов спектральной мощности сдвигаются влево, а когда  $RR_{cp}$  больше 1.0 сек – вправо.

Таблица

**Скорректированные частотные границы диапазонов спектральной мощности сердечных сокращений для различных значений  $RR_{cp}$**

$RR_{cp}$ (сек)	$f_{VLF-LF}$ (0.04 Гц)	$f_{LF-HF}$ (0.15 Гц)	$f_{HF-0.5}$ (0.40 Гц)
1.25	0.050	0.188	0.500
1.20	0.048	0.180	0.480
1.10	0.044	0.165	0.440
1.00	0.040	0.150	0.400
0.90	0.036	0.135	0.360
0.80	0.032	0.120	0.320
0.70	0.028	0.105	0.280
0.60	0.024	0.090	0.240
0.50	0.020	0.038	0.200
0.40	0.016	0.024	0.160

## ВЫВОДЫ

1. Согласно полученным результатам, зависимость частоты пиков на графике спектральной плотности для исходного ряда  $RR$ -интервалов от величины  $RR_{cp}$  можно представить следующей формулой:

$$f_{n1} = f_n : RR_{cp},$$

где  $f_{n1.0}$  - частота пика при  $RR_{cp} = 1.0$  сек,  
 $f_n$  - частота пика при текущей  $RR_{cp}$ .

2. Для коррекции (нормирования) границ частотных диапазонов спектральной мощности ( $f_d$ ) исходного ряда  $RR$ -интервалов относительно текущей  $RR_{cp}$  можно воспользоваться формулой:

$$f_d = f_{d1.0} \times RR_{cp},$$

где  $f_{d1.0}$  - граница частотного диапазона при  $RR_{cp} = 1.0$  сек.

3. Коррекция (нормирование) границ частотных диапазонов спектральной мощности ( $f_d$ ), частотных пиков ( $f_{n1.0}$ ) исходного ряда  $RR$ -интервалов относительно текущей  $RR_{cp}$  позволяет сравнивать различные ряды кардиоинтервалов без использования преобразования к эквидистантному ряду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eckberg D.L., Rea R.F., Andersson O.K., et.al. //Acta Physiol Scand. 1988. Vol. 133. P. 221.
2. Grossman P., Karemaker J., Wieling W. // Psychophysiol. 1991. Vol. 28. P. 201.
3. Кутерман Э.М., Хаспекова Н.Б. // Физиология человека. 1992. Т. 18. № 4. С. 52.
4. Laude D., Weise F., Girard A., et.al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995. Vol. 1. № 47. P. 352.
5. Zhang P.Z., Tapp W.N., Reisman S.S., et.al. // IEEE Trans Biomed Eng. 1997. Vol. 4. № 23 P. 321.
6. Brown T.E., Beightol L.a., Koh J., et.al. // J. Appl. Physiol. 1993. Vol. 75. P. 2310.
7. Кутерман Э.М., Цыденов М.М. // Анестезиология и реаниматология. 1984. № 5. С. 53.
8. Diehl R.R., Linden D., Berlitz P. //Clin Auton Res. 1997. Vol. 4. № 82. P. 131.
9. Блудов А.А., Воронцов В.А. // Физиология человека. 1998. Т. 24. № 6. С.66.
10. Malik M. // Circulation. 1996. Vol. 96. P. 1589.
11. Кенделл М. Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М.:Наука. 1976. 736 с.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // Circulation 1996. Vol. 93. P. 1043.

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ВІД СЕРЕДНЬОЇ ВЕЛИЧИНИ RR-ІНТЕРВАЛІВ

*В.А. Машин*

Нововоронежський учбово-тренувальний центр підготовки персоналу для АЕС

### РЕЗЮМЕ

Засобами спектрального аналізу досліджений зв'язок показників варіабельності серцевого ритму (Heart Rate Variability - HRV) із середньою величиною RR-інтервалів між нормальними кардіоциклами ( $RR_{cp}$ , сек) при контрольованій частоті подиху (ЧД) у здорових обстежуваних. Відповідно до отриманих результатів, залежність частоти піків на графіку спектральної щільності для вихідного ряду RR-інтервалів від величини  $RR_{cp}$  можна представити такою формулою:  $f_{n1.0} = f_n \cdot RR_{cp}$ , де  $f_{n1.0}$  - частота піка при  $RR_{cp}=1.0$  сек,  $f_n$  - частота піка при поточній  $RR_{cp}$ . Для корекції (нормування) границь частотних діапазонів спектральної потужності ( $f_d$ ) вихідного ряду RR-інтервалів щодо поточної  $RR_{cp}$  можна скористатися формулою:  $f_d = f_{d1.0} \cdot RR_{cp}$ , де  $f_{d1.0}$  - границя частотного діапазону при  $RR_{cp}=1.0$  сек. Корекція (нормування) границь частотних діапазонів спектральної потужності ( $f_d$ ), частотних піків ( $f_{n1.0}$ ) вихідного ряду RR-інтервалів щодо поточної  $RR_{cp}$  дозволяє порівнювати різні ряди кардіоінтервалів без використання перетворення до еквідистантного ряду.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, спектральний аналіз, контрольований подих, корекція спектральних частот, вихідний і дискретний часовий ряд

## THE DEPENDENCY OF HEART RATE VARIABILITY FROM THE RR-INTERVALS AVERAGE

*V.A. Mashin*

Head of psychophysiological laboratory of Atom Energy Training Centre, Novovoronezh, Russia

### SUMMARY

The means of spectral analysis the dependency of Heart Rate Variability (HRV) from the RR-intervals average ( $RR_{av}$ , sec) is explored at controlled (forced) breathing. According to got results, the dependency of peaks frequency on spectral density graph for source series of RR-intervals from  $RR_{av}$  possible to present the following formula:  $fp_{1.0} = fp : RR_{av}$ , where  $fp_{1.0}$  - peak frequency when  $RR_{cp} = 1.0$  sec,  $fp$  - peak frequency at current  $RR_{av}$ . For correcting (the standertizations) of frequency domain borders of spectral power ( $fd$ ) of source series of RR-intervals comparatively current  $RR_{av}$  possible to use the formula:  $fd = fd_{1.0} \cdot RR_{av}$ , where  $fd_{1.0}$  - frequency domain border at  $RR_{av} = 1.0$  sec. The correction (the standertization) of frequency domain borders of spectral power ( $fd$ ), frequency peaks ( $fp_{1.0}$ ) of source series of RR-intervals comparatively current  $RR_{av}$  allows to compare different series of RR-intervals without use the transformation to the discrete event series (DES).

**KEY WORDS:** heart rate variability, spectral analysis, controlled breathing, correction of spectral frequency, source and discrete event series

УДК (612.172.2-02:618.33-008.9)-053.31

## ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Е.Г. Цой, Л.Н. Изюшева, А.Р. Галеев*

Кемеровская государственная медицинская академия,

Кемеровский областной психолого-валеологический центр, г. Кемерово, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

С целью выявления особенностей ранней постнатальной адаптации у доношенных новорожденных проведен сравнительный анализ клинических и ритмографических данных у 122 детей в возрасте 1-6 дней. Выявлена волнообразность течения адаптационного процесса, характеризующаяся усилением жизнедеятельности в первые двое суток и на шестые сутки жизни, и относительным спадом функциональной активно-



сти на 3-5 сутки. Определение параметров variability сердечного ритма позволяет оценить течение ранней постнатальной адаптации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** адаптация на раннем неонатальном периоде, variability сердечного ритма

## **ВВЕДЕНИЕ**

Самый высокий риск для жизни, здоровья и развития человека сопряжён с ранними этапами онтогенеза – пренатальном и раннем неонатальном, когда вмешательство множества повреждающих агентов может повлиять на жизнеспособность и пожизненное здоровье человека. Первой критической фазой постнатального развития является акт родов и период ранней адаптации новорожденного к условиям самостоятельного существования – от рождения до 7-го дня жизни [4]. Переход на внеутробное существование служит серьезнейшим испытанием зрелости всех функциональных систем независимого жизнеобеспечения плода и тех функций, которые до рождения выполнял материнский организм, к тому же известно, что на начало беременности к категории здоровых относится только 12,7% женщин [7]. Нездоровье матери, в первую очередь, отражается на качестве здоровья новорожденных. Поэтому очень важна объективная оценка состояния ребёнка в раннем неонатальном периоде. В настоящее время определение variability сердечного ритма (ВСР) признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма и организма в целом. Известно, что ВСР отражает адаптационные изменения в организме и является маркером переходных процессов [1, 5]. Однако малоизученными остаются системные и многокомпонентные процессы влияния родового стресса на формирование нейровегетативных механизмов адаптации новорожденных к внеутробной жизни. В связи с этим мы исследовали течение адаптации у доношенных новорожденных, рождённых с оценкой 6-8 баллов по шкале Апгар с использованием кардиоинтервалографии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Было обследовано 122 ребёнка, родившихся в родильном доме Кемеровского областного перинатального центра, из них 63 мальчика (51,6%) и 59 девочек (48,4%). Родоразрешение всех детей произошло через естественные родовые пути, при доношенном сроке беременности. Возраст матерей в среднем составил  $24,5 \pm 5,6$  года. Большинство детей антенатально испытывали гипоксию (86%). Состояние

младенцев при рождении расценено как удовлетворительное в 86 случаях (70,5%), как среднетяжелое в 35 случаях (28,7%), обвитие пуповины вокруг шеи и (или) туловища отмечалось у 34 детей (26,7%). Физическое развитие у всех новорождённых оценено как среднее. Всем детям проводили общепринятое соматоневрологическое и лабораторное исследование. Кардиоритмограммы записывали в первой половине дня между кормлениями детей, в состоянии сна или спокойного бодрствования. Анализировались 420 кардиоциклов (интервалов R-R): 210 - в горизонтальном положении ребёнка и 210 - в положении с поднятой на 30° головой (тилт-тест) [2]. Дети обследовались ежедневно с первого по шестой день после рождения. Для оценки ВСР использовалась автоматизированная кардиоритмографическая программа ORTO ([www.orto.ru/science](http://www.orto.ru/science)) [3]. Анализировались параметры, рекомендуемые кардиоритмологическими стандартами [3, 6, 8]. Применялись статистический метод (индексы Баевского), автокорреляционный и спектральный анализы [1, 3, 8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием: вычисления средних значений и ошибки среднего, Kruskal-Wallis ANOVA тест, угловое преобразование Fisher.  $M \pm m$  означает среднее  $\pm$  ошибка среднего.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе клинических проявлений периода адаптации выявили некоторые особенности. В первые сутки жизни большинство детей имели сниженный мышечный тонус в верхних (53,8%) и нижних (52,5%) конечностях. Оценивая динамику врождённых автоматизмов (рис. 1), можно отметить удовлетворительный хватательный рефлекс у 70,0% новорождённых, рефлекс опоры у 61,3%, рефлекс ползания у 65,0%. Рефлекс автоматической походки активно выполняли только 40,0% детей, у 11,3% младенцев данный автоматизм отсутствовал.

Признаки дисадаптации ЦНС проявились в 1-е сутки симптомами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 48,8% детей, внутричерепной гипертензии у 6,3%, а также симптомами со стороны шейного отдела (болезненность, кривошея, симптом приподня-

тых плеч) у 25,0%. Признаки дизадаптации сердечно-сосудистой системы в виде приглушенности сердечных тонов выявили у 26,3% новорождённых, шумовой симптоматики у

11,1%. В 1-е сутки жизни акроцианоз был отмечен у 36,0% детей, мраморность кожи - у 3,8%.

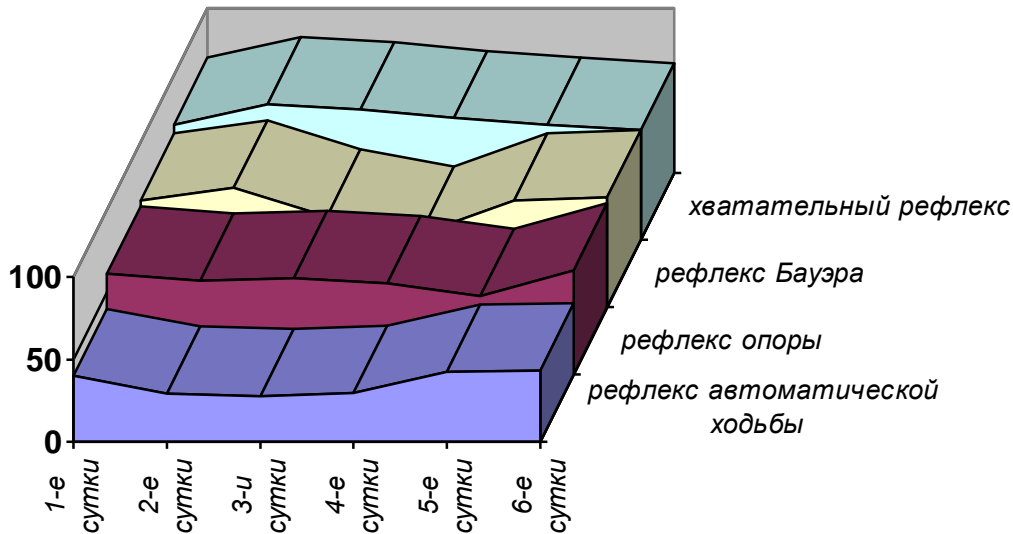


Рис 1. Динамика врожденных автоматизмов в раннем неонатальном периоде

На 2-3-и сутки выявили тенденцию к снижению мышечного тонуса в верхних и нижних конечностях (55,2% и 69,0%, соответственно), наличие у большинства детей ясных ритмичных тонов сердца (89,7%), у достоверно меньшего количества новорождённых - акроцианоз (13,8%). На 4-е сутки у достоверно большего количества детей было отмечено ослабление рефлекса автоматической походки (72,4%), ослабление рефлекса ползания (55,6%), максимальную выраженность симптома внутричерепной гипертензии (18,5%), симптомов со стороны шейного отдела позвоночника (37,0%), мраморность кожных покровов (18,5%). К 5-м суткам выявили уменьшение количества детей с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью (25,0%), ослабление хватательного рефлекса и рефлекса опоры (30,0% и 50,0%, соответственно). Таким образом, на 3-4-е сутки жизни было выявлено снижение мышечного тонуса, ослабление большинства врождённых автоматизмов, что указывало на некоторое ослабление функциональной активности организма. К 5-м суткам было отмечено некоторое улучшение мышечного тонуса в верхних (45,0%) и нижних (35,0%) конечностях. На 6-е сутки увеличилось количество детей с удовлетворительным рефлексом опоры (63,3%), рефлексом автоматической походки (43,4%), рефлексом ползания (66,7%), уменьшилось количество детей с

признаками внутричерепной гипертензии (6,7%) и симптомами со стороны шейного отдела позвоночника (13,3%), в то же время количество детей с приглушенными сердечными тонами увеличилось (36,7%). Всем детям, у которых выявлялась шумовая симптоматика со стороны сердца, проводились дополнительные обследования (эхокардиография, фонокардиография, электрокардиография) для исключения врожденных пороков сердца. К концу раннего неонатального периода шумовая симптоматика не выявлялась, поскольку, вероятно, была обусловлена постнатальной гемодинамической перестройкой.

Данный возрастной период можно характеризовать как фазу умеренного усиления жизнедеятельности организма, когда определяются тенденции к восстановлению морфофункциональных нарушений, сопровождающих реакцию напряжения.

Таким образом, анализ клинических данных позволяет предположить волнообразное течение постнатальной адаптации, но без четких границ периодизации. Поэтому мы предприняли попытку верифицировать эти адаптационные изменения с помощью кардиоритмографии.

Анализ параметров, описывающих ВСР, позволил выявить, что в первые сутки жизни показатели Мода орто, М орто имели максимальное значение в ранний неонатальный пе-

риод, средняя ЧСС в покое и при тилт-тесте имела склонность к брадикардии (табл. 1). Это позволило предположить, что влияние гуморальных прессорных факторов на ВСР менее выражено, чем нервных. Учитывая, что  $m_0$  при тилт-тесте выше, чем в покое можно говорить о нарастании влияния центральных регуляторных факторов в ортостазе. Анализируя волновую структуру сердечного ритма в 1-е сутки заметно преобладание низкочастотной компоненты (LF), находящейся в частотном диапазоне 0,04-0,15 Гц. В то же время мощность всех компонентов сердечного ритма, включая общую мощность (TP), низкочастотную компоненту (LF) и высокочастотную компоненту (HF) в первые сутки жизни меньше, чем в последующие дни. Вероятно, это

обусловлено спадом функциональной активности различных уровней регуляции сердечного ритма (СР), участвовавших в экстренных реакциях защиты организма непосредственно после рождения при сохранившимся преобладании симпатических влияний. В последующем, вплоть до 4-х суток жизни, отмечалось уменьшение Моды орто и М орто, возрастание средней ЧСС как в покое, так и при тилт-тесте, а также увеличение общей мощности (TP) спектра волновой структуры сердечного ритма и его компонентов (LF, HF). Таким образом, в этот период происходило нарастание гуморальных и нервных влияний на СР, т.е. происходило становление определённого уровня регуляции СР.

Таблица 1

**Параметры ВСР в раннем неонатальном периоде, достоверно изменяющиеся по дням у доношенных новорожденных, родившихся с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов**

Параметры ВСР	День жизни						
	1 <sup>е</sup> сутки (M±m)	2 <sup>е</sup> сутки (M±m)	3 <sup>и</sup> сутки (M±m)	4 <sup>е</sup> сутки (M±m)	5 <sup>е</sup> сутки (M±m)	6 <sup>е</sup> сутки (M±m)	7 <sup>е</sup> сутки (M±m)
TF покой (уд/мин <sup>2</sup> )	69,8±6,36	90,62±8,18	111,6±15,7	115,4±15,6	94,2±9,9	99,3±11,6	125,9±3,6
LF покой	34,4±3,03	45,87±3,73	51,67±5,8	49,4±5,06	48,7±4,71	50,7±4,71	60,7±7,60
HF покой	10,6±1,37	10,99±1,02	15,32±2,12	16,3±2,44	14,5±1,71	14,3±1,67	13,6±2,24
$m_0$ покой	14,4±0,99	14,8±1,15	19,5±1,8	17,6±2,2	14,2±1,3	19,0±1,7	17,3±2,5
$m_0$ орто	17,1±1,11	17,1±1,17	14,5±1,58	13,4±1,81	11,4±1,38	15,4±1,69	18,7±3,24
М орто	0,51±0,01	0,49±0,01	0,49±0,01	0,47±0,01	0,48±0,01	0,45±0,01	0,46±0,02
Мода орто	0,51±0,01	0,48±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	0,48±0,01	0,45±0,01	0,45±0,02
ЧССпокой	118,0±1,7	123,9±2,3	121,6±2,8	128,8±3,2	124,8±3,2	131,6±3,2	125,2±3,6
ЧССорто	119,5±1,7	124,7±2,2	123,3±2,8	131,2±3,6	129,4±3,5	136,8±3,5	125,2±3,6

На 3-и сутки жизни продолжалось нарастание автокорреляционного показателя в покое ( $m_0$  покой), что свидетельствовало об увеличении симпатических влияний на СР. В то же время при тилт-тесте было отмечено снижение  $m_0$  орто, что указывало на снижение симпатических влияний и парадоксальную реакцию на нагрузку. Такой тип реагирования на тилт-тест может косвенно свидетельствовать о недостаточном вегетативном обеспечении и, возможно, о наличии противоборствующих влияний автономной и центральной регуляции ритма сердца. Вероятно, это отражает начинающийся спад функциональной активности организма.

На 4-е сутки, наряду с увеличением параметров TP, HF, VLF, уменьшились показатели  $m_0$  и LF в покое, Мода и  $m_0$  - при тилт-тесте. В то же время ЧСС возросла. При увеличении парасимпатических влияний (HF) и снижении симпатических влияний ( $m_0$ , LF) следовало

ожидать урежения ЧСС. Однако выявленное возрастание ЧСС как в покое, так и при тилт-тесте указывает на то, что гуморальные влияния на сердечный ритм изменяются в большей степени, чем нервные парасимпатические. Такие изменения могут свидетельствовать о некотором истощении адаптационных возможностей организма и о развивающемся спаде функциональной активности.

Наиболее выражен спад функциональной активности на 5-й день жизни, когда выявлялись некоторое снижение средней ЧСС,  $m_0$  в покое и тилт-тесте, уменьшение общей мощности спектра и всех его составляющих, увеличение Моды в ортостазе и М орто. Это свидетельствует об уменьшении центральных влияний на СР, изменении гуморальной и нервной регуляции.

На 6-е сутки начиналась новая волна изменений ВСР, которая выражалась возрастанием ЧСС и  $m_0$  в покое и тилт-тесте, снижением

Моды орто и М орто, возрастом общей мощности спектра (TR) и низкочастотной компоненты (LF). Это указывает на увеличение центральных и гуморальных влияний на регуляцию СР. Мощность высокочастотной составляющей СР (HF) продолжала уменьшаться на 6-7-й дни, но в меньшей степени. Тип реагирования на тилт-тест, появившийся на 3-и сутки и характеризующийся уменьшением симпатических влияний в ортостазе, сохранялся до 6-х суток жизни, меняясь лишь на 7-й день.

Сопоставление клиники и ритмографических показателей (рис. 2) позволило выявить некоторый параллелизм в волнообразном изменении параметров ВСР и клинических проявлений периода ранней неонатальной адаптации. В первые двое суток улучшение звуочно-

сти сердечных тонов, увеличение количества детей с удовлетворительным хватательным рефлексом сочетались с возрастанием значений показателей ВСР (TR, LF, HF,  $m_0$ , ЧСС), что указывало на некоторую активизацию жизнедеятельности организма. Учитывая снижение мышечного тонуса и ослабление большинства врождённых автоматизмов на 3-5 сутки в сочетании с изменениями параметров ВСР (снижение TR, LF, HF,  $m_0$ ), этот период можно охарактеризовать как спад функциональной активности организма. На шестые сутки жизни была отмечена активизация некоторых врождённых автоматизмов и возрастание показателей ВСР (TR, LF,  $m_0$ , ЧСС), что отражает нарастание функциональной активности организма

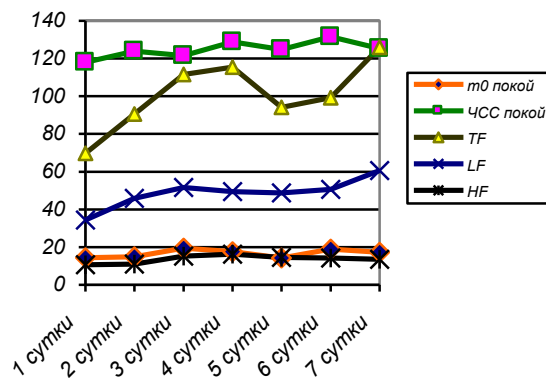


Рис. 2. Становление ВСР у новорожденных в раннем неонатальном периоде

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения ВСР в раннем неонатальном периоде коррелируют с клиническими изменениями. Параметры ВСР позволили объективно оценить волнообразный процесс адаптации. Первые двое суток можно охарактеризовать как усиление жизнедеятельности или фазу суперкомпенсации. На 3-и сутки начинается относительный спад функ-

циональной активности, который продолжается до 5-х суток жизни. С 6-х суток отмечается вновь активизация адаптационных процессов. Следовательно, на 3-5-е сутки жизни новорожденные наиболее подвержены действию внешних факторов и требуют наиболее щадящего режима. Оценка ВСР позволяет эффективно выявлять адаптационные перестройки в раннем неонатальном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Медицина. 1984. С. 36 – 44.
2. Батлук С. Г., Цывьян П. Б. // Вопросы охраны материнства и детства. 1991. №3. С. 20-23.
3. Галеев А. Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учётом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности. Автореф. дис. ... к. биол. наук. Новосибирск. 1999. 20 с.
4. Дементьева Г. М., Вельтишев Ю. Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. М.: Медицина. 1998.

5. Жемайтите Д.М. Возможности клинического применения и автоматизированного анализа ритмограммы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Каунас. 1972. 51 с.
6. Игишева Л. Н., Ботин С. В., Галеев А. Р. // Педиатрия. 1995. № 5. С. 17 – 21.
7. Ушакова Г.А // Мать и Дитя в Кузбассе. 2000. №1. С. 49-54.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, psychological interpretation and clinical use // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 334 – 381.

## **ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ОЦІНЦІ АДАПТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У НЕМОВЛЯТ**

*Е.Г. Цой, Л.Н. Ігишева, А.Р. Галєєв*

Кемеровська державна медична академія,

Кемеровський обласний психолого-валеологічний центр, м. Кемерово, Російська Федерація

---

### **РЕЗЮМЕ**

З метою виявлення особливостей ранньої постнатальної адаптації в доношених немовлят проведений порівняльний аналіз клінічних і ритмографічних даних у 122 дітей у віці 1-6 днів. Виявлена хвилеподібність перебігу адаптаційного процесу, який характеризується посиленням життєдіяльності в перші дві доби і на шосту добу життя і відносним спадом функціональної активності на 3-5 добу. Визначення параметрів варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити перебіг ранньої постнатальної адаптації.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** адаптація на ранньому неонатальному періоді, варіабельність серцевого ритму

## **HRV IN EVALUATION OF PROCESSES OF ADAPTATION IN NEWBORNS**

*Ye.G. Tsoy, L.N. Igisheva, A.R. Galeev*

Kemerovo State University, Kemerovo regional psychological and valeological center, Kemerovo, Russia

---

### **SUMMARY**

The aim of this study was to clear up the peculiarities of adaptation in early neonatal period. Comparative analysis of clinical and rythmographic data was made in 122 full-term newborns at the age of 1-6 days. Undulating course of adaptation process characterized by increasing of life activity in the first two days and on the 6-th day and relative of functional activity on 3-5-th days was estimated. Dimension of measurement of heart rate variability (HRV) allows us to characterize course of adaptation in early neonatal period.

**KEY WORDS:** Adaptation in early neonatal period, heart rate variability

*УДК 616.12-008.313.2-005*

## **ТИПЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЕ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

*А.В. Бильченко*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Целью исследования явилось изучение типов нейрогуморальной регуляции на основании оценки вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Обследовано 176 больных гипертонической болезнью. Полученные данные показали, что у больных гипертонической болезнью преобладают типы нейрогуморальной регуляции с балансом регуляторных звеньев и преобладанием гуморальной регуляции. У больных гипертонической болезнью с преобладанием нервной регуляции имеют более бла-

гоприятные прогностические показатели ВСР. Реакция на тилт-тест показала компенсаторные изменения исходно сниженного звена регуляции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, типы нейрогуморальной регуляции, вариабельность сердечного ритма, автономная нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

Поддержание артериального давления (АД) на определенном уровне и его изменения являются результатом многих сложных нейрогуморальных взаимодействий [1]. Роль вегетативной нервной системы в эссенциальной гипертонии является важной областью исследования данного заболевания [2]. Несмотря на большое внимание, уделяемое в настоящее время проблеме гипертонии, принципы изменения вегетативной регуляции при ней до конца не изучены [3]. Данные свидетельствуют о наличии центрального организованного нервного кода, характеризующегося усиливающим и ингибирующим нервными механизмами, определяющими сердечно-сосудистые осцилляции, приводящие к вариабельности сердечного ритма (ВСР). Спектральный анализ ВСР является полезным методом для оценки нарушений автономной регуляции при гипертонии [4, 5] и исследование ВСР несет дополнительную информацию о состоянии регуляторных систем, хотя, интерпретация данных ВСР у гипертоников затруднена вследствие многочисленных взаимодействий АД, ЧСС и других параметров [6]

Цель исследования – изучение типов нейрогуморальной регуляции на основе оценки показателей ВСР у больных гипертонической болезнью в состоянии покоя и при ортостатической пробе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 176 больных гипертонической болезнью. Средний возраст пациентов составлял  $52 \pm 12$  (27-79) лет. В соответствии с рекомендациями Комитета Экспертов ВОЗ (1999 г.) [7] у 14 больных диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, у 113 – гипертоническая болезнь II стадии и у 49 – III стадии.

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 погм) низких (LF погм) и высоких (HF погм) частот в спектр ВСР, отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), стандартная девиация RR интервалов (SdRR), триангулярный индекс (HRVTi) и индекс стрессорной устойчивости (K Kant). На основании оценки базальной величины VLF и отношения LF/HF выделялись типы нейрогуморальной регуляции:

- 1 – с преобладанием гуморальной регуляции;
- 2 – с балансом регуляторных звеньев;
- 3 – с преобладанием нервной регуляции [8]

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная общая мощность спектра ВСР была выше в группе с преобладанием нервной регуляции и в группе с балансом регуляторных звеньев (таблица).

Абсолютная величина LF была выше в группе с преобладанием нервной регуляции. Относительный вклад LF компоненты был одинаков в группах больных с преобладанием нервной регуляции и с балансом регуляторных звеньев в отличие от относительного вклада HF компоненты, который был наиболее высоким в группах с преобладанием нервной регуляции и снижался в группе с балансом регуляторных звеньев. Базальное отношение LF/HF было наиболее высоким в группе больных с преобладанием гуморальной регуляции. Немного ниже оно было в группе больных с балансом регуляторных звеньев и наиболее низким в группе больных с преобладанием нервной регуляции. Коэффициент Kkant был наиболее высоким в группах больных с преобладанием нервной регуляции и снижался в группе больных с балансом регуляторных звеньев. Наиболее низкий коэффициент Kkant наблюдался в группе с преобладанием гуморального звена регуляции.

Таблица

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными типами нейрогуморальной регуляции в покое и при активном тилт-тесте, M+m

Показатель	Группы больных					
	С преобладанием гуморальной регуляции (n =85)		С балансом регуляторных звеньев (n =67)		С преобладанием нервной регуляции (n =23)	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
TP, msec <sup>2</sup>	1172 + 1928	809 + 930	1081 + 1043	859 + 1068	1501 + 1411	1115 + 987
VLF, msec <sup>2</sup>	867 + 1476	530 + 569	533 + 490	444 + 400	366 + 302	510 + 436
VLF Norm	0,73 + 0,08	0,68 + 0,19	0,51 + 0,06	0,58 + 0,17	0,29 + 0,09	0,53 + 0,20
LF, msec <sup>2</sup>	220 + 357	206 + 357	359 + 379	292 + 552	497 + 587	332 + 429
LF norm	0,19 + 0,07	0,23 + 0,13	0,32 + 0,09	0,30 + 0,14	0,32 + 0,15	0,31 + 0,14
HF, msec <sup>2</sup>	86 + 128	77 + 156	189 + 229	114 + 242	537 + 750	212 + 270
HF norm	0,07 + 0,04	0,08 + 0,09	0,16 + 0,10	0,11 + 0,09	0,28 + 0,17	0,16 + 0,13
LF/HF	3,04 + 1,68	4,15 + 2,84	2,86 + 2,04	4,86 + 4,18	2,10 + 2,16	3,48 + 3,32
SdRR, msec	25 + 7	28 + 14	33 + 16	32 + 12	42 + 22	34 + 20
HRVTi msec	4,19 + 1,18	5,27 + 2,60	5,91 + 2,26	5,57 + 1,96	7,22 + 4,46	6,22 + 3,66
K Kant	0,88 + 0,04	0,88 + 0,03	0,91 + 0,03	0,89 + 0,04	0,93 + 0,03	0,91 + 0,04

Реакция на активный тилт-тест во всех группах больных характеризовалась снижением абсолютной величины общей мощности спектра. Абсолютная величина VLF также снижалась в группах с балансом регуляторных звеньев и преобладанием гуморальной регуляции. В группе больных с преобладанием нервной регуляции исходно низкая абсолютная величина VLF повысилась. При этом относительный вклад VLF-компоненты повышался в ходе тилт-теста в группах больных с балансом регуляторных звеньев и преобладанием нервной регуляции, а в группе больных с преобладанием гуморальной регуляции исходно высокий относительный вклад VLF-компоненты снизился.

Абсолютные величины LF и HF снижались в ответ на активный тилт-тест во всех группах больных, при уменьшении относительного вклада HF- и LF-компонент спектра ВСР в группах больных с преобладанием нервной регуляции и с балансом регуляторных звеньев. В группе больных с преобладанием гуморальной регуляции низкий исходный относительный вклад HF- и LF-компонент возрастал.

Стандартная девиация RR интервалов (SdRR) возрастала в ходе активного тилт-теста в группе больных с преобладанием гуморальной регуляции, где она была наиболее низкой и снижалась в группах больных с балансом регуляторных звеньев и с преобладанием активности нервной регуляции, причем наиболее значительное снижение наблюдалось в последней группе, где исходный уровень был наибольшим. Аналогичным образом изменялся триангулярный индекс HRVTi.

Реакция отношения LF/HF на тилт-тест была более значительной в группе больных с ба-

лансом гуморальной и нервной регуляции. Коэффициент Kkant уменьшался в ответ на тилт-тест в группах с исходно высоким его уровнем, т.е. в группах больных с преобладанием нервной регуляции и в группе с балансом регуляторных звеньев. В то же время с группе с преобладанием гуморальной регуляции, в которой был наиболее низкий базальный уровень коэффициента Kkant не отмечалось его изменений. Аналогичным образом изменялся триангулярный индекс HRVTi.

Спектральный анализ вариабельности ритма сердца в качестве метода исследования вегетативной регуляции при разных исследованиях обычно выбирается в связи с тем, что с его помощью можно оценить взаимодействие отдельных уровней регуляции, где колебания длительностей кардиоинтервалов рассматриваются как результат влияния многоконтурной, иерархически организованной многоуровневой системы управления физиологическими функциями организма [9]. Каждый из уровней регуляции состоит из множества морфоанатомических элементов, функционально связанных между собой разными по силе, направлению и постоянству взаимными влияниями, т.е. представляет собой регулирующую систему со многими степенями свободы. Такие системы могут поддерживать регулируемый параметр при различных комбинациях состояний отдельных ее элементов. В отношении регуляции артериального давления это подтверждается тем, что у одних и тех же людей в разных состояниях, или у разных людей, при одном и том же уровне АД показатели суммарной активности регуляторных систем (TP), парасимпатической активности

(HF), активності вазомоторного центра (LF), ности підкоркових центрів (VLF) і рівень індекса централізації (IC) значительно различаються, иногда в несколько раз [10].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о преобладании у больных гипертонической болезнью типов нейрогуморальной регуляции с балансом регуляторных звеньев и преобладанием гуморальной регуляции, причем соотношение типов регуляции не зависело от возраста, пола пациентов, тяжести и стадии заболевания. Также подтверждаются сомнения в значительной роли активации симпатической системы в патогенезе гипертонической болезни, которая если и имеет значение, то только на ранних стадиях заболевания [11, 12, 13].

Больные с преобладанием нервной регуляции имели более позитивные индексы ВСР, что свидетельствовало о лучшем прогнозе при данном типе регуляции.

Реакция на ортостатическую пробу демон-

стрировала компенсаторные изменения и возрастание сниженного в базальных условиях регуляторного звена. Так, у больных с преобладанием гуморальной регуляции исходно высокая VLF компонента снижалась, а в группе больных с преобладанием нервной регуляции исходно низкая VLF компонента повышалась в ходе тилт-теста.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных гипертонической болезнью преобладают типы нейрогуморальной регуляции с балансом регуляторных звеньев и преобладанием гуморальной регуляции
2. Больные гипертонической болезнью с преобладанием нервной регуляции имеют более благоприятные прогностический показатели ВСР
3. Реакция на тилт-тест показала компенсаторные изменения исходно сниженного звена регуляции.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Presciuttini B, Duprez D, De Buyzere M, et. al. // Acta Cardiol. 1998. Vol. 53. № 3. P. 143-52.
2. 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.
3. Pagani M, Lucini D. // Auton Neurosci. 2001. Jul 20. Vol. 90 № 1-2. P. 76-82
4. Montano N, Cogliati C, Dias da Silva VJ, et. al. // Auton Neurosci. 2001. Jul 20. Vol. 90. №. 1-2. P.29-34.
5. Montano N, Porta A, Malliani A. // Ann N Y Acad Sci. 2001. Jun. Vol. 940. P. 299-306.
6. Siche JP, Laude D. // Arch Mal Coeur Vaiss. 1997. Aug. Vol. 90. № 8. P. 1079-1086.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. // J Hypertens. 1999. Vol.17. P. 151-183.
8. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека; Харьков: Основа. 2000. 87 с.
9. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М. 1997. 235 с.
10. Баевский Р.М., Фунтова И.И., Гариб К., и др. Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. Вторая научно-практическая конференция. М. 2000. С. 196-209.
11. Guasti L, Petrozzino MR, Mainardi LT. // Acta Cardiol. 2001. Oct. Vol. 56. № 5. P. 289-295.
12. Kumada M, Kuwaki T, Ju KH. // Nippon Rinsho. 1997. Aug. Vol. 55. № 8. P. 1982-1987.
13. Yukinaka M, Nomura M, Saijyo T, et.al.//J Gastroenterol Hepatol. 2000. Jan. Vol. 15. № 1. P. 40-4

## **ТИПИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ АКТИВНІЙ ОРТОСТАТИЧНІЙ ПРОБИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ДАНИМИ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ**

*А.В. Більченко*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

## **РЕЗЮМЕ**

Метою роботи було вивчення типів нейрогуморальної регуляції на підставі вивчення варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу. Обстежено 176 хворих гіпертонічною хворобою. Отримані результати показали, що у хворих гіпертонічною хворобою переважають типи нейрогуморальної регуляції з балансом регуляторних ланок та переважанням гуморальної регуляції. Хворі гіпертонічною хво-



роботу з переважанням нервових механізмів регуляції мають більш сприятливі прогностичні показники ВСР. Реакція на тилт-тест показала компенсаторні зміни початково знижених ланок регуляції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, типи нейрогуморальної регуляції, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система

## **TYPES OF NEUROHUMORAL REGULATION OF BLOOD PRESSURE HOMEOSTASIS DURING TILT-TEST IN HYPERTENSIVE PATIENTS ON THE BASE OF THE HEART RATE VARIABILITY STUDY**

*O.V. Bilchenko*

V.N. Karazin Kharkiv National University

### **SUMMARY**

The aim of the study was to estimate types of neurohumoral regulation on the base of the heart rate variability indexes at rest and during tilt-test in hypertensive patients. 176 patients with hypertension were included in the study. The data obtained in this study shown that in hypertensive patients balance of regulatory branches or increase of humoral regulation observed more frequently. Dominance of neural regulation associated with favorable prognosis concerning mortality in patients with hypertension. During tilt-test decreased branches at rest increased.

**KEY WORDS:** hypertension, types of neurohumoral regulation, heart rate variability, autonomic nerve system

*УДК 616.248-053.2/612.82*

## **ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*Е.М. Гурьянова, Л.Н. Игишева, А.Р. Галеев*

Кемеровская государственная медицинская академия,

Кемеровский областной психолого-валеологический центр, Кемерово, Россия

### **РЕЗЮМЕ**

Для изучения особенностей вариабельности сердечного ритма (ВСР) при бронхиальной астме были проанализированы кардиоритмограммы 244 здоровых и больных детей с учетом исходного вегетативного тонуса. Выявлено, что больным бронхиальной астмой свойственен парасимпатический исходный вегетативный тонус с большим холинергическим эффектом влияния на ВСР. Установлено, что спектральные характеристики ВСР (HF, MLF) являются маркерами патологичной вегетативной регуляции. При нагрузке регуляция у больных БА характеризовалась повышенной активацией симпатического отдела ВНС независимо от исходного тонуса. Продемонстрирована эффективность кардиоритмографии для диагностики вегетативных нарушений при бронхиальной астме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является современной методологией оценки состояния регуляторных систем организма. Изменение функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) сопровождается различными кардиологическими и некардиологическими заболеваниями. Общеизвестна роль дисбаланса между возбуждающими и тормозящими отделами ВНС в патогенезе бронхиальной астмы [5]. Наиболее значитель-

ный вклад в развитие бронхоспазма отводят холинергическому компоненту вследствие повышения центрального вагусного тонуса и активации холинергических рефлексов [6]. Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, которому подвержены от 2 до 15 % детского населения и 5 % - взрослого [2, 5]. БА часто приводит к ранней инвалидизации и является причинной преждевременной смерти. Поэтому несомненна важность оценки вегетативных взаимодействий у больных БА с уче-

том исходного тонуса ВНС для понимания патогенетических механизмов развития и прогноза течения болезни. В тоже время в литературе содержится мало информации об оценке вегетативных взаимодействий с помощью оценки ВСР у больных БА, особенно в детском возрасте.

В связи с этим мы исследовали ВСР с учетом исходного тонуса ВНС у детей больных БА для изучения вегетативных регуляторных механизмов при этой патологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 90 детей в возрасте 7-15 лет, страдающих БА легкой и средней степенью тяжести, в период ремиссии болезни. Другая группа состояла из 122 детей 1-2 группы здоровья. По полу и возрастному распределению исследуемые группы были идентичны.

Кардиоритмографическое обследование и математическая обработка кардиоритмограмм проводилась с помощью кардиоритмографического комплекса ORTO ([www.orto.ru/science](http://www.orto.ru/science)) [4]. Кардиоритмограммы записывались в утренние часы, после десяти минутного отдыха, регистрировались 200 RR-интервалов в положении лежа и 220 после выполнения ортостатической пробы. Для анализа ВСР использовались параметры, рекомендованные Стандартами [7].

При анализе параметров ВСР у детей исследованных групп учитывался исходный вегетативный тонус (ваготония, симпатикотония, эйтония (нормотония)), который определялся по статистическим параметрам ритмограмм с учетом возрастно-половых особенностей [4]. Поскольку у детей больных БА, как правило, наблюдалась исходная ваготония, то дополнительно была изучена группа, состоящая из 32 практически здоровых детей с ваготонией, которая развилась в результате высокой двигательной активности. Дети этой группы занимались бегом пять раз в неделю на дистанцию до двух километров в течение двух лет. По полу и возрасту эта группа была идентична первым двум.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием: вычисления средних значений и ошибки среднего, U-критерия Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ANOVA тест. Выбор не параметрических ме-

тодов был обусловлен отсутствием нормального распределения в изученных выборках по тесту Колмогорова-Смирнова.  $M \pm m$  означает среднее  $\pm$  ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При диагностике исходного вегетативного тонуса у детей в исследуемых группах было выявлено, что среди больных БА лиц с исходной эйтонией было 21%, а среди здоровых – 38%. Исходная ваготония встречалась у 51% больных и 30% здоровых. Симпатикотония имела место у 28% больных детей и у 32% здоровых. При этом симпатикотонический исходный вегетативный тонус встречался преимущественно у больных детей старше 11 лет. Эти данные согласовывались с результатами других исследований об общей ваготонической направленности вегетативной регуляции при бронхиальной астме [6].

При изучении показателей ВСР у лиц с исходным ваготоническим тонусом нами было обнаружено, что больные отличались от здоровых большими значениями параметров SDNN, RMSSD, характеризующих парасимпатическую регуляцию (табл. 1). Изучая спектральные характеристики ритмограмм, мы выявили, что суммарная мощность спектра (TP) у детей с БА была больше. Также у этих детей большую мощность имели волны в диапазонах LF (низкочастотная составляющая спектра, отражает влияние как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС) и HF (высокочастотная составляющая, характеризующая парасимпатические влияния). Отличалось и соотношение LF/HF, у больных оно было меньше. Поскольку различия были более выражены в диапазоне HF, то мы предположили, что увеличение TP было в большей степени за счет HF. Частота (MLF), на которой наблюдался максимум в спектре LF у больных, имела более короткий период, по сравнению со здоровыми. Известно, что диапазон LF имеет смешанное происхождение и связан как с вагусным, так и с симпатическим контролем ритма сердца [7]. Поскольку парасимпатические влияния характеризуются более короткими волнами, то сдвиг максимума в спектре LF в более коротковолновую часть свидетельствовал о большей доле парасимпатической составляющей в этом диапазоне у детей больных БА.

Параметры ВСР у детей с ваготонией: здоровых и больных

	Больные БА		Здоровые		
	Среднее	Ошибка	Среднее	Ошибка	
SDNN (сек)	0,092	0,004	0,074	0,002	p < 0,001
SI (y.e.)	41,13	2,59	49,99	1,64	p < 0,05
X (сек)	0,41	0,02	0,36	0,01	p < 0,01
RMSSD (сек)	0,103	0,006	0,076	0,003	p < 0,001
TP (мсек <sup>2</sup> )	8910	730	6595	313	p < 0,05
LF (мсек <sup>2</sup> )	3379	335	2496	169	p < 0,05
HF (мсек <sup>2</sup> )	3585	435	1789	154	p < 0,001
LF/HF	1,24	0,14	1,74	0,15	p < 0,05
MLF (Гц)	0,103	0,006	0,081	0,004	p < 0,01

Вместе с тем у больных детей SI (индекс напряжения регуляции) имел меньшее значение, чем у здоровых. Так как SI отражает степень напряжения регуляторных механизмов, то в данном случае возникло противоречие: у больных детей напряжение регуляции не могло быть меньше, чем у здоровых. Поэтому при данной патологии физиологическая интерпретация этого параметра должна быть иной.

Параметры ВСР у детей описываемых групп при выполнении ортостатической пробы не отличались между собой. Увеличение влияния симпатического отдела ВНС при нагрузке нивелировало различия, имевшиеся в покое. Это позволило предположить о большей активности симпатки у детей с БА для обеспечения регуляции в ортостазе.

В целом эти данные свидетельствовали о большей степени парасимпатических влияний на ВСР у больных БА в покое и повышенном адренергическом влиянии при нагрузке.

Известно, что высокая двигательная активность приводит, как правило, к увеличению парасимпатических регуляторных влияний, способствует развитию «спортивной ваготонии». Поэтому мы дополнительно сравнили больных детей с исходной ваготонией со здоровыми детьми, которые имели режим с высокой двигательной активностью и аналогичный исходный вегетативный тонус. При сравнении этих групп детей выяснилось, что значения статистических параметров ВСР (SI, X, RMSSD, SDNN, таблица 2) у детей с высокой двигательной активностью были ближе к значениям тех же параметров больных детей. В тоже время такие спектральные характеристики, как HF и MLF имели промежуточное значение между больными и здоровыми детьми. Значения соотношения LF/HF у здоровых детей и детей с высокой двигательной активностью оказались близки между собой и досто-

верно отличались от величины этого параметра больных БА. Таким образом, качественные различия ВСР у детей разных групп с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом выявлялись только по спектральным характеристикам. Это позволило дифференцировать патологические регуляторные влияния от физиологических.

При анализе ВСР у больных БА с исходной эйтонией и здоровых детей с таким же исходным тонусом ВНС было обнаружено, что значение LF у больных было меньше (таблица 3). Это, вероятно, означало, что симпатическая составляющая в регуляции у детей больных БА была меньше, чем у здоровых. В тоже время у больных детей мы обнаружили смещение максимума мощности в диапазоне LF на более низкие частоты. Поскольку симпатические влияния проявляются в более низкочастотном диапазоне, чем парасимпатические, то это свидетельствовало о большем отражении симпатической влияний на ВСР этой частью спектра. Такие разнонаправленные проявления вегетативной регуляции еще раз подтвердили данные других исследователей о её дисбалансе у больных БА [6].

При анализе параметров ВСР полученных при выполнении ортостатической пробы было обнаружено, что у больных с эйтонией значения АМО и SI в ортостазе были достоверно выше, чем у здоровых. Это указывало на большую активацию симпатического отдела ВНС при обеспечении нагрузки у больных детей по сравнению со здоровыми. Параметры, отражающие парасимпатическую регуляцию (X, SDNN, RMSSD), в ортостазе у больных были напротив меньше.

Таким образом, дети больные БА с эйтонией существенно отличались от здоровых детей с подобным исходным тонусом ВНС. Поскольку под эйтонией (нормотонией) понима-

ют физиологическую, нормальную регуляцию, обеспечивающую организму оптимальную адаптивность [3], то эйтонию у детей с брон-

хиальной астмой логичнее обозначать как смешанный исходный вегетативный тонус.

Таблица 2

**Параметры ВСР у детей с ваготонией: здоровых, с высокой двигательной активностью и больных БА**

	Больные БА		Здоровые		С высокой двиг. активностью		ANOVA тест
	Среднее	Ошибка	Среднее	Ошибка	Среднее	Ошибка	
SDNN	0,092	0,004	0,074	0,002	0,090	0,004	p < 0,001
SI	41,13	2,59	49,99	1,64	41,054	2,393	p > 0,05
X	0,41	0,02	0,36	0,01	0,402	0,013	p < 0,01
RMSSD	0,103	0,006	0,076	0,003	0,107	0,007	P < 0,001
HF	3585	435	1789	154	2740	371	P < 0,01
MLF	0,103	0,006	0,081	0,004	0,091	0,006	P < 0,05

Таблица 3

**Параметры ВСР у детей с эйтонией: здоровых и больных**

	Больные БА		Здоровые		
	Среднее	Ошибка	Среднее	Ошибка	
LF	1357	216	1575	117	p < 0,05
MLF	0,072	0,006	0,094	0,006	p < 0,05
SDNN ортостаз	0,031	0,002	0,048	0,004	p < 0,01
АМО ортостаз	59,9	3,9	46,7	2,8	p < 0,05
SI ортостаз	421,6	61,4	218,5	34,9	p < 0,01
X ортостаз	0,149	0,010	0,227	0,019	p < 0,01
RMSSD ортостаз	0,022	0,002	0,034	0,005	p < 0,05

При исследовании параметров ВСР у детей исследуемых групп с симпатикотоническим исходным тонусом ВНС, мы не обнаружили различий. Анализ параметров ВСР в ортостазе выявил, что значения АМО и SI у больных были больше (таблица 4). Параметры, отражающие парасимпатическую регуляцию (SDNN,

X), у больных детей напротив имели меньшие значения. Это указывало на большую активацию симпатического отдела ВНС при обеспечении нагрузки у больных детей по сравнению со здоровыми, также как и у больных детей с эйтонией и ваготонией.

Таблица 4

**Параметры ВСР у детей с симпатикотонией: здоровых и больных**

	Больные БА		Здоровые		
	Среднее	Ошибка	Среднее	Ошибка	
SDNN ортостаз	0,029	0,003	0,034	0,002	p < 0,05
АМО ортостаз	68,9	4,2	55,8	2,8	p < 0,01
SI ортостаз	767,6	124,9	377,7	43,5	p < 0,05
X ортостаз	0,131	0,015	0,160	0,010	p < 0,05

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больным бронхиальной астмой свойственен парасимпатический исходный вегетативный тонус с большим холинергическим эффектом влияния на ВСР. Показано, что спектральные характеристики ВСР у больных БА (LF, MLF) являются маркерами патологической вегетативной регуляции. При нагрузке регуля-

ция у больных БА характеризовалась повышенной активацией симпатического отдела ВНС независимо от исходного тонуса. Выявляемые с помощью кардиоритмографии регуляторные взаимодействия при БА позволят наряду с другими данными индивидуализировать тактику вмешательств и прогнозировать течение болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 1979. 298 с.
2. Балаболкин И.И. // Российский педиатрический журнал. 1998. № 2. С. 49-52
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубева В.Л. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина. 1991. 624 с.
4. Галеев А. Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учётом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности. Автореф. дисс. ... к. биол. наук. Новосибирск. 1999. 20 с.
5. Марченко В.Н., Лотоцкий А.Ю., Ловицкий С.В. // В кн. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нормед-Издат. 1998. С. 410-429
6. Boomsma J.D., Said S.J. // Chest. 1992. Vol. 101. № 6. Suppt. P. 389-392
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability/ Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // Circulation 1996. Vol. 93. P. 1043-1065.

## ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

*О.М. Гур'янова, Л.Н. Ігішева, А.Р. Галєєв*

Кемеровська державна медична академія,

Кемеровський обласний психолого-валеологічний центр, Кемерово, Росія

---

### РЕЗЮМЕ

Для вивчення особливостей варіабельності серцевого ритму (ВСР) при бронхіальній астмі були проаналізовані кардіоритмограми 244 здорових і хворих дітей з обліком вихідного вегетативного тону. Виявлено, що хворим на бронхіальну астму властивий парасимпатичний вихідний вегетативний тонус з великим холінергічним ефектом впливу на ВСР. Установлено, що спектральні характеристики ВСР (HF, MLF) є маркерами патологічної вегетативної регуляції. При навантаженні регуляція в хворих БА характеризується підвищеною активацією симпатичного відділу ВНС незалежно від вихідного тону. Продемонстровано ефективність кардіоритмографії для діагностики вегетативних порушень при бронхіальній астмі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бронхіальна астма, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система.

## SOME FEATURES OF HRV IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Ye.M. Gurjanova, L.N. Igisheva, A.R. Galeev*

Kemerovo State University, Kemerovo regional psychological and valeological center, Kemerovo, Russia

---

### SUMMARY

Heart rate data of 244 healthy and ill children were analyzed for studying features of heart rate variability (HRV) at a bronchial asthma in view of an initial autonomic tone. It is revealed, that bronchial asthma patients are characterized by the parasympathetic initial autonomic tone with hypercholinergic effect of influence on HRV. It is established, that spectral characteristics of HRV (HF, MLF) are markers of pathological autonomic regulation. At loading regulation at bronchial asthma patients was characterized by the increased activation of the sympathetic branch of ANS not depending on an initial autonomic tone. Efficiency of HRVgraphy for diagnostics of autonomic disturbances is shown at a bronchial asthma.

**KEY WORDS:** bronchial asthma, heart rate variability, autonomic nervous system

УДК 612.1

## КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Д. Жемайтите*

Каунасский медицинский университет

Институт психофизиологии и реабилитации, Паланга, Литва

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты анализа variability сердечного ритма (СР) у больных хронической формой ИБС в контексте поиска информативных характеристик для прогнозирования течения болезни и её исходов на базе исследования 297 здоровых и 4561 больных ИБС (в возрасте от 20 до 84 лет). Анализ variability СР проводился с помощью определения основных компонентов энергетического спектра интервалов RR, реакцию СР на комплексное тестирование (активный ортостаз, велоэргометрия, сон), методы анализа нелинейных динамических процессов и определение чувствительности барорефлекса. Показано, что картина variability СР зависит от степени развития ИБС и от осложнений или сопутствующих заболеваний, влияющих на отдельные параметры СР в зависимости от механизма и звена поражения регуляции СР. Степень снижения variability зависит также от ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, особенно развития хронической недостаточности сердца. Изменение variability СР, в основном, зависит от повышения относительного влияния гуморально-метаболического звена регуляции СР, за счёт снижения нервного рефлекторного, особенно парасимпатического звена. Таким образом динамика variability СР позволяет судить о тенденциях течения болезни и эффективности лечения. Как и после острого инфаркта миокарда, в случае хронической ИБС возможно использование комплекса характеристик variability СР, отражающих парасимпатическое звено регуляции, для прогнозирования кардиальной смерти.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма, ИБС, кардиальная смерть, прогноз течения болезни, информативные характеристики

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности взрослого населения в развитых странах мира. Поэтому поиску стратегии прогнозирования общей кардиальной смертности, особенно после острого инфаркта миокарда (ИМ) [1], составлению экономически обоснованной стратегии стратификации риска смерти у этой категории больных [2] уделяется большое внимание в кардиологической литературе. Среди наиболее информативных маркеров кардиальной смерти основное внимание уделяется определению variability сердечного ритма (ВСР) [3-9] и барорефлекторной чувствительности (БРС) [10-13], определению значимости обоих факторов, а также в сочетании с другими факторами, особенно в сочетании с нарушением сократительной функции миокарда [1, 2, 14-16]. Такой исключительный интерес к определению уровня автономной регуляции сердечного ритма (СР) обусловлен ролью последней в развитии опасных нарушений СР, связанных с механизмом запуска фибрилляции желудочков сердца [10, 12, 17-24]. Нарушение автономной регуляции СР в случае сердечно-сосудистой патологии [4] зависит от ряда конкретных процессов

определяющих механизм этих нарушений [11]. Среди них наиболее важное значение играет ишемия миокарда [22, 25-30] и развитие недостаточности левого желудочка (ЛЖ) сердца (НС) [15, 31-38]. Среди другой сердечно-сосудистой патологии, существенно влияющей на автономную регуляцию СР, следует учитывать наличие артериальной гипертензии [4, 39-41] и диабета [42-45]. Показано, что возникшее нарушение автономной регуляции СР может усугубляться при развитии патологии сердца или восстанавливаться при ее лечении. Так степень нарушения автономной регуляции сердца зависит от стадии развития ИМ [1, 13, 14, 19, 22, 26, 46, 47], от степени недостаточности ЛЖ [33, 36, 37, 48], она может восстанавливаться после трансплантации сердца [32] или лечения НС медикаментами, снижающими смертность больных ИБС [49-51]. Таким образом анализ степени нарушения автономной регуляции СР представляет интерес не только для определения степени риска кардиальной смерти больных после острого ИМ, но и в хронической стадии ИБС, при ее усугублении, особенно оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при развитии НС или нарушений ритма, а также для оценки эффективности медикамен-

тозного или хирургического лечения.

*Целью* данной статьи является представление результатов анализа вариабельности сердечного ритма у больных хронической формой ИБС в контексте поиска информативных характеристик для прогнозирования течения болезни и ее исходов.

Контингент исследуемых лиц составили: контрольная группа 297 здоровых лиц и 4561 больных ИБС (в возрасте от 20 до 84 лет).

Данные 4561 больного ИБС послужили для ретроспективного анализа при поиске информативных характеристик для прогнозирования кардиальной смерти. Использовались результаты их первого обследования, проведенного в среднем за 1,6 лет (от 3 мес. до 8 лет) до момента изучения исхода болезни. За конечный исход принималась кардиальная смерть. За период наблюдения зарегистрировано 147 кардиальных смертей: умерли 126 мужчин (36-84 лет) и 21 женщина (34-84 лет). Возраст в группе умерших в среднем был 56,4±9,2 лет. Среди умерших основным заболеванием, бывшим причиной обследования 100 больных после ИМ: 44- артериальная гипертензия, 10-кардиоваскулярная патология на фоне диабета II типа, у 100 больных были клинические симптомы нарушения мозгового кровотока и у 108 - недостаточность левого желудочка. В качестве контрольной группы использовались данные 1594 больных выживших во время периода наблюдения (того же возраста) и 243 больных ИБС из группы выживших, которые были рандомизированы по возрасту и полу относительно группы умерших по основному заболеванию, сопутствующей патологии и осложнениям, среди которых - по степени недостаточности левого желудочка сердца.

Для анализа взаимосвязи между уровнем сенситивности барорефлекса (БРС) и характеристиками вариабельности СР использованы данные 47 людей: 14 здоровых (возраст 38±2,5 лет) и 33 больных ИБС (возраст 54±1,6 лет): 11 больных ИБС имели НС, 18- гипертензию.

Для анализа влияния наличия и степени НС было использовано 1893 больных без и 2031 больной с наличием НС, разделенные по степени ее развития на 1553 больных с начальной формой клинического проявления, соответствующей НС I степени по Стражеско-Василенко, и 478 больных со средней степенью клинического проявления, соответствующей НС IIА степени по той же классификации (больные, применяющие бета-адреноблокаторы исключены).

Для анализа влияния сопутствующих забо-

леванний на характер автономной регуляции СР использовались 3994 больных ИБС распределенных на следующие две основные подгруппы: без наличия НС (1893 больных) и с наличием НС (2031 больной). Обе подгруппы были разделены относительно основной формы ИБС (без ИМ и перенесшие ИМ) и относительно наличия сопутствующих заболеваний (гипертензия и диабет II). Таким образом в группе без наличия НС было: 557 больных хронической ИБС без ИМ или другой сопутствующей патологии ИБС; 612 больных ИБС после перенесенного ИМ (но без гипертензии или диабета) - ИМ; 387 больных ИБС сопутствующей гипертензией (но без наличия ИМ и диабета) и 142 больных ИБС на фоне диабета, но без ИМ и гипертензии. В группе с наличием НС соответственно было: 324 больных ИБС; 922 - ИМ; 244 - гипертензией; 105 - диабетом.

Для анализа уровня фоновой автономной регуляции СР у больных с транзиторным наличием дизритмии использованы данные 122 здоровых (возраст 43,5±0,7 лет), 1398 больных ИБС без наличия (возраст 53,9±0,3 лет) и 1007 лиц (58,0±0,4 лет) с наличием дизритмий. Последняя группа была разделена на подгруппы относительно доминирующего типа дизритмий: желудочковая транзиторная тахикардия (ЖТТ) - 29 больных; смешанная экстрасистолия (СЭ) - 98 больных; наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) - 169 больных; наджелудочковая транзиторная тахикардия (НТТ) - 70 больных; пароксизмальное мерцание предсердий (ПМП) - 291 больной (138 - на фоне синусовой брадикардии, т.е. RR > 1,0 сек. и 153 больных с учащенным фоновым СР, т.е. RR < 1,0 сек.).

Для исследования изменения автономной регуляции СР после хирургического лечения больных коронарной болезнью (КБ) использованы данные 147 больных, обследованных до и после хирургического лечения за периоды наблюдения спустя 1, 3, 6, 12, 18 месяцев после операции. Дополнительное сравнение наблюдалось между группами больных с благоприятным течением (35 больных) т.е. без признаков ишемии миокарда после операции, и больных с неблагоприятным течением (30 больных), у которых были признаки ишемии миокарда или ангинозной боли (в покое или при нагрузке) в послеоперационном периоде.

Для исследования изменения автономной регуляции СР у больных ИБС вследствие воздействия лечения ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (ИАКФ), исполь-

зованы данные 183 больных ИБС (127 после ИМ, 97 - НС, среди них 80 - с сопутствующей гипертензией, и 39 - после острого ИМ) и 130 больных ИБС (аналогичной структуры), рассматриваемых в качестве контрольной группы: больные наблюдались до начала лечения и на фоне его применения (эналаприл 5-20 мг в сутки) в следующие периоды наблюдения: после 1, 3, 6, 12 месяцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Каждому исследуемому проводилось обычное клиническое обследование сердечно-сосудистой системы, проводились обычные лабораторные и инструментальные (ЭКГ, эхоско-

пическое, функциональное тестирование), анализы как минимум один раз в начале наблюдения и на каждом этапе последующего наблюдения (через 1, 3, 6, 12, 18, 24 месяца).

Компьютеризованное тестирование сердечно-сосудистой функции проводилось в покое, при активной ортостатической пробе (АОП), при дозированной физической нагрузке (ФН) на велоэргометре (начиная от 25 ватт в течение 3 мин и повышая нагрузку на 25 ватт каждые 3 мин до достижения субмаксимальной или пороговой нагрузки (ПН) по критериям ВОЗ), а для части больных и при смене стадий сна [52]. Схема определения основных характеристик СР при АОП представлена на рис. 1.

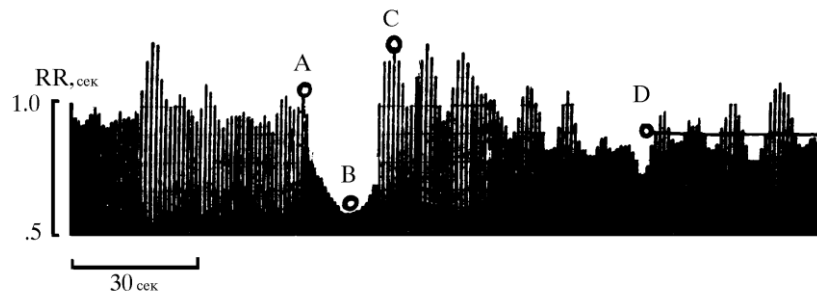


Рис. 1. Динамика сердечного ритма во время ортостатической пробы: А – исходная частота ( $RR_1$ ), В и С – фазовые изменения ( $RR_C$ ) ритма при вставании, D – установившаяся частота стоя ( $RR_2$ )

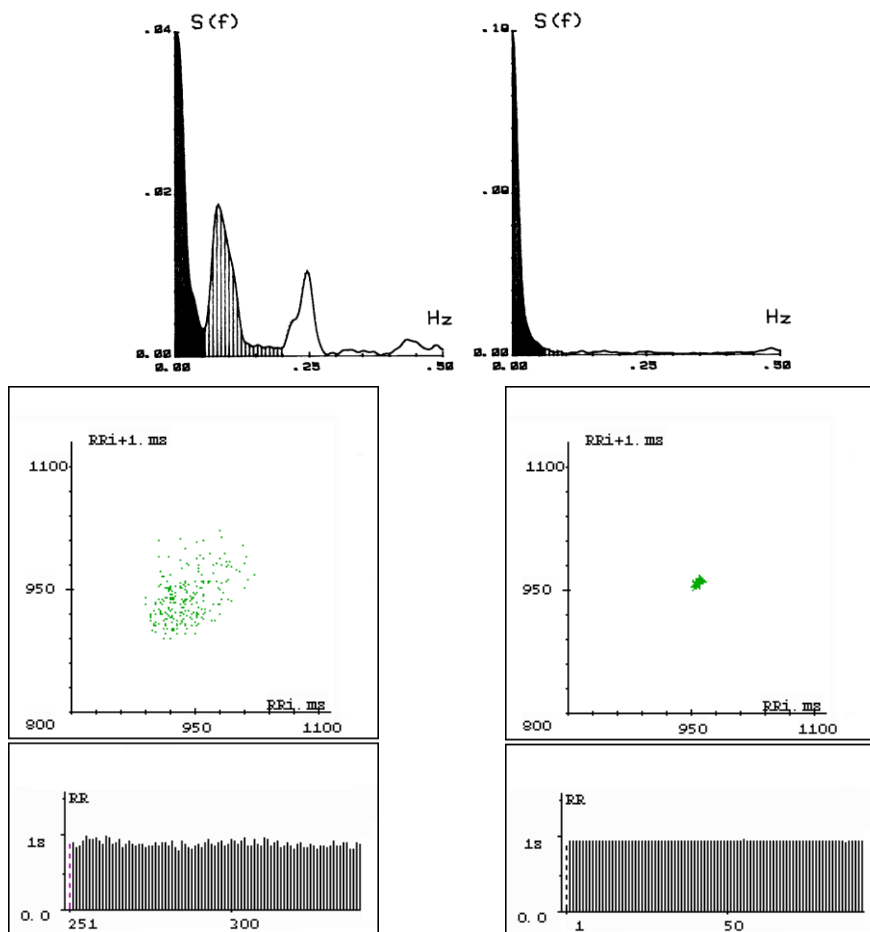
Неинвазивное определение характеристик СР и гемодинамики проводилось используя реографический метод исследования. Определялись средние значения (на каждом этапе исследования) ударного объема (УОК) и минутного объема (МОК) крови по длительной записи реограммы и интервалов RR. Высчитывалось общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) на основе измеренного МОК и артериального давления (АД) методом Короткова. Эхоскопическое исследование проводилось с целью оценки инотропной функции, т.е. определения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также конечного систолического (КСО) и диастолического (КДО) объема и диаметра ЛЖ, его массы (МС) и диаметра левого предсердия (ЛПД), а также других характеристик, отражающих процесс ремоделинга миокарда.

Вариабельность СР анализировалась по периодическим составляющим: респираторной аритмии (РА) и общей дисперсии СР ( $\sigma_{RR}$ ). Определение частотных составляющих энерге-

тического спектра СР базировались на методике использования авторегрессионной модели СР, при этом спектральная плотность разделялась на три полосы (<0,06 Гц, 0,06-0,2 Гц и 0,2-0,4 Гц), в пределах которых проводился поиск пиков трех основных составляющих спектра: низкочастотной составляющей (НЧС) с пиком около 0,03 Гц, среднечастотной составляющей (СЧС) - около 0,1 Гц и высокочастотной составляющей (ВЧС) - около 0,25 Гц. Вклад каждой составляющей определялся как часть  $\sigma_{RR}$ , находящейся в вышеописанных пределах, измеренной в мс, а также в качестве относительного вклада, т.е. нормированных (%) величинах относительно общей  $\sigma_{RR}$  [53]. Иллюстрация такого разделения спектра представлена на рис. 2.

Кроме этого, для иллюстрации степени variability СР использовались диаграммы Пуанкаре, т.е. один из простых методов представления нелинейных динамических процессов [52], пример которых иллюстрирует (рис. 2).





**Рис. 2.** Примеры анализа сердечного ритма у здорового (слева) и больного ИБС (справа): (1) вверху - энергетический спектр интервалов RR с выделением трёх основных составляющих, соответственно, низкочастотной (тёмная), среднечастотной (серая) и высокочастотной (без штриховки); (2) внизу - диаграммы Пуанкаре (скатерограммы) последовательности интервалов RR

Определение основных характеристик, отражающих чувствительность барорефлекса проводилось методом определения соотношения изменения интервалов RR относительно повышения систолического АД при инфузии фенилэфрина. Процедура проводилась в лежачем положении больного при четырехэтапном методе исследования: (1) введение физиологического раствора (1 мл/мин) в течении 5 мин; (2) 0,4 мг/кг/мин фенилэфрина в течении 10 мин; (3) 0,8 мг/кг/мин фенилэфрина в течении 10 мин; (4) повторная инфузия физиологического раствора до нормализации АД. В течении всей процедуры постоянно регистрировались RR интервалы, УОК и МОК, определялось ежеминутно систолическое и диастолическое АД (сАД, дАД) и высчитывалось ОПСС. Инфузия фенилэфрина прерывалась в случае повышения нарушений ритма. БРС высчитывалось используя метод регрессионного анализа: определялся наклон кривой динамики роста

средних RR интервалов (мс) относительно повышения АД (мм рт. ст.) на каждой минуте исследования. Линейный регрессионный анализ проводился на каждом этапе исследования и на основе всего теста.

Статистический анализ данных проводился, используя критерий Стьюдента для сравнения средних значений количественных данных в группах, а также их взаимосвязи, определяя корреляционную связь ( $r$ ). Качественные характеристики сравнивались используя  $\chi^2$  критерий, а их влияние на количественные данные методом ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*Прогнозирование кардиальной смерти.* Возможности прогнозирования кардиальной смерти в случае хронической формы ИБС [54] демонстрируют сравнение данных СР и гемодинамики у больных выживших период дол-

госрочного наблюдения и умерших от кардиальной смерти за этот период (рис. 3). Больных умерших за период наблюдения, по сравнению с больными ИБС, выжившими (группа которых не отличается по возрасту и полу) этот период, характеризует более высокая частота СР ( $RR_1 = 917$  мс и  $965$  мс соответственно), сниженный уровень гемодинамики

( $УОК_1 = 61$  мл и  $90$  мл соответственно;  $МОК = 4,0$  л и  $5,6$  л соответственно), повышенное ОПСС ( $2921$  дин·с·см<sup>-5</sup> и  $1594$  дин·с·см<sup>-5</sup> соответственно) в спокойном состоянии лежа и при пороговой нагрузке, а также сниженная физическая работоспособность ( $2546$  кгм и  $3362$  кгм соответственно).

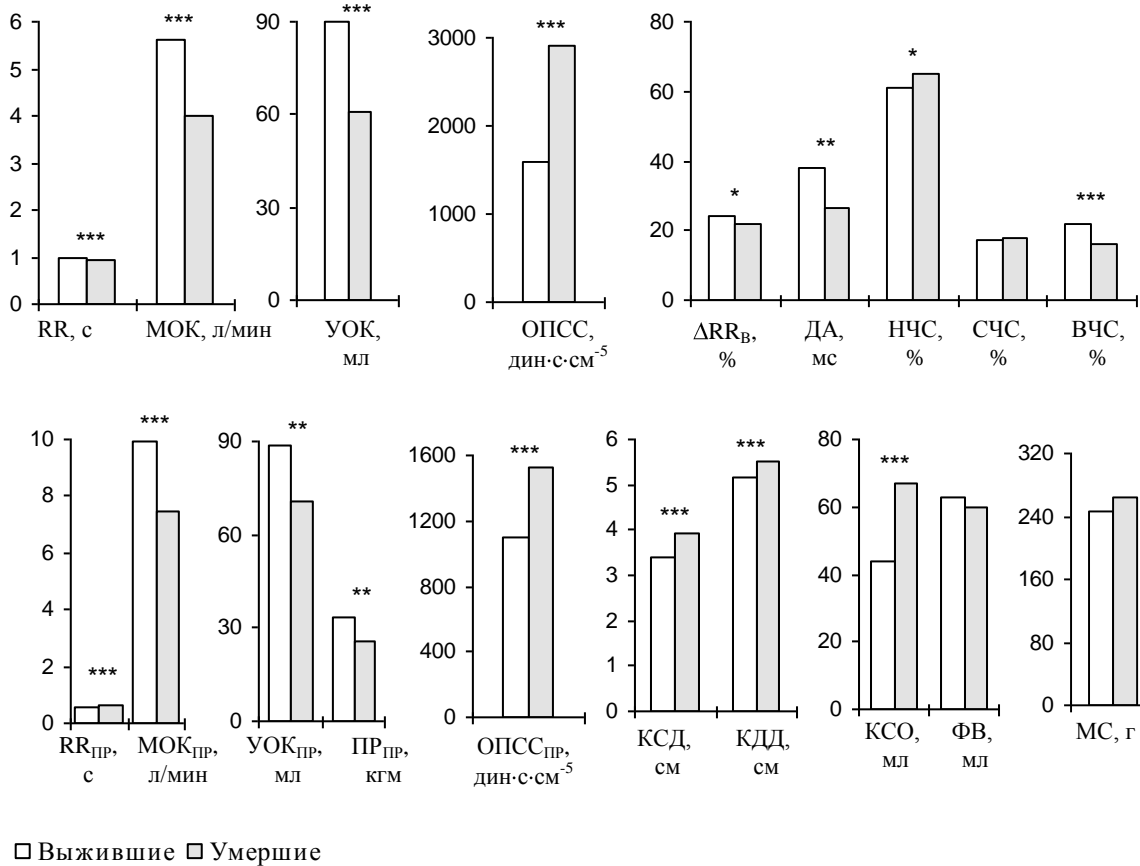


Рис. 3. Различия сердечного ритма и гемодинамики у больных ИБС - умерших и выживших за период наблюдения (\*\*\*)  $p < 0.001$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*  $p < 0.05$ )

Им характерны повышенные конечный систолический ( $3,94$  см и  $3,40$  см соответственно) и конечный диастолический ( $5,53$  см и  $5,18$  см соответственно) диаметры и объемы сердца, более низкая, хотя и недостоверно, фракция выброса ЛЖ сердца, а также более высокий УОК, измеренный по эхокардиограмме, нежели по реограмме.

Вариабельность СР является достоверно ниже в группе умерших за счет сниженного парасимпатического контроля СР: снижение  $\sigma RR$  было очевидным только за счет достоверного снижения высокочастотной составляющей спектра СР ( $ВЧС = 10$  мс и  $14$  мс или  $16\%$  и  $22\%$  соответственно). Хотя общая энергия спектра в группе умерших была ниже

( $\sigma RR = 45$  мс и  $52$  мс соответственно) по всем составным компонентам спектра, но в связи с доминирующим снижением ВЧС, наблюдается относительное возрастание низкочастотной компоненты ( $НЧС = 65\%$  и  $61\%$  соответственно), отражающей гуморальное адренергическо-вазопрессорное звено регуляции. Доминирующее снижение парасимпатического регулирования подтверждает и более сниженная максимальная реакция СР во время АОП ( $\Delta RR_ᵇ = 210$  мс и  $235$  мс соответственно).

Сравнение группы умерших лиц с рандомизированной группой выживших (по основным клиническим симптомам, влияющим на выживание по данным ранговой корреляции) еще более четко выявляет вышеописанные

различия, т.е. большая разница снижения парасимпатической регуляции СР (ВЧС = 15% и 22% и  $\Delta RR_B = 185$  мс и 233 мс соответственно) и подавления инотропной функции миокарда на фоне несколько сглаженных различий гемодинамики.

Таким образом, как и в случае острого ИМ [1-3, 6, 15, 16], основными характеристиками, информативными при прогнозировании кардиальной смерти, являются параметры variability СР, указывающие на снижение парасимпатического звена регуляции СР, а также, подавление инотропной функции мио-

карда.

Пуанкаре диаграммы (рис. 4) иллюстрируют различия характеристик variability СР, включая общий разброс RR на каждом этапе исследования (сон, бодрствование, физические пробы) и его реакцию на пробы, у здорового (слева), выжившего больного ИБС (средняя) и умершего (справа) за период наблюдения: наблюдается очевидное снижение возможности адаптации за счет variability СР при реагировании на изменение состояния у больных, особенно у того, который умер спустя 3 месяца после исследования.

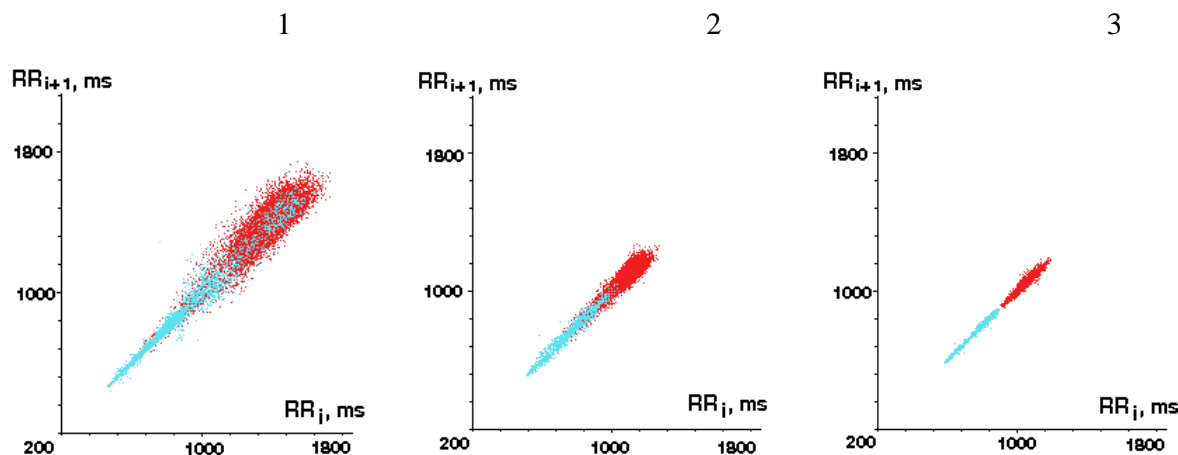


Рис. 4. Различия variability СР (диаграммы Пуанкаре) здорового (1), больных выживших (2) и умерших (3) за период наблюдения

*Корреляция чувствительности барорефлекса и характеристик variability сердечного ритма.*

Чувствительность барорефлекса [10-13], наряду с variability СР [3-7, 9], считается одним из основных маркеров кардиальной смерти [1] и используется при стратификации определения прогноза смерти после острого ИМ [2]. Однако определение чувствительности барорефлекса представляет некоторую трудность ввиду необходимости использования инвазивной методики и сложной аппаратуры измерения АД. Поэтому возникает интерес изучения возможности использования замены параметров БРС характеристиками variability СР. Наши данные показали параллельность изменения характеристик БРС и variability СР, особенно максимальной реакции СР ( $\Delta RR_B$ ) и пикового его уровня ( $RR_B$ ) при АОП [55]. Снижение БРС (4,1 мм рт. ст. и 8,5 мм рт. ст. соответственно) у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами наблюдается параллельно снижению общей variability СР ( $\sigma RR = 22$  мс и 29 мс соответственно), снижению вклада рефлекторных

частотных составляющих спектра СР (ВЧС = 21% и 28% и СЧС = 18% и 32% соответственно). Последнее приводит к относительному повышению гуморального звена регулирования (НЧС = 61% и 40% соответственно) и снижению пиковой частоты СР при АОП ( $RR_B = 713$  мс и 605 мс соответственно), приводящего к снижению максимальной реакции на АОП ( $\Delta RR_B = 23\%$  и 32% соответственно). Параллелизм изменения этих характеристик иллюстрирует представленный график (рис. 5). Пример сниженной чувствительности БР у больного с гипертензией по сравнению со здоровым представлен на рис. 6.

Взаимосвязь БРС с характеристиками variability СР (рис. 7) оказалась менее сильной чем можно было ожидать: отрицательная линейная связь оказалась наиболее сильной с пиковой частотой СР при АОП ( $RR_B$ ,  $r = -0,51$ ), а из составляющих спектра СР со вкладом НЧС ( $r = -0,36$ ). Положительная корреляция БРС оказалась наиболее сильной с максимальной реакцией СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ,  $r = 0,42$ ) и СЧС спектра ( $r = 0,43$ ).

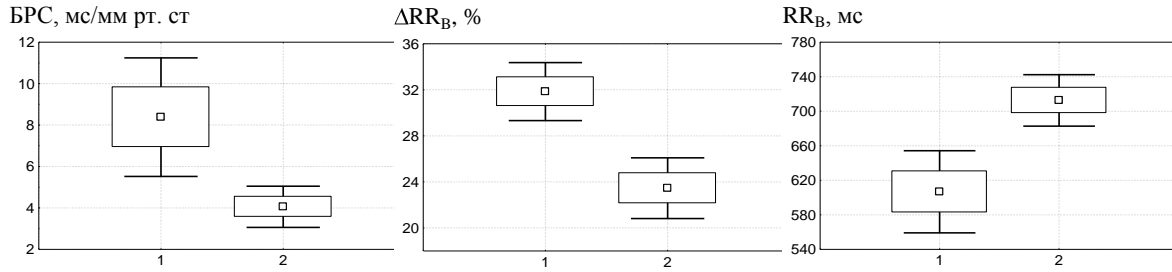


Рис. 5. Различия характеристик реакции сердечного ритма при ортостазе ( $RR_{В}$  и  $\Delta RR_{В}$ ) и чувствительности барорефлекса (БРС) у здоровых и больных ИБС

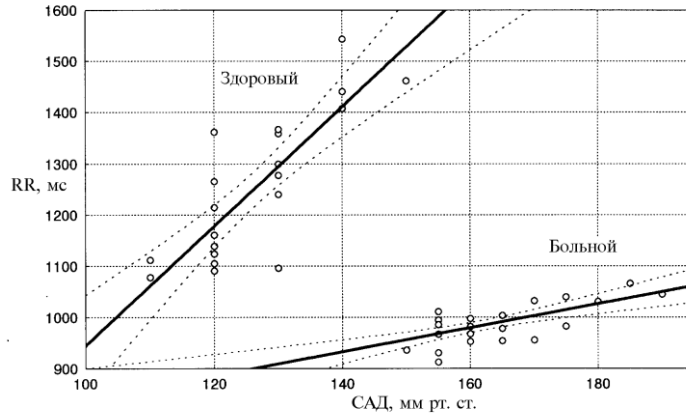


Рис. 6. Пример кривой регрессии, отражающей чувствительность барорефлекса у здорового и больного гипертензией

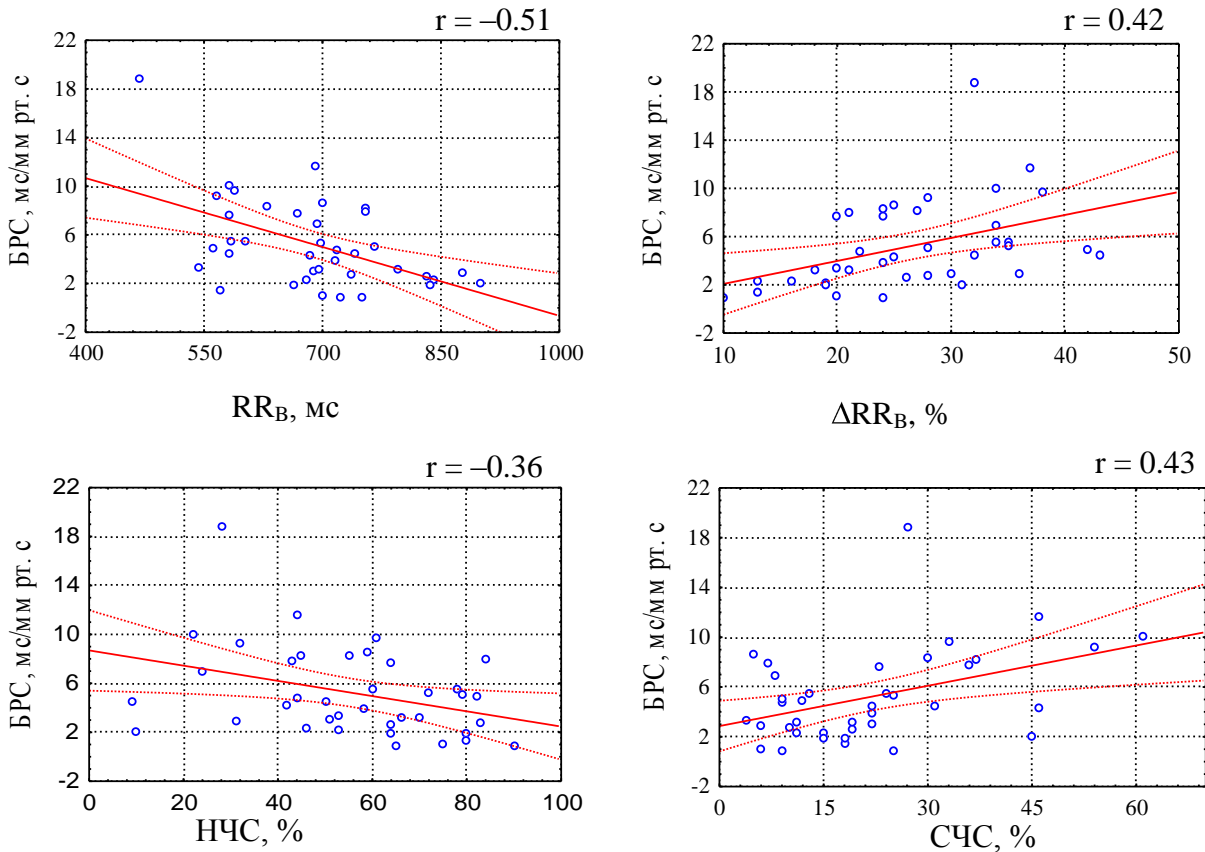


Рис. 7. Корреляционные графики между чувствительностью барорефлекса (БРС) и характеристиками сердечного ритма: пиковый частотой СР при АОМ ( $RR_{В}$ ) и максимальной реакцией СР на АОМ ( $\Delta RR_{В}$ ), с низкочастотной (НЧС) и среднечастотной (СЧС) составляющими спектра СР

Следует отметить, что корреляция БРС и  $RR_B$  была заметно выше ( $r = -0,75$ ) в группе больных со сниженной максимальной частотой СР при АОП ( $RR_B > 700$  мс). Таким образом, можно считать, что в случае низкой пиковой частоты СР во время вставания, можно предполагать сниженную чувствительность барорефлекса (если не используются такие медикаменты, как бета-адреноблокаторы, амиодарон и т.п.). То есть, при отсутствии прямой информации о БРС, возможно косвенное предположение о снижении БРС на основе снижения вклада СЧС и повышения относительного вклада НЧС спектра СР в случае сниженной общей его вариабельности. Однако наиболее точную информацию об этом представляет низкая пиковая частота СР при АОП в случае сниженной реакции СР на АОП. Наиболее существенное влияние на изменение этих характеристик может проявлять наличие НС [15, 31-33, 35-38] и гипертензия [11, 39-41], а также определенная локализация ишемии миокарда [22, 25, 27, 28, 30], ввиду снижения БРС у этой категории больных [10-13].

*Недостаточность левого желудочка сердца у больных ИБС.* Влияние наличия НС на характеристики автономной регуляции сердечно-сосудистой системы продемонстрировали наши данные [56, 57]. На рис. 8 представлены результаты зависимости характеристик частоты и вариабельности СР, гемодинамики и эхокардиографических данных, от наличия и клинической выраженности НС левого желудочка.

Больные ИБС по сравнению со здоровыми и при отсутствии НС демонстрируют достоверное снижение общей вариабельности СР ( $\sigma RR = 62$  мс и  $75$  мс; ДА =  $42$  мс и  $57$  мс соответственно) и основных частотных составляющих спектра СР (НЧС =  $29$  мс и  $30$  мс; СЧС =  $17$  мс и  $22$  мс и ВЧС =  $16$  мс и  $22$  мс соответственно). Однако, в связи с более заметным снижением СЧС и ВЧС, отражающих влияние рефлекторного контроля СР, относительный вклад в регуляцию СР последнего снижен (соответственно  $20\%$  и  $24\%$ ;  $10\%$  и  $26\%$ ) а гуморального звена повышен (НЧС =  $59\%$  и  $49\%$  соответственно). Снижение максимальной реакции СР при АОП ( $\Delta RR_B = 278$  мс и  $301$  мс) зависит больше от повышения пиковой частоты при АОП ( $RR_B = 687$  и  $632$  соответственно) нежели его учащение в покое ( $RR_1 = 963$  и  $941$  соответственно), т.е. предлагается возможное воздействие НС на БРС. Эти изменения автономной регуляции СР сопровождаются снижением гемодинамики (УОК =

$83$  мл и  $105$  мл, МОК =  $5,2$  л/мин и  $6,8$  л/мин соответственно) и повышением тонуса сосудов (ОПСС =  $1740$  и  $1261$  дин·с·см<sup>-5</sup> соответственно) в спокойном состоянии и при пороговой нагрузке, величина которой снижена также (ФР =  $3526$  и  $6712$  кгм соответственно).

Изменения гемодинамики связаны с достоверным увеличением массы (МС =  $231$  и  $182$  г соответственно) и конечных объемов ЛЖ (КСО =  $46$  и  $41$  мл и КДО =  $121$  и  $105$  мл соответственно), но не инотропной функции (ФВ).

Инотропная функция миокарда достоверно снижается лишь при развитии НСЛЖ даже при незначительной степени, но больше при средней степени выраженности клинической картины НС. Эти изменения происходят параллельно росту объемов ЛЖ сердца, (соответственно КСО до  $55$  и  $65$  мл, а КДО до  $134$  и  $150$  мл) и его массы (МС до  $250$  и  $277$  г, соответственно) при незначительной и средней степени НС. Снижение инотропной функции сопровождается снижением гемодинамики (УОК до  $72$  и  $62$  мл, МОК до  $4,5$  и  $4,0$  л) и повышением ОПСС (до  $2007$  и  $2337$  дин·с·см<sup>-5</sup>) в покое, ввиду чего появляется несоответствие между величинами измеренными по реограме и по данным эхокардиографии (УОК<sub>эхо</sub> =  $79$  и  $84$  мл). Таким образом появляется несоответствие между возможными (УОК<sub>эхо</sub>) и реальными (УОК<sub>рео</sub>) систолическими объемами, зависящими соответственно от увеличения объемов ЛЖ и снижения его ФВ, а также от повышения ОПСС, т.е. сопротивления сосудов выбросу.

У больных ИБС с наличием НС, снижение вариабельности СР происходит параллельно ухудшению клинического состояния: снижается общая вариабельность СР ( $\sigma RR$  до  $56$  и  $49$  мс, ДА до  $37$  и  $32$  мс), снижаются и все основные вклады составляющих спектра СР (НЧС до  $27$  и  $24$  мс, СЧС до  $15$  и  $12$  мс, ВЧС до  $14$  и  $13$  мс), т.е. еще более снижается регуляция по рефлекторному (СЧС до  $18$  и  $16\%$  и ВЧС до  $19\%$ ) звену в то время, как по гуморальному звену уровень регулирования СР относительно возрастает (НЧС до  $62$  и  $64\%$ ). Продолжается при этом и снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$  до  $235$  и  $202$  мс), но за счет обеих, снижения пиковой частоты при АОП ( $RR_B$  до  $714$  и  $719$  мс) и учащения СР в покое ( $RR_1$  до  $948$  и  $922$  мс), особенно в случае средней выраженности клиники НС. Иными словами, снижение автономной регуляции СР при развитии НСЛЖ происходит по типу снижения рефлекторного звена регуляции СР, более парасимпатического, а также из-за снижения чувствительности

барорефлекса ввиду относительного увеличения влияния гуморального звена регулирования на уровне СР и сосудов. Следует обратить внимание также на факт, что усугубление НС приводит лишь к дальнейшему относительному снижению рефлекторного звена симпати-

ческой, но не парасимпатической регуляции. Такой результат можно понять лишь учитывая возможность изменения механизма респираторной аритмии ввиду увеличения объемов сердца и проявления кардио-кардиальных рефлексов на этом фоне.

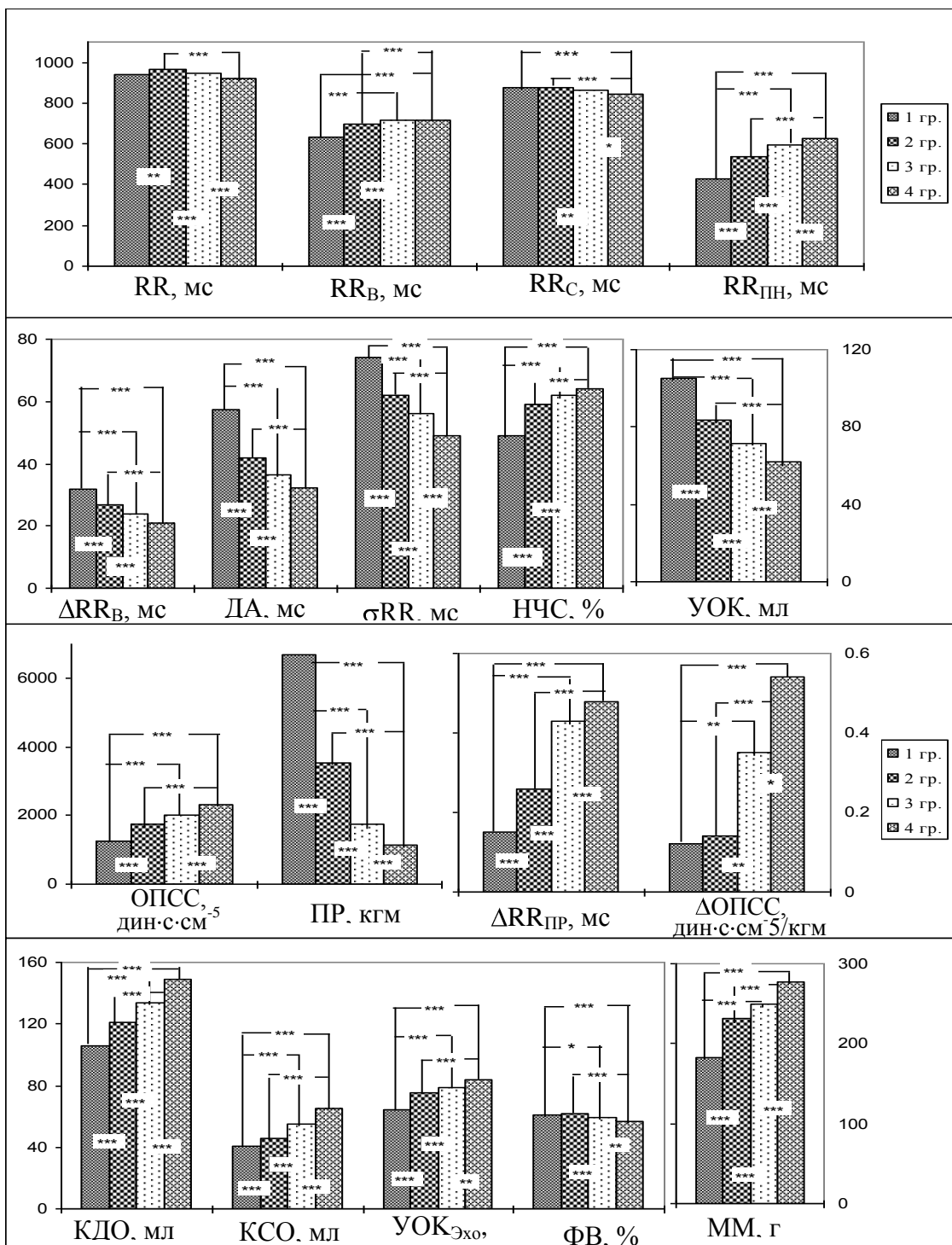


Рис. 8. Различия сердечного ритма и гемодинамики у здоровых (1 гр.) и больных ИБС (2 гр.) без и с наличием недостаточности сердца (НС) в зависимости от клинической картины: умеренная (УНС) (3 гр.) и средняя (СНС) (4 гр.) выраженность клинической картины. \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001

Сопутствующие заболевания ИБС. Не только осложнения течения ИБС, но и наличие сопутствующих заболеваний, в зависимости от механизма нарушения воздействия на автономную регуляцию СР, показывают специфическое влияние на вариабельность СР [58]. Эти изменения остаются значимыми и на

фоне осложнения течения ИБС недостаточностью ЛЖ сердца, которая существенно нарушает вариабельность сердца. На рис. 9 представленные графики основных характеристик СР, которые показывают, что наличие гипертензии или диабета сохраняют специфическую картину нарушения автономной регуляции СР.

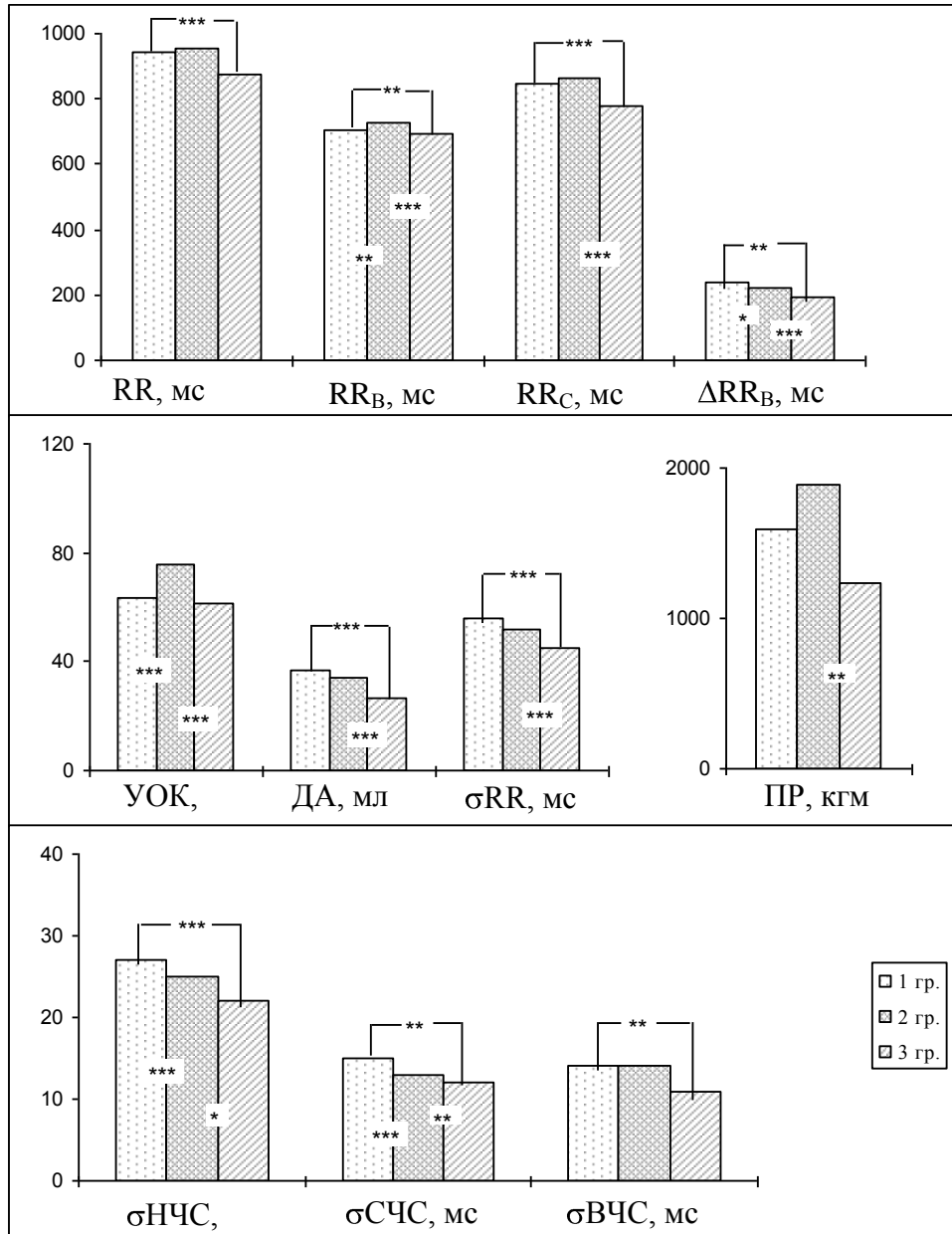


Рис. 9. Различия сердечного ритма и гемодинамики у больных ИБС осложнённой недостаточностью левого желудочка сердца (НС) (1 гр.) и с гипертензией (Г) (2 гр.) или диабетом типа II (Д) (3 гр.). \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

Так у больных с наличием гипертензии сохраняется тенденция более низкой частоты СР в спокойном состоянии лежа ( $RR = 952$  и  $942$  мс соответственно), но достоверно для пиковой частоты СР при АОП ( $RR_B = 730$  и  $705$  мс

соответственно) по сравнению с больными ИБС осложненной НС. У больных же диабетом типа II, наблюдается достоверное обратное влияние на частоту СР - она достоверно выше и в спокойном состоянии ( $RR = 872$  и

942 мс соответственно) и в пиковой точке АОП ( $RR_B = 692$  и  $705$  мс соответственно). Поэтому максимальная реакция СР на АОП снижена и у больных с сопутствующей гипертензией ( $\Delta RR_B = 223$  и  $240$  мс соответственно) и диабетом ( $\Delta RR_B = 191$  и  $240$  мс соответственно) по сравнению с больными ИБС осложненной НС, но это снижение достоверно более снижено у больных с сопутствующим диабетом. Отличается и основная причина снижения: у больных с гипертензией это происходит за счет большей степени урежения СР в пиковой точке АОП нежели в покое, а у больных диабетом – за счет большего учащения СР в спокойном состоянии нежели в пиковой точке АОП. Иными словами у больных гипертензией эти изменения СР связаны больше с подавлением БРС, а у больных диабетом – с исключением парасимпатического влияния СР. Это подтверждает и факт наибольшего снижения вариабельности СР ( $\sigma RR = 45$  и  $56$  мс соответственно), особенно ВЧС (ВЧС =  $11$  и  $14$  мс соответственно), у больных ИБС с НС, осложненной диабетом.

Выше описанные различия картины нарушения автономной регуляции СР соответствуют основному механизму нарушения регуляции: в случае наличия НС – депрессия БРС из-за повышенной активности адрено-вазопрессорной системы, в основном происходящее на центральном уровне вагусного звена [11, 15, 31-33, 36-38, 48] и превалирования нарушения БРС при наличии гипертензии [11, 39-41], или выключения парасимпатической регуляции при наличии диабетической нейропатии [34, 43-45].

*Фон проявления транзиторных дизритмий.* Нарушения сердечного ритма, особенно желудочковые, как сами по себе, так и на фоне автономной регуляции СР, играют важную роль в развитии внезапной смерти [1, 10, 12, 15, 17-19]. Различия механизма развития желудочковых и наджелудочковых транзиторных дизритмий связаны с противоположным влиянием парасимпатической и симпатической системы на рефрактерный период желудочков и предсердий [20, 59-61]. Этот факт может быть основой для превалирующего влияния симпатической активации и выключения парасимпатической активности на появление желудочковых дизритмий [10, 12, 17, 18, 21, 23, 24, 62]. Таким образом изучение фонового уровня автономного регулирования СР в случае наличия разного типа транзиторных дизритмий играет важную роль при определении риска внезапной смерти у конкретного больного

ИБС. Как уже было представлено выше, больные ИБС без нарушения ритма отличаются от здоровых по уровню сниженной автономной регуляции СР и гемодинамики как в спокойном состоянии, так и при нагрузке (рис. 8, 10). Однако больные ИБС с наличием транзиторных дизритмий от больных без наличия последних отличаются лишь по более снижению уровню автономной регуляции СР и повышению уровня гуморальной (рис. 10). У больных ИБС с наличием дизритмии достоверно ниже уровень общей вариабельности СР ( $\sigma RR = 49$  и  $52$  мс, и ДА =  $32$  и  $42$  мс соответственно), но за счет большего снижения СЧС ( $12$  и  $13$  мс) и ВЧС ( $13$  и  $15$  мс). По этому относительный вклад НЧС повышен достоверно ( $61$  и  $59\%$ ). Снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 225$  и  $238$  мс) происходит у больных дизритмиями за счет снижения пиковой частоты ( $RR_B = 739$  и  $726$  мс). Иными словами, у больных с наличием дизритмий большее снижение уровня автономной регуляции, по сравнению с остальной группой больных, происходит за счет большего подавления рефлекторного, как симпатического, так и парасимпатического звена регуляции СР при относительном повышении гуморального звена, способствующего подавлению чувствительности барорефлекса [63].

Разделение больных на подгруппы с наличием желудочковых и наджелудочковых дизритмий показывает специфику предполагаемой автономной регуляции СР (рис. 11). У больных с наличием транзиторной желудочковой тахикардии наблюдается, по сравнению с другими типами дизритмии, наибольшая частота СР в покое, наименьшая общая дисперсия СР ( $\sigma RR = 38$  мс), наибольшее снижение всех частотных составляющих в спектре (НЧС =  $18$  мс, СЧС =  $9$  мс, ВЧС =  $11$  мс), но из-за большего снижения последних двух, наиболее завышено относительное влияние гуморального (НЧС =  $67\%$ ) и наиболее занижено – рефлекторное влияние на регуляцию СР. Факт наибольшего снижения рефлекторной регуляции, подтверждает и наибольшее снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 178$  мс) за счет снижения пиковой СР частоты при АОП ( $RR_B = 726$  мс) и учащенного СР в покое ( $RR_1 = 903$  мс), т.е. наличие тенденции подавления парасимпатической регуляции СР, сопровождаемое снижением чувствительности барорефлекса. Такая картина характеристик СР близка к таковой в группе больных, умер-



ших в период наблюдения после первого их обследования. Обратная картина характеристик СР наблюдается у больных с транзиторной наджелудочковой тахикардией (рис. 11): частота СР в покое нормальная ( $RR_1 = 994$  мс), его вариабельность ( $\sigma RR = 51$  мс) и реакция

СР на АОП ( $\Delta RR_B = 258$  мс) умеренно снижены, доминирование гуморальной регуляции также меньше (НЧС = 63%), но пиковая частота СР при АОП ( $RR_B = 735$  мс), т.е. барорефлекторная чувствительность снижена.

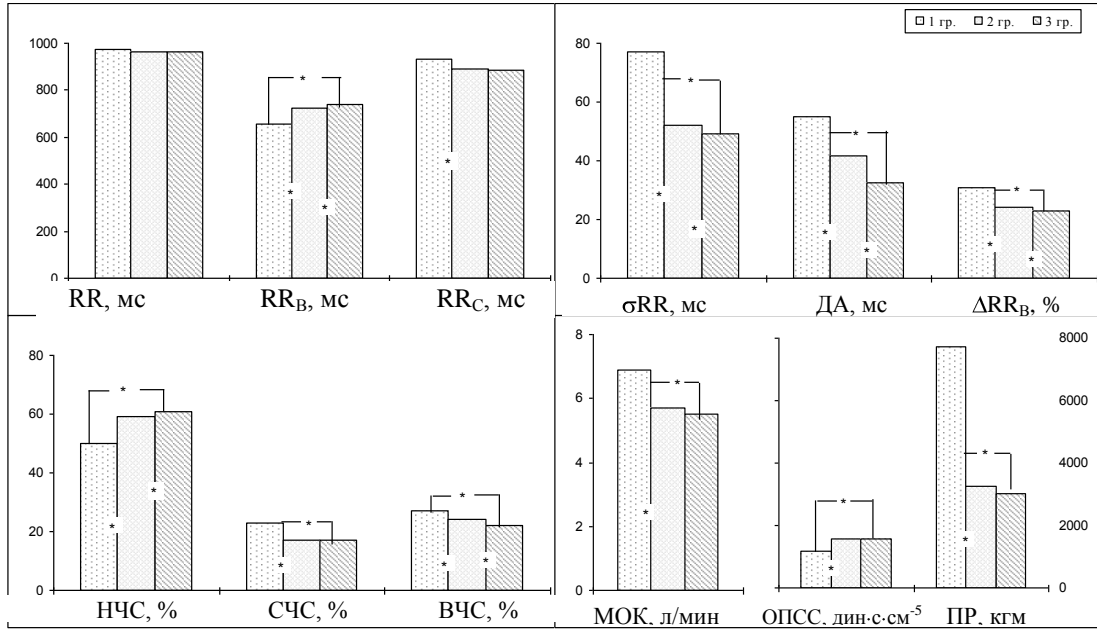


Рис. 10. Различия сердечного ритма и гемодинамики у здоровых (3) (1 гр.) и больных ИБС (ИБС) без (2 гр.) и с наличием транзиторных дизритмий (Д) (3 гр.). \* $p < 0.05$

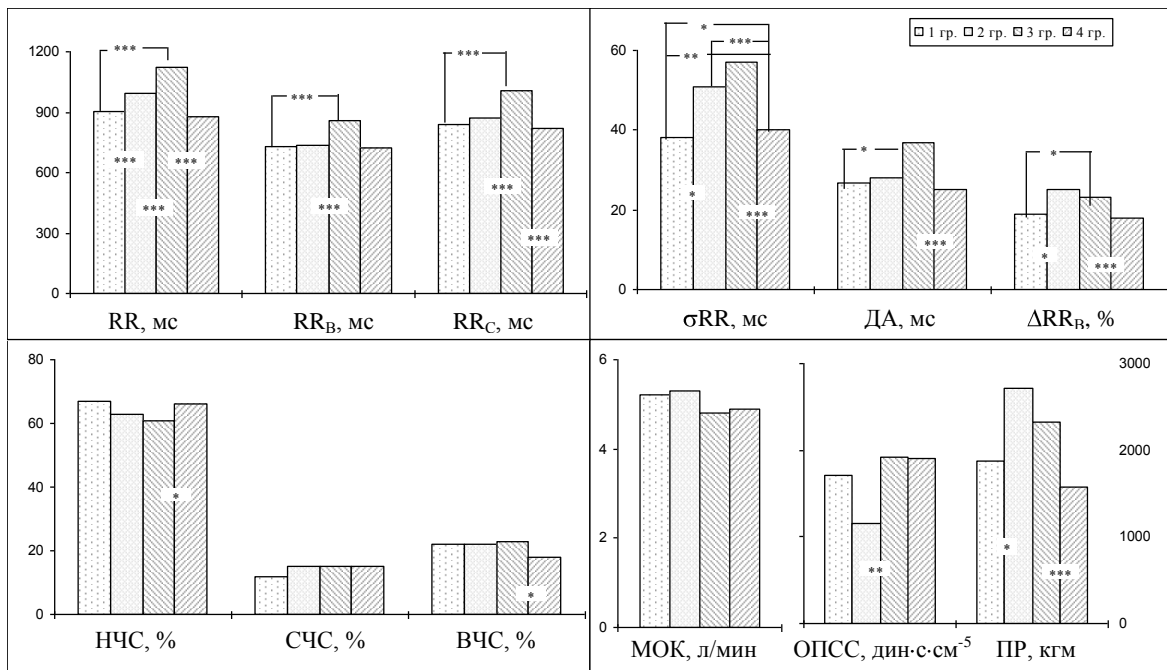


Рис. 11. Различия сердечного ритма и гемодинамики у и больных с разными типами дизритмий: желудочковой транзиторной тахикардией (ЖТТ) (1 гр.), наджелудочковой транзиторной тахикардией (НТТ) (2 гр.), пароксизмальным мерцанием предсердий (ПМП) на фоне синусовой брадикардии (Б) (3 гр.) и учащенного (Т) (4 гр.) сердечного ритма. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

Больные с пароксизмальным мерцанием предсердий, возникающим на фоне синусовой брадикардии ( $RR_1 = 1124$  мс) характеризуются наиболее высокой вариабельностью СР ( $\sigma RR = 57$  мс), умеренным доминированием гуморального звена регуляции СР (НЧС = 61%) и доминированием парасимпатического (ВЧС = 23%) над симпатическим (СЧС = 15%) вкладом рефлекторной регуляции. Эту картину доминирования парасимпатического звена регуляции СР на фоне повышенного гуморального вклада дополняет наиболее близкая к норме реакция СР на АОП ( $\Delta RR_B = 265$  мс), хотя относительная величина этого параметра, нормированная на базовую частоту ( $RR_1 = 1124$  мс) остается сниженной ( $\Delta RR_B = 23\%$ ) из-за заметно заниженной частоты СР в пиковой точке АОП ( $RR_B = 860$  мс). Иными словами, у этой группы больных на фоне умеренного снижения автономной регуляции СР доминирует снижение вклада симпатической рефлекторной регуляции и повышения гуморальной, сопровождаемой подавленной чувствительностью барорефлекса по типу его ресеттинга на низкую частоту СР, как это характерно для больных гипертензией [11, 39].

Однако группа больных с пароксизмальным мерцанием предсердий не является однородной. После разделения больных на две подгруппы на основе фоновой частоты СР, т.е. больных с базовой брадикардией ( $RR_1 > 1,0$  мс) и учащенным СР ( $RR_1 \leq 1,0$  мс) оказалось, что характеристики вариабельности СР и гемодинамики существенно и достоверно отличаются. Если больные с ПМП на фоне брадикардии, как описано выше, характеризуются как группа с относительным превалированием парасимпатического регулирования СР на фоне умеренно повышенного гуморального адренергического влияния, то больные с ПМП на фоне учащения СР наиболее близки больным ВТТ, т.е. превалирование гуморальной регуляции на фоне наибольшего выключения влияния парасимпатического отдела на СР: наибольшее снижение рефлекторного регулирования (ВЧС = 9 с, СЧС = 10 с) и максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 160$  мс), но за счет учащения СР в покое ( $RR_1 = 879$  мс). К этой группе отнесены больные из группы коронарных послеоперационных больных или больных с наличием НС, у которых нередко наблюдаются смешанные формы нарушения ритма. Больные со смешанной желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией занимали

по характеру нарушения автономной регуляции СР и гемодинамики промежуточные значения между ЖТТ и НТТ, составляя как бы плавный переход от доминирования гуморальной до близкой к нормальной рефлекторной регуляции СР.

Выше представленные данные подтверждают экспериментальные данные и теоретические постулаты о противоположном активизирующем влиянии симпатического и парасимпатического отделов автономной системы на появление нарушения ритма: более вероятного появления транзиторных желудочковых дизритмий на фоне подавления парасимпатического отдела и активизации адренергической гуморальной системы, и обратных соотношений вклада отделов автономной регуляции при наджелудочковой транзиторной тахикардии. Пароксизмальное мерцание предсердий появляется на базе наиболее подавленной чувствительности барорефлекса, в случае базовой синусовой брадикардии. Эти соотношения наглядно представляют Пуанкаре диаграммы интервалов RR, зарегистрированных во время сна, спокойного бодрствования, активного ортостаза и дозированной нагрузки (рис. 12) у представителей основных типов дизритмий.

*Прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения ИБС.* Ишемия миокарда у больных ИБС является одной из основных причин, влияющих на уровень автономной регуляции ритма [22, 25, 27, 28, 30]. Характер изменений регуляции СР зависит от локализации и площади ишемических изменений [22, 27, 47, 58]. Хирургическое лечение коронарных сосудов сопровождается восстановлением автономной регуляции [58, 64] после определенного периода в послеоперационном этапе исследования. Однако, степень восстановления зависит от успеха операции и характера послеоперационного периода. Так как непосредственный послеоперационный этап из-за операционной травмы сопровождается сильной активацией гуморальной адренергической системы, вызывающей подавление рефлекторного звена регулирования, ему характерно снижение вариабельности СР ( $\sigma RR = 32$  и  $47$  мс соответственно) и максимальной реакции на АОП ( $\Delta RR_B = 146$  и  $238$  мс соответственно) за счет учащенного СР в покое ( $RR_1 = 891$  и  $1019$  мс соответственно) по сравнению с предоперационным периодом (рис. 13).

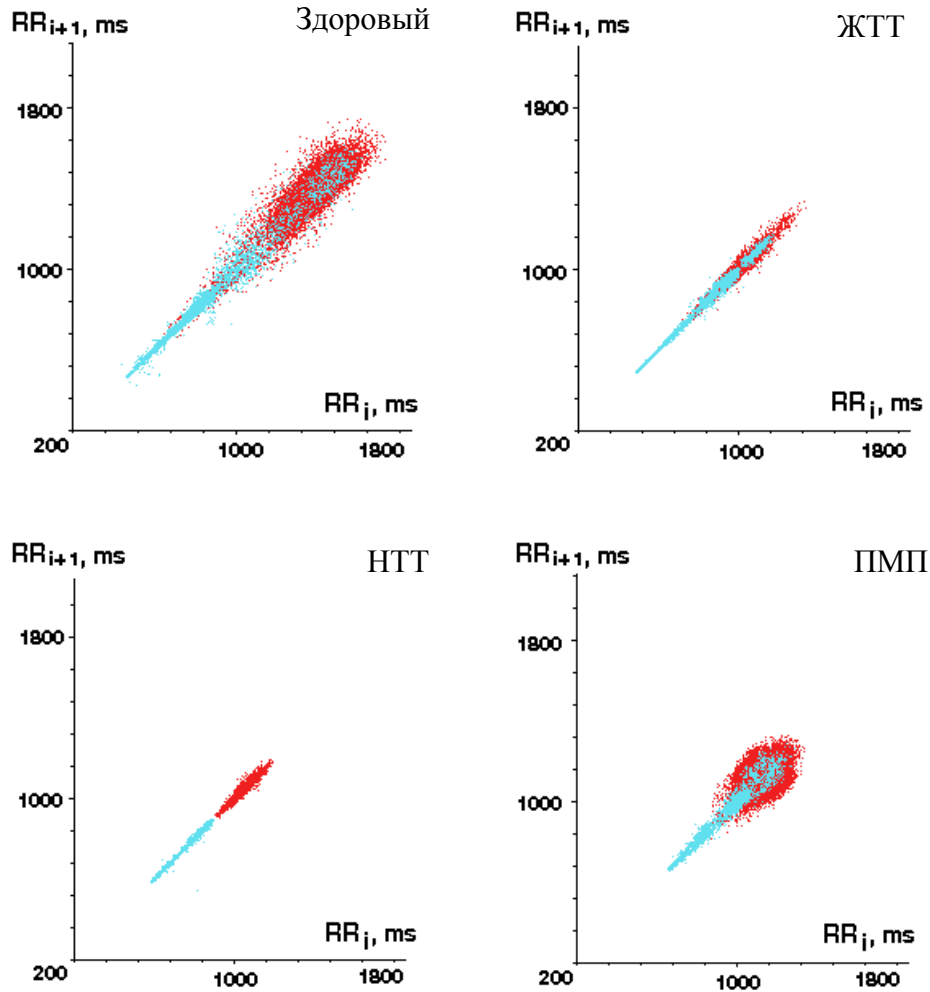


Рис. 12. Примеры различия variability сердечного ритма (диаграммы Пуанкаре) у больных ИБС с наличием разных типов дисритмий: желудочковая транзиторная тахикардия (ЖТТ), наджелудочковая транзиторная тахикардия (НТТ), пароксизмальное мерцание предсердий (ПМП)

Как видно из рисунка 13, динамика послеоперационного восстановления variability зависит от наличия (группа неблагоприятного течения) или отсутствия (группа благоприятного течения) признаков ишемии (в покое или при нагрузке) после операции. Исходный уровень variability СР достигается лишь на 6 - 12 мес. после операции, т.е. после достижения восстановления гемодинамики и физической работоспособности. Однако разница темпа и величины восстановления этих характеристик в группах благоприятного и неблагоприятного течения болезни начинает выявляться по характеристикам variability СР после 3 мес., а по максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 204$  и  $279$  мс соответ-

ственно) и вкладу ВЧС (ВЧС = 15 и 27%) она присутствует и на предоперационном этапе. Иными словами, сниженный вклад парасимпатической регуляции СР уже на предоперационном этапе позволяет прогнозировать неблагоприятное течение болезни после операции. Степень ранговой корреляции, например параметра максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ) с наличием благоприятного течения ИБС увеличивается по увеличению послеоперационного периода: до операции ( $R = 0,39$ ), после операции, сразу и через один месяц ( $R = 0,36$ ), после 6 мес. ( $R = 0,62$ ). Иллюстрация примерами течения восстановления variability СР представлена на рис. 14.

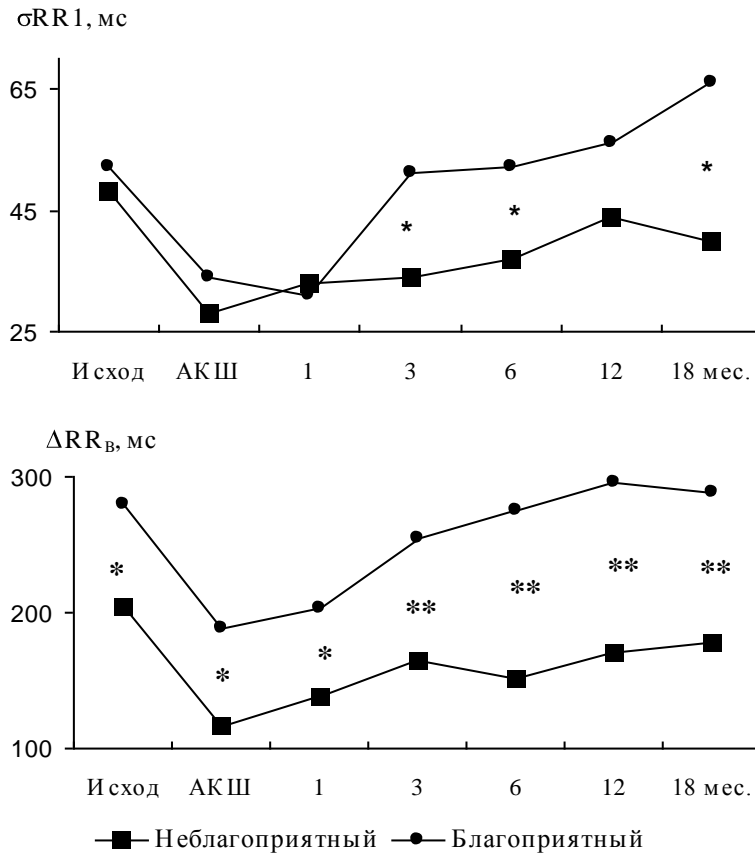


Рис. 13. Динамика характеристик variability CP до и после хирургического лечения больных ИБС в случае благоприятного и неблагоприятного течения болезни на разных этапах наблюдения (\*\*\*)  $p < 0.001$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*  $p < 0.05$ )

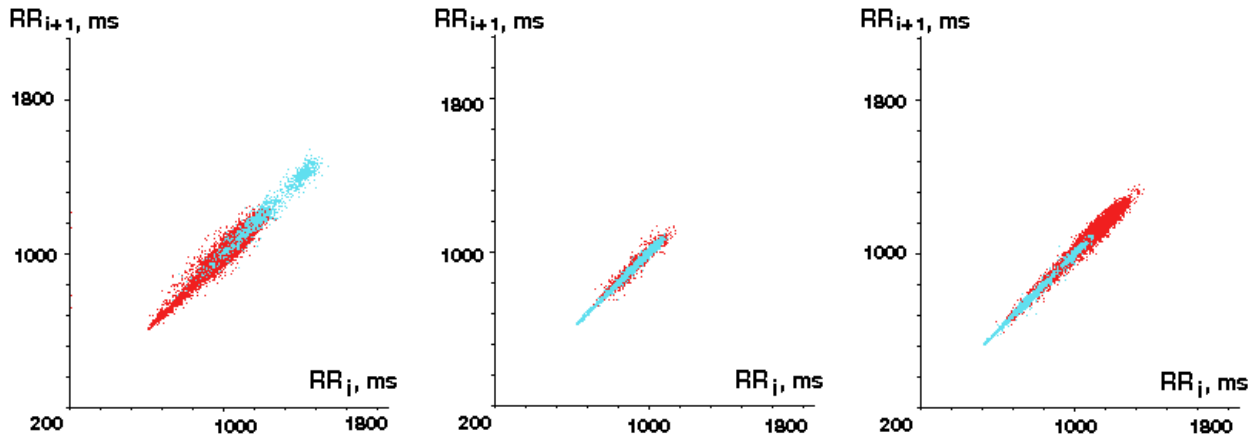


Рис. 14. Пример динамики variability CP (диаграммы Пуанкаре) в случае положительного течения болезни послеоперационного течения ИБС

Таким образом анализ динамики variability CP позволяет прогнозировать не только отдаленные исходы заболевания, но и следить за ходом развития ИБС, прогнозировать направленность его динамики при хирургическом и медикаментозном лечении.

*Лечение ингибиторами ангиотензинкон-*

*вертирующих ферментов (АКФ). Подтверждению этого служит изучение динамики variability CP и гемодинамики в ходе лечения ингибиторами АКФ [49-51, 54], снижающими уровень смертности у больных после ИМ [65, 66]. Лечение ингибиторами АКФ сопровождается нормализацией частоты CP и*

его вариабельности, нормализацией гемодинамики и вазопрессорной активации, а также нормализацией объемов и массы полостей сердца, восстановлением физической работоспособности больных ИБС. Однако это в некоторой степени зависит от основной причины

применения медикамента. Иллюстрацией такого воздействия эналаприла может послужить повышение вариабельности СР во время одного года от его назначения (рис. 15), лечившегося по поводу НС.

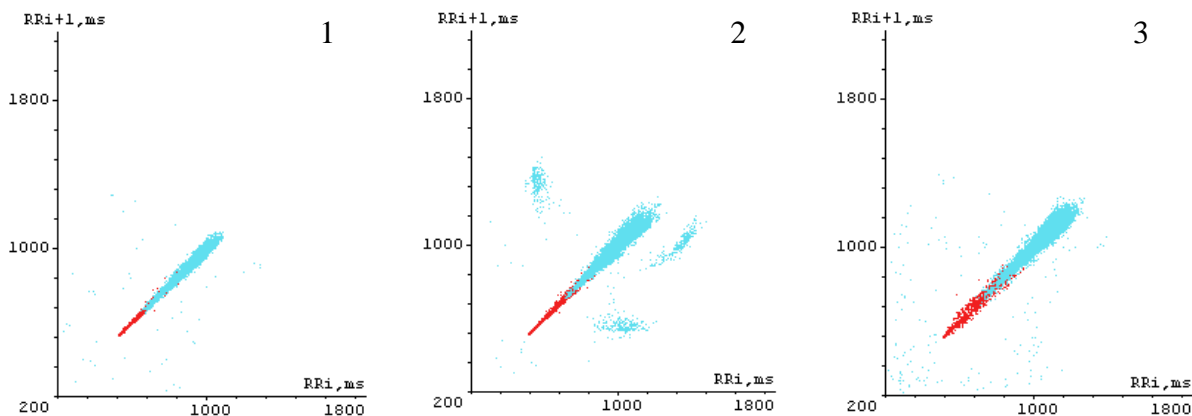


Рис. 15. Динамика вариабельности сердечного ритма (диаграммы Пуанкаре) у больных ИБС при лечении ингибиторами ангиотензин конверторующих ферментов: 1 - перед лечением, 2 - через 3 месяца лечения, 3 - через 12 месяцев лечения

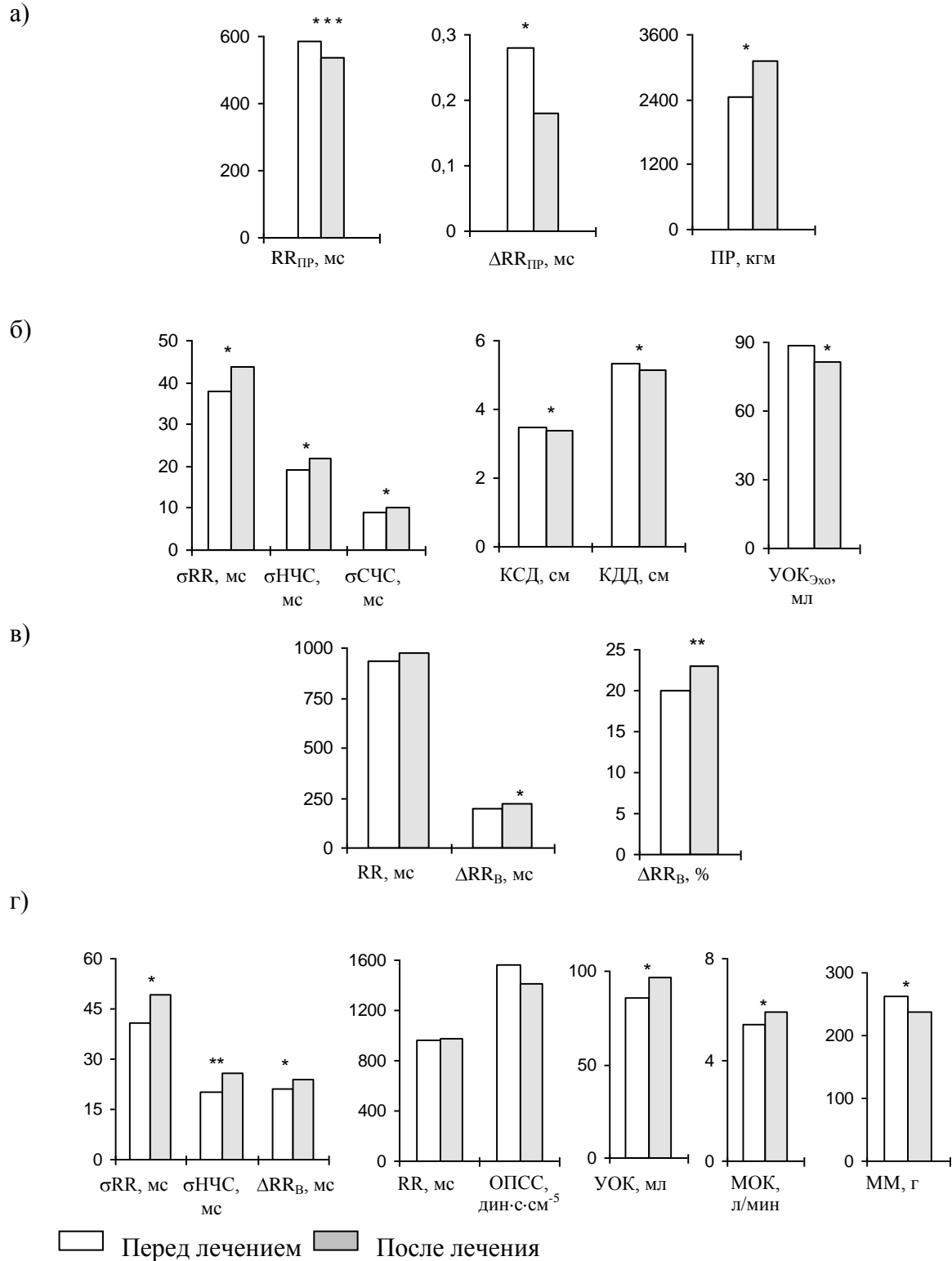
Время от назначения препарата до восстановления отдельных параметров отличается и зависит от причины назначения медикамента. В общей группе больных (рис. 16) восстановление параметров СР начинается с нормализации реакции СР на физическую нагрузку и повышения физической работоспособности (за 1 мес. от начала лечения) и такое направление этих изменений продолжается в течении года. После 3 месяцев проявляются признаки достоверного снижения конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, а также возрастание общей вариабельности СР ( $\sigma_{RR}$ ,  $\sigma_{HЧС}$ ,  $\sigma_{СЧС}$ ). После 6 месяцев дополнительно достоверно возрастает максимальная реакция СР на АОП, а после года - повышение гемодинамики (УОК, МОК), снижение СР и ОПСС в покое, а также уменьшение массы ЛЖ, следуя за дальнейшим положительным изменением вариабельности СР и ФР.

У больных ИБС, когда лечение начато по поводу НС (при наличии увеличенных объемов ЛЖ) после месяца приема медикамента эффект ингибиторов АКФ проявляется лишь в увеличении реакции СР на физическую нагрузку и снижении конечного систолического диаметра ЛЖ, а после 3 месяцев снижается и КСО, КДО, происходит также относительное

снижение вклада ВЧС. Физическая же работоспособность достоверно повышается лишь после повышения фракции выброса ЛЖ (после 6 месяцев), однако существенного повышения вариабельности СР у этой группы больных не обнаружено.

Таким образом, ингибиторы АКФ приводят к нормализации частоты СР и его вариабельности, восстановлению реакции СР на АОП и ФН, уровень которой повышается, а также к нормализации гемодинамики после снижения объемов и массы ЛЖ. Сроки и порядок этих изменений, однако, связаны с основной причиной, по поводу которой назначено лечение. Снижение относительного вклада ВЧС на фоне уменьшения объемов левого предсердия, очевидно связано со снижением роли кардиокардиальных рефлексов в реакции СР. Наблюдение за последовательностью и степенью этих изменений, параллельно изменению общей картины вариабельности СР (Рис. 15), позволяет судить об эффективности АКФ ингибиторов на основные регулируемые параметры сердечно-сосудистой системы.

Базируясь на вышеописанной логике, ранее была представлена классификация ритмограмм по периодической структуре СР [67].



**Рис. 16.** Динамика характеристик сердечного ритма, гемодинамики и характеристик эхокардиограммы при лечении ингибиторами АКФ у больных ИБС: а) - через 1 месяц, б) - через 3 месяца, в) - через 6 месяцев, г) - через 12 месяцев лечения (\*\*\* p<0.001; \*\* p<0.01; \* p<0.05)

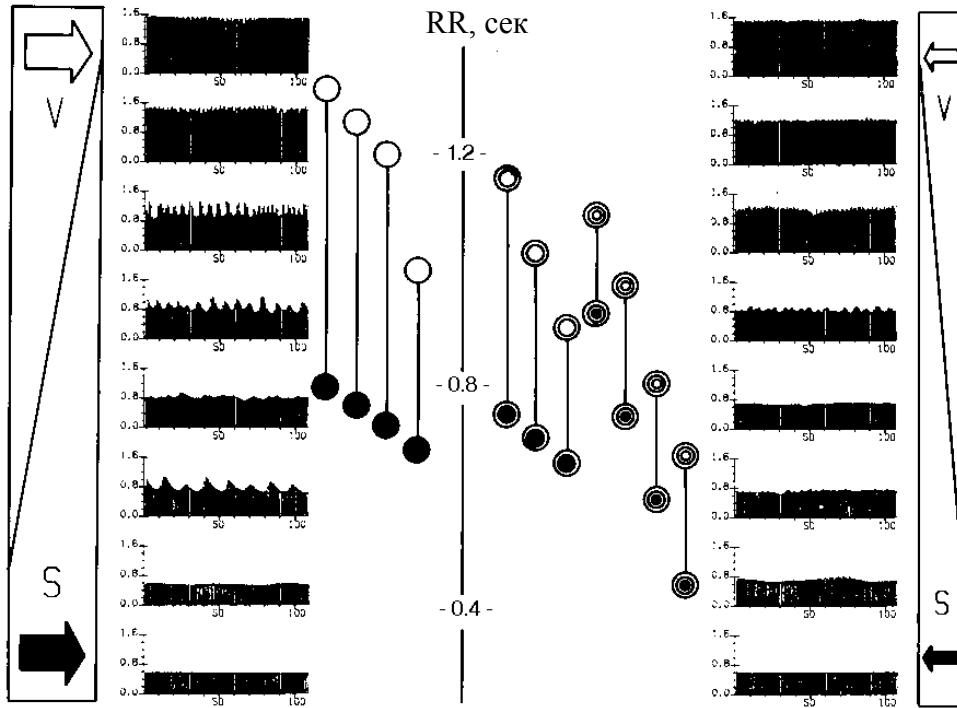


Рис. 17. Соотношение периодической структуры сердечного ритма и диапазона его реакции на физические пробы в зависимости от баланса парасимпатического (V) и симпатического (S) звена регуляции: слева - нормальная регуляция СР; справа - сниженная автономная регуляция у больных ИБС

Как видим (рис. 17) на левой стороне расположены записи ритмограммы, зарегистрированные в стационарных состояниях, распределенные сверху вниз по мере перехода парасимпатического-симпатического баланса от явного превалирования парасимпатического отдела (1-3 записи) через сбалансированное их влияние (4 запись) на превалирование симпатического отдела (2, 5-6 записи) и, наконец, на явное превалирование адренергической гуморальной регуляции (7-8 записи). Такой переход возможен для здоровых лиц в зависимости от функционального состояния, т.е. уровня физического и эмоционального напряжения и т. п. Иными словами хорошо тренированному спортсмену характерно то, что по мере уровня его тренированности или эмоционального состояния, регуляция СР в покое может перейти через выше указанные уровни регуляции СР, тем самым отражая диапазон возможностей адаптации к нагрузкам (указанные справа от записей) в зависимости от соотношений парасимпатического - симпатического баланса (в спокойном состоянии).

На правой стороне рисунка (рис. 17) представлены записи ритмограмм больных, зарегистрированные в состоянии покоя. Они, как бы, напоминают таковые, представленные на ле-

вой стороне рисунка, т.е. отражают тот же переход от превалирования парасимпатического отдела (1-3) через сбалансированный вклад обеих (4) и превалирование симпатического и гуморального адренергического (5-8) звена регулирования, но на фоне количественно сниженного влияния всех уровней регуляции (снижение уровня variability СР) особенно рефлекторного (парасимпатического и симпатического) звена при относительном превалировании гуморального звена регулирования СР. Иными словами, эта картина является отражением снижения возможностей адаптации к нагрузкам (слева от правой последовательности записей) в зависимости от того какое звено (холинергическое или адренергическое) превалирует: в первом случае наблюдается сниженная частота СР в пиковых точках физических проб, например, АОП, а во втором случае - учащение СР в покое.

Такая интерпретация различий по записям ритмограмм может быть сопоставлена с кривой регрессии соотношения величины артериального давления к интервалам RR (по Коху). Левая сторона последовательности записей соответствует изменению отделов автономной регуляции на участке линейных соотношений между ними с возможным достижением на-

сыщения (1 и 8-е записи) соответственно на холинергическом или адренергическом уровне. В то время последовательность на правой стороне таковых, характерная для случаев сниженной дисперсии СР (соответственно снижению чувствительности барорефлекса) у больных, также с возможным переходом на уровни насыщения в зоне холинергического (верхняя кривая) или адренергического (внизу) регулирования, однако, из-за относительно большого снижения противоположного звена регулирования. Это как бы сниженная чувствительности барорефлекса в случае гипертензии или недостаточности левого желудочка сердца. Примерами таких явных различий были больные ИБС с наличием пароксизмально-го мерцания предсердий и транзиторной желудочковой тахикардии, соответственно (рис. 12). Однако такого рода интерпретация нуждается в подтверждении на основе параллельного анализа вариабельности СР и чувствительности барорефлекса у тех же больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выше изложенные результаты показывают, что в случае хронической формы ИБС, как и сразу после перенесенного острого ИМ, возможно прогнозирование развития кардиальной смерти на отдаленный период течения болезни, используя для этого аналогичные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы. Среди основных характеристик достоверно значимыми оказались характеристики снижения вариабельности СР, особенно отражающие снижение роли парасимпатического отдела и относительное повышение роли адренергической-вазопресорной активности на уровне регуляции СР и сосудов, а также снижение чувствительности барорефлекса и депрессия инотропной функции. К такому состоянию приводит появление ишемии миокарда и развитие хронической недостаточности ЛЖ, связанной с процессом ремоделинга сердца приводящим к увеличению конечных объемов ЛЖ и его массы. Эти изменения параметров сердца, очевидно, приводят к переходу на превалирование кардио-кардиальных рефлексов перед барорефлексом у части больных и ответственны за дополнительное снижение уровня автономной регуляции СР. Наиболее очевидно на это указывает зависимость уровня снижения автономной регуляции от степени недостаточности ЛЖ. Наличие сопутствующего диабета, из-за развивающейся нейропатии, еще более усугубляет этот процесс дополнительно выключая парасимпати-

ческую регуляцию СР. Гипертензия, очевидно через снижения чувствительности барорефлекса и повышение массы ЛЖ в связи с развитием гипертрофии ЛЖ сердца, имеет дополнительное влияние на автономную регуляцию СР. Таким образом характеристики вариабельности СР позволяют получить достаточно точную картину нарушения автономной регуляции СР, т.е. отличить случаи, где доминирует выключение парасимпатического влияния на регуляцию СР, и случаи, когда доминирует поражение барорефлекса. Развития таких крайних типов нарушения регуляции отражают характер автономной регуляции у больных ИБС с наличием желудочковой транзиторной дизритмией и больных с наличием транзиторного мерцания предсердий. В первом случае, близком таковому умерших больных (если рассматривать это в контексте кривой регрессии барорефлекса), возможно предположение перехода регулирования на доминирование симпатического звена, а во втором случае - на превалирующее влияние парасимпатического отдела, однако в количественном отношении в обоих случаях рефлекторная регуляция снижена [56, 67].

Различие динамики вариабельности СР у больных с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного течения после реконструкции коронаров позволяет утверждать, что такое исследование пригодно для прогнозирования не только отдаленных исходов болезни, но и ее течения, а также для оценки эффективности хирургического и медикаментозного лечения, что иллюстрируют результаты лечения АКФ ингибиторами. Наиболее чувствительными параметрами, указывающими на выключение парасимпатической регуляции СР являются учащение СР в покое, доминирующее снижение высокочастотной компоненты (ВЧС) спектра СР, на фоне снижения общей дисперсии ( $\sigma_{RR}$ ), а также уменьшение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ). Участие компонента подавления чувствительности барорефлекса отражает сниженная пиковая частота СР при АОП ( $RR_B$ ), коррелирующая с БРС (особенно в случае брадикардии). Таким образом комплекс неинвазивных параметров вариабельности и частоты СР в покое и при АОП, характеристик гемодинамики, параметров объемов и массы сердца, позволяет не только прогнозировать течение болезни, но и понять некоторые механизмы нарушения регуляции СР у конкретного больного.

В заключении можно утверждать, что от-



рицательные исходы ИБС (кардиальную смерть), как и после острого ИМ, в ходе ее хронического течения позволяет прогнозировать комплекс характеристик СР, отражающих снижение вклада парасимпатической регуляции СР и подавления инотропной функции, как результата процесса ремоделинга миокарда ЛЖ сердца. Наличие дизритмий, особенно желудочковых, появляется на фоне близкой к вышеуказанной картине регуляции СР. Развитие хронической недостаточности ЛЖ, по мере ухудшения клинической картины, приводит так же к аналогическим изменениям с допол-

нительными косвенными признаками снижения чувствительности барорефлекса. Картина variability СР зависит как от степени развития ИБС, так и от осложнений или сопутствующих заболеваний, влияющих на отдельные параметры в зависимости от механизма и звена поражения регуляции СР. Таким образом динамика variability СР позволяет судить о тенденциях течения болезни и эффективности лечения (медикаментозного и хирургического), а также прогнозировать отдаленные результаты, т.е. риск кардиальной смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr, Marcus F.I. et.al. // ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998. Vol. 14. №. 351(9101). P. 478.
2. Oliveira M., Staunton A., Camm A.J., Malik M. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998. Vol. 21. P. 603.
3. Bigger J.T., Fleiss J., Steinman R.C., et.al. // *Circulation.* 1991. Vol. 85. P. 164.
4. Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. P. 877.
5. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T., et.al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 18. P. 687.
6. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et.al. // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59. P. 256.
7. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S., et.al. // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 1239.
8. Žemaitytė D., Brožaitienė J. // Third USA - USSR joint symposium.- Sudden Cardiac Death. 1984.
9. Ewing D.J. // *Clin. Cardiol.* 1991. Vol. 14. P. 683.
10. Billman G.E., Schwartz P.J., Stone H.L. // *Circulation.* 1982. Vol. 66. P. 874.
11. Eckberg D.L., Sleight P. // In *Human Baroreflexes in Health and Disease.* Oxford. 1992. P. 303.
12. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba - Badiale M. et.al. // *Circulation.* 1988. Vol. 78. P. 969.
13. La Rovere M.T., Specchia G., Mortara A. et.al. // *Circulation.* 1988. Vol. 78. P. 816.
14. Bigger J.T. Jr., La Rovere M.T., Steinman R.C., et.al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. Vol. 14. P. 1511.
15. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T., et.al. // *PACE.* 1991. Vol. 14. P. 1986.
16. Bosner M.S., Kleiger R.E. // *Heart Rate Variability / Ed. M. Malik, A.J. Camm.- Armonk, N.Y., Futura Publishing Company Inc., 1995. P. 331.*
17. De Ferrari G.M., Vanoli E., Schwartz P.J. // *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 612.*
18. Lown B., Verrier R.L. // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. P. 1165.
19. Schwartz P.J., Billman G.E., Stone H.L. // *Circulation.- 1984. Vol. 69. P. 780.*
20. Warner M.R., Zipes D.P. // *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 261.*
21. Waxman M.B., Cameron D., Wald R.W. // *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 579.*
22. Webb S.W., Adgey A.A., Pantridge J.F. // *Br. Med.* 1972. Vol. 3. P. 89.
23. Zipes D.P., Miyazaki T. // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside / Ed. D.P. Zipes, J. Jalife.- Philadelphia, 1990. P. 312.*
24. Zipes D.P., Lewy M.N., Cobb L.A. et.al. // *Circulation.* 1987. Vol. 76. P. 1.
25. Barber M.J., Mueller T.M., Henry D.P. et.al. // *Circulation.* 1983. Vol. 67. P. 787.
26. Жемайтите Д. Статический анализ деятельности сино-аурикулярного узла в норме и патологии // Математические методы анализа сердечного ритма. М. 1968. С. 80.
27. Zipes D.P. // *Circulation.* 1990. Vol. 82. P. 1093.
28. Trimarco B., Cherchia S., Lembo G. et.al. // *Circulation.* 1990. Vol. 81. P. 1792.
29. De Ferrari G.M., Vanoli E., Stramba-Badiale M. et.al. // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. H63.
30. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R., et.al. // *Circulation.* 1991. Vol. 83. P. 945.
31. Chen J.S., Wang W., Barholet T., et.al. // *Circulation.* 1991. Vol. 83. P. 260.
32. Ellenbogen K.A., Mohanty P.K., Szentpetery S., et.al. // *Circulation.* 1989. Vol. 79. P. 51.
33. Stefanelli Th., Bergler-Klein J., Globits S. et.al. // *Eur. Heart. J.* 1992. Vol. 13. P. 902.
34. Takase B., Kurita A., Noritake M. et.al. // *J. of Electrocardiol.* 1992. Vol. 25. P. 79.
35. White C.W. // *Am. J. Physiol.* 1981. Vol. 240. P. H793.
36. White C.W. // *Am. J. Physiol.* 1981. Vol. 241. P. H778.
37. Casolo G.C., Stroder P., Sulla A. et.al. // *J. Heart Failure.* 1993. Vol. 1. P. 507, Abstract.
38. Dibner-Dunlap M.E., Thames M.D. // *Circulation Research.* 1989. Vol. 65. P. 1526.
39. Bristow J.D., Honour A.J., Pickering G.W., et.al. // *Circulation.* 1969. Vol. 39. P. 48.
40. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. et.al. // *J. Hypertense.* 1988. Vol. 6. P. 711.
41. Mancina G., Parati G., Pomidossi G., et.al. // *Hypertension.* 1986. Vol. 8. P. 147.
42. Watkins P.J., Mackay J.D. // *Ann. Intern. Med.* 1980. Vol. 92(Part 2). P. 304.

43. Takase B., Kurita A., Noritake M. et.al. // J. of Electrocardiol. 1992. Vol. 25. P. 79.
44. Wieling W., Borst C., Van Brederode J. F. // Clin. Sci. 1983. Vol. 64. P. 581.
45. Eckberg D.L., Harkins S.W., Fritsch J.M. et.al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients // J. Clin. Invest. 1986. Vol. 78. P. 366.
46. Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M. et.al. // Circulation Research. 1991. Vol. 68. P. 1471.
47. Miyazaki T., Zipes D.P. // Circulation Research. 1989. Vol. 64. P. 437.
48. Vatner S.F., Higgins C.B., Braunwald E. // Cardiovasc. Res. 1974. Vol. 8. P. 153.
49. Dambrink J.H., Tuininga Y.S., van Gilst W.H. et.al. // CATS Investigators. Captopril and Thrombolysis Study. Br. Heart J. 1994. Vol. 72. P. 514.
50. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A. et.al. // Coron. Artery Dis. 1997. Vol. 8. P. 517.
51. Zhang Y.H., Song Y.C., Zhu J. et.al. // Am. J. Cardiol. 1995. Vol. 76. P. 1045.
52. Žemaitytė D., Varoneckas G., Ožeraitis E., Zakarevičius L., Valvoniene V. // Proceedings of the IX International Conference on Electrical Bio-Impedance In conjunction with the European Community Concerted Action on Impedance Tomography / Eds E. Gersing, M. Schaefer. Heidelberg, Germany, September 29-30. 1995. P. 192.
53. Žemaitytė D., Varoneckas G., Plauška K. et.al. // Int. J. Psychophysiology. 1986. Vol. 4 P. 129.
54. Žemaitytė D., Varoneckas G., Dilkaitė V., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
55. Dilkaitė V., Varoneckas G., Martinkėnas A., Žemaitytė D. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1997. Vol. 4. № 1.
56. Žemaitytė D. // Физиология Человека. 1989. №1. С. 30-47.
57. Žemaitytė D., Varoneckas G., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
58. Žemaitytė D., Varoneckas G., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
59. Randall W.C., Ardell J.L. // Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside / Ed. D.P.Zipes, J.Jalife. Philadelphia, 1990. P. 291.
60. Warner M.R., Zipes D.P. // Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz. Armonk, N.Y., 1994. P. 261.
61. Alessi R., Nusynowitz M., Abildskov J.A. et.al. // Am. J. Physiol. 1958. Vol. 194. P. 406.
62. Corr P.B., Yamada K.A., Witkowski F.X. // The Heart and Cardiovascular System. Vol. II / Ed. H.A.Fozzard, E.Haber, R.B.Jennings et.al. New York, N.Y., Raven Press, 1986. P. 1343.
63. Žemaitytė D., Valytė G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1997. Vol. 4. № 2. P. 11.
64. Žemaitytė D., Žiliukas G., Varoneckas G., et.al. // Medicina. 1998. Vol. 34. №. 11. P. 1079.
65. Sigurdson A., Sweberg K. // Eur. Heart. J. 1994. Vol. 127. P. 14.
66. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et.al. // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327.P. 669.
67. Жемайтите Д. Вегетативная регуляция синусового ритма сердца у здоровых и больных // Анализ сердечного ритма / Под ред. Д.Жемайтите, Л. Тельксниса. Вильнюс. 1982. P. 22-32.

## КЛІНІЧНО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ ФОРМОЮ ШЕМИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*Д. Жемайтите*

Каунаський медичний університет

Інститут психофізіології і реабілітації, Паланга, Литва

### РЕЗЮМЕ

У статті подані результати аналізу варіабельності серцевого ритму (СР) у хворих хронічною формою ІХС у контексті пошуку інформативних характеристик для прогнозування перебігу хвороби і її результатів на базі дослідження 297 здорових і 4561 хворих на ІХС (у віці від 20 до 84 років). Аналіз варіабельності СР проводився, використовуючи визначення основних компонентів енергетичного спектра інтервалів RR, реакцію СР на комплексне тестування (активний ортостаз, велоергометрія, сон), методи аналізу нелінійних динамічних процесів і визначення сенситивності барорефлексу. Показано, що картина варіабельності СР залежить від ступеня розвитку ІХС і від ускладнень чи супровідних захворювань, що впливають на окремі параметри СР у залежності від механізму і ланки поразки регуляції СР. Ступінь зниження варіабельності залежить також від погіршення стану серцево-судинної системи, особливо розвитку хронічної недостатності серця. Зміна варіабельності серця в основному залежить від підвищення відносного впливу гуморально-метаболічної ланки регуляції СР, за рахунок зниження нервової рефлекторної, особливо парасимпатичної ланки. У такий спосіб динаміка варіабельності СР дозволяє судити про тенденції перебігу хвороби й ефективності лікування. Як і після гострого інфаркту міокарда, у випадку хронічної ІХС можливе використання комплексу характеристик варіабельності СР, що відбивають парасимпатичну ланку регуляції, для прогнозування кардіальної смерті.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, ІХС, кардіальна смерть, прогноз перебігу хвороби, інформативні характеристики

## **CLINICO-PHYSIOLOGIC SIGNIFICANCE OF HEART RATE VARIABILITY IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE**

*D. Zemaityte*

Institute Psychophysiology & Rehabilitation c/o Kaunas University of Medicine, Palanga, Lithuania

---

### **SUMMARY**

The paper represents of the results of analysis of heart rate variability (HRV) in patients with chronic ischemic heart disease (IHD) in the context of search for informative characteristics for prognoses of IHD development and its end-points based on data of 297 healthy subjects and 4561 IHD patients (pts) (range of age was 20-84yr's). HRV was analyzed by means of calculation of HR power spectrum, HR responses to complex of tests (active orthostatic test, bicycle ergometry, night sleep), non-linear dynamics analysis methodology and baroreflex sensitivity. There was shown, that the pattern of HRV depend on level of development of IHD and its complications or leading pathology, having an impact to HR parameters due changes of mechanism and particular point of influence to HR autonomic control. The level of impact depends of the changes in cardiovascular functional state, particularly of development of congestive heart failure. HRV changes were dependent on increase of an impact of humoral-metabolic HR control due to depression of nervous reflex control, particularly parasympathetic one. Because of that, changes of HRV in IHD pts enable to follow the tendencies of development and treatment efficacy. As it was shown for myocardial infarction, in chronic IHD pts, there were possibility to use HRV characteristics, reflecting parasympathetic control, for cardiac death prognoses.

**KEY WORDS:** of heart rate variability, ischemic heart disease, cardiac death, prognoses, informative parameters

*УДК 612.2:612.176*

## **RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA (RSA): NONINVASIVE MEASURE OF PARASYMPATHETIC CARDIAC CONTROL IN NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSIVES AND THE INFLUENCE OF ABDOMINAL BREATHING**

*J. Srinivasa, M. Ramesh Bha., M.R. Prabha Adhikari*

Department of Physiology, Kasturba medical college, India

---

### **SUMMARY**

**Introduction:** Respiratory sinus arrhythmia is a valuable tool for determining autonomic nervous system control of cardiovascular function and an important index of autonomic nervous system pathology

**Objectives:** The present study was conducted to compare the amplitude of respiratory sinus arrhythmia (expressed as Heart rate variability) in normotensive individuals and freshly diagnosed hypertensive subjects and to detect any influence of abdominal breathing in freshly diagnosed hypertensives

**Materials and Methods:** 50 Normotensive and 50 age matched hypertensive subjects were selected for the study. The subjects were instructed to breathe normally for first minute then during the second minute, subjects were requested to do conventional deep breathing using chest muscles (Intercostals chiefly). The subjects then performed abdominal breathing during the third minute, while electrocardiogram (ECG) in limb lead was being recorded and changes in heart rate was manually measured.

**Results:** The mean heart rate variability of newly diagnosed hypertensives was  $6.30 \pm 1.11$  for normal breathing,  $12.48 \pm 1.64$  for conventional deep breathing and  $15.56 \pm 2.54$  for abdominal breathing and mean heart rate variability of normotensive subjects was  $8.10 \pm 2.25$  ( $P < 0.0001$ ) for normal breathing,  $18.08 \pm 5.12$  ( $P < 0.0001$ ) for deep breathing using chest muscles and  $20.68 \pm 6.28$  ( $P < 0.0001$ ) for abdominal breathing.

**Discussion and Conclusion:** The newly diagnosed hypertensive subjects had significantly reduced heart rate variability (amplitude of RSA) compared to age matched controls, which improved with abdominal breathing. Thus the deleterious effect of reduced HRV can be reversed to an extent through proper abdominal breathing in the hypertensive subjects as well as in controls as shown in our study.

**KEY WORDS:** heart rate variability, newly diagnosed hypertension, respiratory sinus arrhythmia, abdominal breathing

## INTRODUCTION

In normal subjects the heart rate constantly alter from moment to moment. The most obvious variation in the rate is associated with breathing and appropriately named respiratory sinus arrhythmia with increase during inspiration and decrease during expiration. Wheeler and Watkins first suggested that the difference between maximum and minimum heart rate with deep breathing might serve as a clinical measure of cardiac vagal autonomic function [1]. Katona and Jih who in 1975 measured the heart period and respiratory sinus arrhythmia of anesthetized dogs while controlling vagal nerve activity by cooling and re-warming the cervical vagus nerve confirmed this observation. The authors demonstrated a linear relationship between parasympathetic control and the variation in heart period, thus supporting the use of magnitude of respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive measure of parasympathetic cardiac control. This linear relationship was unchanged by modifying vagal tone with alterations in blood pressure or by changes in cardiac sympathetic function induced by beta-adrenoreceptor blockade [2]. In an era of sophisticated tests of the autonomic system like Holter monitoring with an elaborate analytic system, including computerized power spectral analysis of heart rate variability, the purpose of this study was to evaluate a simple autonomic test (originally used to determine diabetic autonomic neuropathy) that compares the amplitude of respiratory sinus arrhythmia [Heart rate variability (HRV)] in normotensive and newly diagnosed hypertensive subjects. The present study in addition address to see whether the abdominal breathing brings any change in respiratory sinus arrhythmia.

## MATERIALS AND METHODS

50 normotensive and 50 age matched hypertensive subjects (attending to K.M.C. Hospital, Attavar, Mangalore) aged 40-60 years were selected for the study.

Hypertensive Subjects (n=50):

**Inclusion criteria: newly diagnosed hypertensive subjects**

Exclusion criteria:

- 1) Diabetes mellitus
- 2) Congestive cardiac failure
- 3) Symptomatic coronary artery disease
- 4) Atrial fibrillation
- 5) Frequent ectopic beats

Normotensive Subjects:

50 healthy age matched normotensive control

who fulfilled the following criteria were chosen as control subjects:

- 1) No signs of cardiac, vascular or neurological involvement.
- 2) No history of diabetes mellitus, hypertension.
- 3) No history of drug treatment.
- 4) No history of systemic illness.

In these subjects fasting blood sugar was investigated and conventional 12 lead ECG was taken.

Methods: For the purpose of this newly diagnosed hypertension (stage-1) was defined as systolic B.P of 140-159 mm of Hg and diastolic B.P of 90-99 mm of Hg or when systolic and diastolic pressure fell into different categories, the higher category being selected to classify the individual's blood pressure [5]. All subjects were clinically examined and detailed history was taken with reference to family history, personal history like smoking, alcoholic etc, previous drug history. Physical examination was done. Blood pressure was recorded in supine position. Three reading was taken and average of second and third was used for the study. BP was recorded after standing for two minutes to see for postural changes. Pulse rate, rhythm and character was also assessed. A clinical examination to exclude peripheral neuropathy was done. The following laboratory investigations were performed in all the hypertensive subjects i.e., fasting blood sugar, blood urea, serum creatinine, ECG in conventional twelve leads.

Method of test of heart rate variability: The key parameter in this study were heart rate variability (HRV) expressed by respiratory sinus arrhythmia based on the method described by originally Wheeler and Watkins (1973) and subsequently by Bennett et.al. [3] and Mackay J D et.al [4]. The test was conducted with the subjects in supine position connected to the limb lead of a standard ECG. Subjects had to be in stabilized condition. This test was performed in the morning after the subjects had been in supine position for ten minutes. In the first minute, the subjects were instructed to do normal breathing to see the amplitude of respiratory sinus arrhythmia then before beginning the conventional deep breathing test subjects were taught to breath at a rate of 6 respiration cycles/minute: 5 seconds for each inhalation and 5 seconds for each exhalation. A single examiner who raised his hand to signal the start of each inhalation and lowered it to signal the start of each exhalation performed the test. In the second minute the subjects were instructed to do conventional deep breathing

using chest muscles (intercostals chiefly) to see the maximum amplitude of RSA and then in third minute the subjects were instructed to do abdominal breathing where in the abdomen is pushed out during inspiration and drawn in during expiration, with diaphragm being the main muscle in action. ECG in lead two was then recorded continuously at a speed of 25 mm/second for three minutes, while the subject breathed as instructed. The R-R interval was measured manually with a scaled caliper. R-R intervals adjacent premature ventricular contractions were excluded from the analysis. The change in heart rate was calculated as the difference between the shortest and the largest R-R interval.

$$HRV = [1500 / \text{Shortest R-R Interval (mm)} - 1500 / \text{Longest R-R Interval (mm)}]$$

measured in beats/minute.

The 1 minute deep breathing heart rate variability test was chosen as a short bed side test based on the experience achieved in testing autonomic nervous control of the heart in patients

with diabetes mellitus. On the basis of this study a test result was pre-specified normal if there was a difference of 8 beats or more per minute between shortest and the fastest heart for normal breathing. On the basis of the previous study, deep breathing test was pre-specified as normal if there was a difference of 15 beats or more per minute between shortest and the fastest heart (4).

Statistics: Student 't' test was used to compare the data of hypertensive and normotensive subjects. Mann-Whitney test was analyzed the heart rate variability (HRV) because 'F' test showed significant difference between standard deviation. P value <0.05 was considered statistical significant.

### RESULTS AND DISCUSSION

The systolic and diastolic blood pressure was higher among hypertensive subjects than normotensive subjects (table 1).

Table 1

**Shows Age, BMI (Body mass index), Systolic blood pressure, Diastolic blood pressure of hypertensive and normotensive subjects**

	Normotensive subjects(n=50)	Hypertensive subjects(n=50)	P value
Age(yrs)	51.6±9.5	51.6±9.7	0.188(N.S)
BMI(Kg/M <sup>2</sup> )	22.6±1.1	22.3±1.17	0.284(N.S)
Sex (No)			
male	26(52%)	22(44%)	N.S
female	24(48%)	28(56%)	N.S
Blood pressure			
Systolic (mm of Hg)	120.86±8.34	146.19±12.22	<0.0001
Diastolic(mm of Hg)	82.0±4.73	93.33±8.66	<0.0001

Values are mean±SD

The mean values of HRV (amplitude of respiratory sinus arrhythmia) during normal breathing and conventional deep breathing using chiefly chest muscles were significantly lower in hypertensive subjects than in normotensive subjects

(table 2).

The mean HRV during abdominal breathing was significantly lower in hypertensive subjects compared to controls (table 3).

Table 2

**Shows mean HRV in hypertensive and normotensive subjects**

	Normotensive subjects	Hypertensive subjects	P value
MeanHRV in normal breathing	8.10±2.25	6.30±1.11	<0.0001
Mean HRV during deep breathing	18.08±5.12	12.48±1.64	<0.0001

Values are mean±SD

Table 3

**Shows the mean HRV during abdominal breathing in hypertensive and normotensive subjects**

	Normotensive subjects	Hypertensive subjects	P value
Mean HRV	20.68±6.28	15.56±2.54	<0.0001

The difference between the HRV (amplitude of respiratory sinus arrhythmia) during normal, conventional deep and abdominal breathing was calculated for each member in the cases and controls. The HRV was significantly higher in conventional deep breathing and abdominal breathing

compared to normal breathing in both cases and controls and the significance of HRV was higher in the abdominal breathing. There was significant difference in HRV between conventional deep breathing and abdominal breathing in hypertensive and normotensive subjects (table 4).

Table 4

**Shows the difference between HRV (expressed as amplitude of RSA) during normal, conventional deep and abdominal breathing in newly diagnosed hypertensive and normotensive subjects**

	Normotensive subjects	Hypertensive subjects	P value
Deepbreathing- normal breathing	5.94±4.42	3.36±2.26	<0.001
Abdominal breathing-normal breathing	9.58±5.68	6.08±2.79	<0.0001
Abdominal breathing-deep breathing	1.80±3.07	3.11±1.32	<0.05

Cardiac function is regulated by various intrinsic and extrinsic mechanisms. Heart rate is regulated mainly by the autonomic nervous system. Sympathetic nervous activity increases heart rate, whereas parasympathetic (vagal) activity decreases heart rate. When both systems are active, the vagal effects usually dominate. The following reflexes regulate heart rate: baroreceptor, chemoreceptor, pulmonary inflation, atrial receptor (Bainbridge) and ventricular receptor reflexes. The principal intrinsic mechanisms that regulate myocardial contraction are the Frank-Starling mechanism and rate-induced regulation [6].

Previous studies have shown that cardiovascular autonomic regulation is impaired in untreated or poorly controlled systemic hypertension but there has been limited information on HRV in systemic hypertension with abnormalities of autonomic regulation of heart rate [7,8]. To our knowledge, this is the first study that compares the heart rate variability (expressed as amplitude of RSA) during normal and conventional deep breathing between normotensive and hypertensive subjects. The maximum HR-minimum HR was used as a index in this study to measure RSA and hence parasympathetic cardiac control.

A) Our study clearly shows that hypertensives definitely have blunted parasympathetic cardiac control (expressed as RSA) compared to controls. Documented studies using RSA as an index of parasympathetic cardiac control for comparison of controls and hypertensives are few.

Drummond P.D studied the amplitude of RSA while breathing quietly in 32 normotensive controls and 28-hypertensive group. The amplitude of RSA in the hypertensive group was smaller [9].

Allcardine studied 13 un treated hypertensives and 10 normotensives. Average variation of heart rate period was used as an index of para-

sympathetic cardiac control. Controls were derived following pharmacological blockade of the sympathetic nervous system by propranolol and parasympathetic system with atropine. Results indicated diminished parasympathetic control of heart rate in hypertensives [10].

B) Sun F L and Yan YA had studied the effects of various quigong breathing (abdominal breathing) patterns on HRV and found that the 3 out of the 4 quigong modes could indirectly regulate the function of the viscera, including the heart by controlling the direct breathing patterns [11].

Cowan et.al. had analyzed HRV after the bio-feedback training on 6 sudden cardiac arrest survivors. The physiological – theoretical basis of the training was cognitively inducing respiratory sinus arrhythmia. After a training period of 5 weeks, an increase in the respiratory driven parasympathetic activity was found, with a decrease in the sympathetic activity [12].

The present study also showed HRV (hence the parasympathetic cardiac control) was higher in abdominal breathing compared to normal and conventional deep breathing. Reduced heart rate variability (HRV) is associated with an increased risk of cardiac and overall mortality and the occurrence of life threatening arrhythmia's(8). So from this method the deleterious effect of reduce HRV to certain extent can be reversed by abdominal mode of breathing.

## CONCLUSION

The newly diagnosed hypertensives had reduced HRV (amplitude of RSA) compared to controls. Apparently, the parasympathetic activity increases with the abdominal mode of breathing in the hypertensives and controls. Long term studies are needed to see the effect of abdominal breathing on HRV and whether this can have any therapeutic value in the hypertensive patients.

## REFERENCES

1. Wheeler T, Watkens P.J. // BMJ. 1973. Vol. 4. P. 584-586.
2. Katona P.G. // J Appl Physiol. 1975. Vol. 39. P. 801-805.
3. Mackay J.D., Page M.M., Cambridge J., et. a. // Diabetologia. 1980. Vol. 18. P. 471-478.
4. Bennett T., Farquhar I.K., Hosking D.J., et. al // Diabetes. 1978. Vol. 27. P. 1167-1174.
5. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. // Arch.intern.med. 1997. Vol. 157. P. 2413-2446.

6. Robert M., Berne, Mathew N. Levy. Regulation of Heart beat. In : Cardiovascular physiology. Emma D. Underdown editor. 7<sup>th</sup> edition. St. Louis, Missouri, USA: Mosby-year book, Inc; 1997. P. 83-110.
7. Anti Ylitalo, K.E. Juhani Airaksinen, Lawrence Sellin, et.al. // Am J Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 885-889.
8. Heikki V. Huikuri, Antti Ylitalo, Sirkku M. Pikkujamsa, et. al. // Am J Cardiol. 1996. Vol. 77. P. 1073-1077.
9. Drummond P.D. // J. Hypertension. 1990. Vol. 8. № 4. P. 383-387.
10. Allicardini C. // J. Hypertension. 1985. Vol. 3. № 8. P. 117-119.
11. Sun F.I., Yan Y.A. // Chung Kuo Chung Hsi I Chich Ho Tsa Chi. 1992. Vol. 12. № 4. P. 527-530,516.
12. Cowen M.J., Kogan H., Burr R., et. al. // J. Electrocardiol. 1990. Vol. 23 suppl. P. 85-94.

## **ДИХАЛЬНА АРИТМІЯ: НЕІНВАЗИВНИЙ ПОКАЗНИК ПАРАСИМПАТИЧНИХ ВПЛИВІВ НА СЕРЦЕ У ПАЦІЄНТІВ З УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ВПЛИВ АБДОМІНАЛЬНОГО ПОДИХУ ДИХАННЯ**

*Дж. Шрініваза, М. Рамеш Бхат, М.Р.Прабха Адхікари*

Фізіологічний факультет, Медичинський коледж Кастурба, Індія

---

### **РЕЗЮМЕ**

**Введення:** Дихальна аритмія – це цінний інструмент для визначення впливу, що робиться вегетативною нервовою системою на серцево – судинну систему, а також важливий індекс, що відбиває патологію вегетативної нервової системи.

**Ціль роботи:** Порівняти амплітуду дихальної аритмії (вираженої в одиницях варіабельності серцевого ритму) у людей з нормальним артеріальним тиском і у людей із уперше виявленою артеріальною гіпертензією для виявлення впливу абдомінального подиху у людей із уперше виявленою гіпертензією.

**Матеріали і методи:** У дослідженні брали участь 50 здорових людей і 50 з уперше виявленою гіпертензією, групи мали ідентичний віковий і статевий склад. Під час першої хвилини дослідження учасники дихали вільно, під час другої хвилини подих був грудним, під час третьої хвилини – абдомінальним. Протягом усього дослідження робився запис ЕКГ і розрахунок показників варіабельності серцевого ритму (BCP).

**Результати:** Середня BCP у людей із уперше виявленою артеріальною гіпертензією складала  $6.30 \pm 1.64$  при вільному подиху,  $12.48 \pm 1.64$  при грудному подиху і  $15.56 \pm 2.54$  при абдомінальному подиху; середня BCP у людей з нормальним артеріальним тиском складала  $8.10 \pm 2.25$  ( $P < 0.0001$ ) при вільному подиху,  $18.08 \pm 5.12$  ( $P < 0.0001$ ) при глибокому грудному подиху і  $20.68 \pm 6.28$  ( $P < 0.0001$ ) при абдомінальному подиху.

**Обговорення і висновки:** У пацієнтів із уперше виявленою артеріальною гіпертензією спостерігається значне зниження BCP (амплітуди дихальної аритмії) у порівнянні з групою контролю. Дані розходження зменшуються в умовах абдомінального подиху обстежуваних. Таким чином, негативний ефект зниженої BCP у людей із уперше виявленою артеріальною гіпертензією може бути зменшений шляхом використання абдомінального подиху.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, уперше виявлена артеріальна гіпертензія, дихальна аритмія, абдомінальний подих

## **ДЫХАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ: НЕИНВАЗИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ У ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ВЛИЯНИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ**

*Дж. Шрініваза., М. Рамеш Бхат, М. Р. Прабха Адхікари*

Физиологический факультет, Медицинский колледж Кастурба, Индия

---

### **РЕЗЮМЕ**

**Введение:** Дыхательная аритмия – это ценный инструмент для определения влияния, оказываемого вегетативной нервной системой на сердечно – сосудистую систему, а также важный индекс, отражающий патологию вегетативной нервной системы.

Цель работы: Сравнить амплитуду дыхательной аритмии (выраженной в единицах вариабельности сердечного ритма) у лиц с нормальным артериальным давлением и у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией для обнаружения влияния абдоминального дыхания у лиц с впервые выявленной гипертензией.

Материалы и методы: В исследовании принимали участие 50 здоровых лиц и 50 лиц с впервые выявленной гипертензией, группы имели идентичный возрастно-половой состав. Во время первой минуты исследования участники дышали свободно, во время второй минуты дыхание было грудным, во время третьей минуты – абдоминальным. В течение всего исследования производилась запись ЭКГ и расчет показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Результаты: Средняя ВСР у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией составляла  $6,30 \pm 1,64$  при свободном дыхании,  $12,48 \pm 1,64$  при грудном дыхании и  $15,56 \pm 2,54$  при абдоминальном дыхании; средняя ВСР у лиц с нормальным артериальным давлением составляла  $8,10 \pm 2,25$  ( $P < 0,0001$ ) при свободном дыхании,  $18,08 \pm 5,12$  ( $P < 0,0001$ ) при глубоком грудном дыхании и  $20,68 \pm 6,28$  ( $P < 0,0001$ ) при абдоминальном дыхании.

Обсуждение и выводы: У лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией наблюдается значительное снижение ВСР (амплитуды дыхательной аритмии) по сравнению с группой контроля. Данные различия уменьшаются в условиях абдоминального дыхания обследуемых. Таким образом, негативный эффект сниженной ВСР у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией может быть уменьшен путем использования абдоминального дыхания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, впервые выявленная артериальная гипертензия, дыхательная аритмия, абдоминальное дыхание

УДК: 612.014:612.015.3

## СОСТОЯНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

*Н.И. Яблунчанский<sup>1</sup>, И.И. Зинкович<sup>2</sup>, И.А. Хрипаченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харьковський національний університет ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup> Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

### РЕЗЮМЕ

С использованием технологии спектрального анализа вариабельности сердечного ритма выполнен сопоставительный анализ состояния нейрогуморальной регуляции в первые 20 минут после введения экстремальных доз (6 мг/кг) изадрина у 11 выживших и 7 погибших кроликов. Показано, что для погибших характерна исходно более высокая мощность и более значимый ее рост в первые 5 минут после воздействия. Реакция со стороны парасимпатического домена у этих животных, напротив, характеризуется снижением его мощности. Вся регуляция у погибших животных как бы концентрируется в гуморальном звене. Состояние нейрогуморальной регуляции у выживших животных нормализуется в течение первых суток после воздействия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, изадрин, экстремальные воздействия

### ВВЕДЕНИЕ

С состоянием регуляции связывают понятия адаптации, резервов здоровья, способности противостоять болезням и шансы умереть [4, 14]. Внедрение во врачебную практику компьютерных технологий контроля регуляторных систем, основанных на спектральном анализе вариабельности сердечного ритма (СА ВСР), создало реальные предпосылки для их практических приложений в оценке устойчивости организма к действию экстремальных факторов различной природы [3, 5, 10, 11, 15]. Настоящее исследование решало задачу оценки состояния нейрогуморальной регуляции в остром периоде после экстремального воздействия.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты поставлены на 18 кроликах-самцах породы Шиншилла массой тела от 2,2 до 2,8 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. В качестве экстремального воздействия использовали нагрузку  $\beta$ -симпатомиметиком изадрином: однопроцентный раствор подкожно однократно в дозе 6 мг/кг массы тела. По результатам экспериментов погибло 7 животных. Смерть наступала в первые 12-27 минут после нагрузки изадрином. Использованная нагрузка критическими дозами изадрина – естественная модель разрешения чрезмерных влияний самой разной природы и потому удовлетворяет решению поставленной задачи.



Анализ ВСП проводили с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab-2000" на пятиминутных последовательностях RR-интервалов ЭКГ в соответствии с действующими требованиями [3, 5]. До и на разных этапах эксперимента оценивали общую мощность спектра ВСП ( $TP, мс^2$ ), как меру мощности нейрогуморальной регуляции в целом, а также мощности спектра в трех выделенных его подобластях (доменах), соответственно, очень низких ( $VLF, мс^2$ ) – от 0,0033 до 0,05 Гц, низких ( $LF, мс^2$ ) – от 0,05 до 0,15 Гц и высоких ( $HF, мс^2$ ) – от 0,15 до 0,5 Гц частот, отражающих, соответственно, гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния в общей регуляции, а также отношение мощностей низкочастотного и высокочастотного доменов, как показатель симпато-вагального баланса ( $LF/HF$ , безразм.) [6, 7, 13]. Статистическую обработку проводили при помощи лицензионного пакета прикладных программ Statistica 5.5 (Stat Soft Rus) [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После нагрузки изадрином изменения ЭКГ всех кроликов носили в целом одно-

типный характер, соответствующий известным эффектам  $\beta$ -симпатомиметиков, и проявлялись уже в первые минуты от начала эксперимента. У выживших животных изменения ЭКГ ограничивались нарушениями фазы реполяризации, ускорением предсердно-желудочковой, желудочковой проводимости и тахикардией. У погибших помимо этих, но более выраженных, изменений имелись косвенные признаки перегрузки малого круга кровообращения. Через три часа после введения изадрина параметры электрической активности в группе выживших кроликов соответствовали исходным.

Значения исходных спектральных показателей ВСП у животных выжившей и погибшей групп мало отличались (таблица 1). Статистически значимые различия имели место только для мощности очень низкочастотного домена ( $VLF$ ), отвечающего гуморальным системам регуляции [9, 12]. Если у выживших на него приходилось 23%, то у погибших – более 50% общей мощности спектра ВСП. У погибших также имело место смещение исходного симпато-вагального баланса ( $LF/HF$ ) в сторону симпатотонии.

Таблица 1

Исходные значения показателей ВСП кроликов ( $M \pm m$ )

Показатели	Погибшие (n=11)	Выжившие (n=7)
$TP, мс^2$	$389 \pm 173$	$492 \pm 165$
$VLF, мс^2$	$203 \pm 43^{(1)}$	$113 \pm 34$
$LF, мс^2$	$72 \pm 28$	$105 \pm 34$
$HF, мс^2$	$138 \pm 80$	$135 \pm 85$
$LF/HF$ , безразм.	1,7	1,2

Примечание. <sup>(1)</sup>-  $p < 0,05$  в показателях сравниваемых групп животных

Наиболее типичные различия в исходных спектральных характеристиках ВСП погибших и выживших кролей демонстрируются на рисунках. На рис. 1. представлена исходная спектрограмма одного из кролей, погибшего после введения изадрина. Уровень регуляции изначально у этого животного оказался низким:  $TP = 190 мс^2$ . Если сравнить данный случай с демонстрируемым на рис. 2, не трудно заметить, что мощность регуляции в нем оказывается почти в 4 раза ниже. Детерминанты регуляции в этом случае - гуморальная ( $VLF$ : около 3/4) и симпатическая ( $LF$ : 20% от  $TP$ ). Исходно вегетативная регуляция у животного напряжена, что следует из сравнительно высокого значения симпато-вагального баланса.

На исходной спектрограмме одного из выживших животных (рис. 2.) обращает на себя внимание достаточно организованная регуляция. Прежде всего, весьма высокая общая мощность регуляции ( $TP$ ). При этом на гуморальное звено ( $VLF$ ) приходится

лишь 1/4 ее мощности. В вегетативном звене мощность парасимпатического домена даже больше симпатического и отношение  $LF/HF$  оказывается меньше 1,0.

Полученные результаты находятся в соответствии с данными [4, 8], которые также показали, что низкая мощность спектра с нарушениями его структуры – один из серьезнейших предикторов сниженной устойчивости биосистем к действию экстремальных факторов, стрессу и другим катастрофическим состояниям, сопровождающимся гиперкатехоламинемией.

Погибшие и выжившие животные значительно различались по выраженности изменений спектральных характеристик ВСП в ответ на нагрузку изадрином. Общей реакцией на введение изадрина была метрономизация сердечного ритма с увеличением общей мощности спектра ВСП за счет образующих ее доменов у всех животных, независимо, выжили они, или нет.

Динамика общей мощности спектра ВСП

существенно отличалась в сравниваемых группах животных (рис. 3). Для погибших характерны резкие, значительные, статистически достоверные колебания показателя. Выжив-

ших кроликов отличает более плавная динамика с выходом на исходные значения к 20 минуте эксперимента.

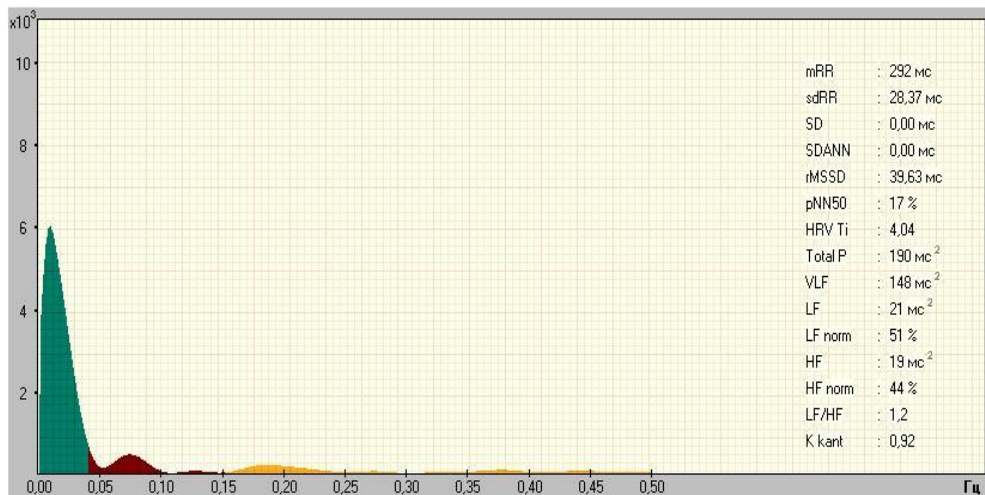


Рис. 1. Наиболее типичная исходная спектрограмма для погибших кроликов. Объяснения в тексте

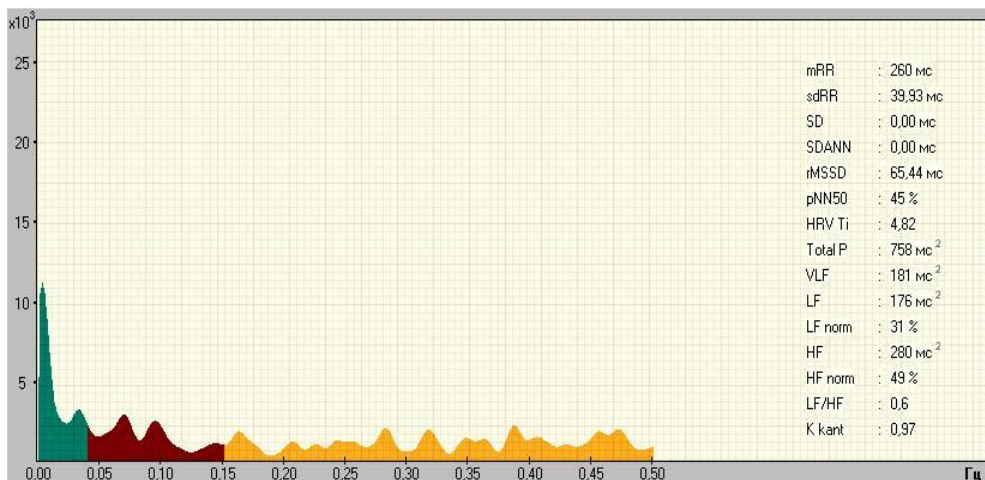


Рис. 2. Наиболее типичная исходная спектрограмма для выживших кроликов. Объяснения в тексте

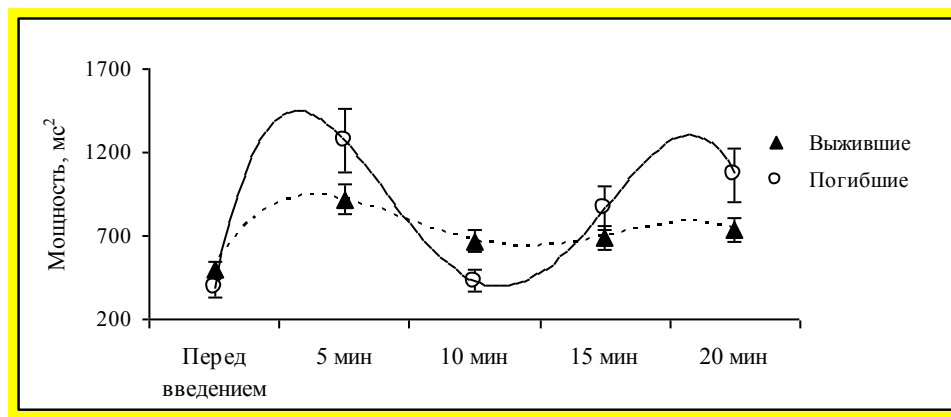


Рис. 3. Динамика общей мощности спектра ВСР (TP, мс<sup>2</sup>) после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

Изадрин-индуцированные изменения мощности очень низкочастотного домена (VLF) соответствовали динамике TP (рис. 4). Особенностью реакции данного домена у погиб-

ших кроликов был значимый рост его мощности в первые 5 минут опыта: показатель превышал исходные значения почти в 4 раза.

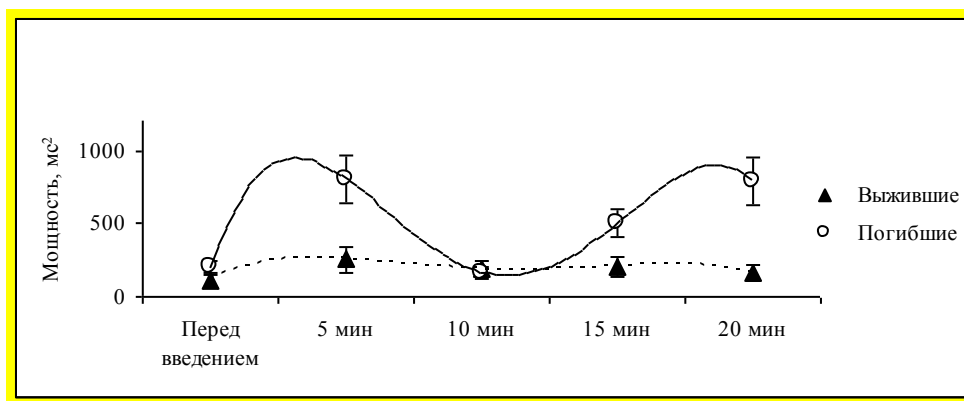


Рис. 4. Динамика мощности очень низкочастотного домена (VLF, мс<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадринем кроликов сравниваемых групп

В отличие от гуморального, вклад вегетативных составляющих, симпатического и парасимпатического доменов, в общую спектральную мощность ВСП очень незначителен. Динамика мощности низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) доменов после введения изадрина у животных сравниваемых групп представлена на рис. 5 и 6. Примечательно, что в первые 15 минут эксперимента вклад

низкочастотного диапазона спектральной мощности, характеризующего преимущественно симпатические влияния на сердце [1, 16], у животных сравниваемых групп практически одинаков, но к 20 минуте у выживших его мощность нормализуется, а у погибших многократно увеличивается, сигнализируя, возможно, о скорой гибели кролика (рис. 5).

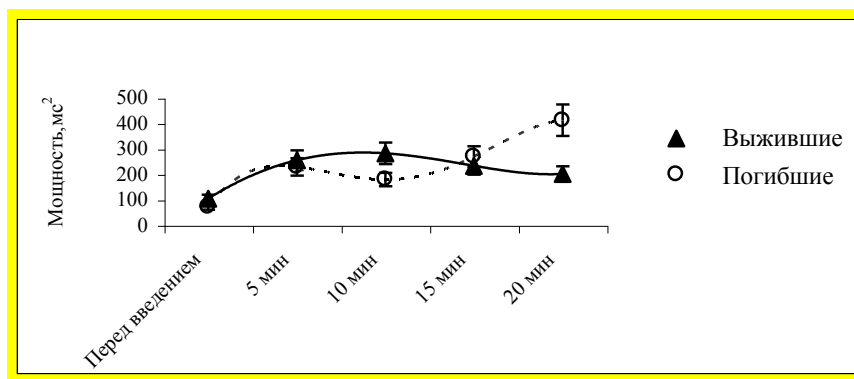


Рис. 5. Динамика мощности низкочастотного домена (LF, мс<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадринем кроликов сравниваемых групп

Вклад парасимпатического звена вегетативной регуляции (высокочастотный домен - HF) в общую спектральную мощность ВСП и его динамика также существенно отличается (рис. 6). После нагрузки изадринем у выживших наблюдается постоянный рост мощности данного домена. К 20 минуте опыта его величина удваивается в сравнении с исходными значениями. В группе погибших животных

вклад низкочастотного домена в общую мощность регуляции после подъема в первые 5 минут снижается. В дальнейшем периоде наблюдения, вплоть до наступления смерти животных, значения его мощности остаются на этом уровне.

Реакцию животных, погибших после введения изадрина, отличает более сильное увеличение мощности домена, связанного с гумо-

ральной регуляцией. Мощности доменов, отражающих вегетативную регуляцию, ее симпатическое и, особенно, парасимпатическое звенья, напротив, имеют тенденцию к снижению. Степень падения мощности этих доменов

в отдельных случаях оказывается настолько сильной, что по своей величине они становятся равными так называемому «белому шуму», отражая как бы «вырождение регуляции» [3].

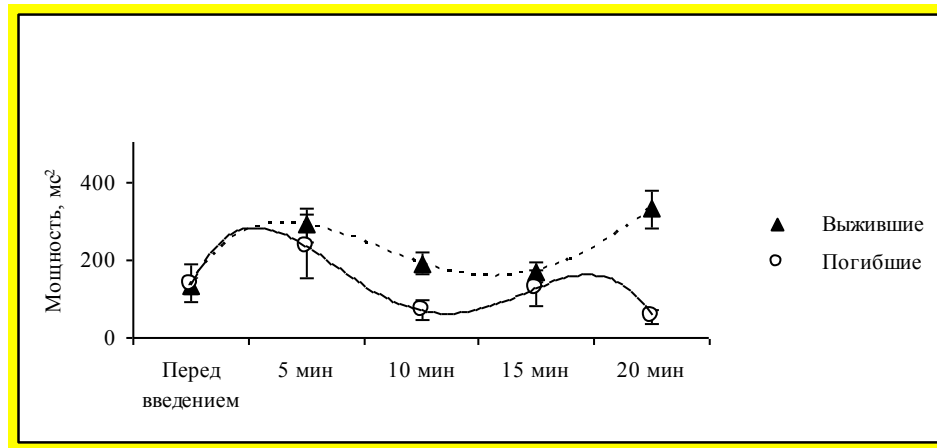


Рис. 6. Динамика мощности высокочастотного домена (HF, м<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

Выявленные особенности соответствуют наблюдениям из клинической практики. Известно, что факторами высокого риска смерти даже при внешне благополучном самочувствии человека и отсутствии клинически значимых нарушений в различных системах считают драматически низкую вариабельность сердечного ритма со смещением спектральных доменов в сторону гуморального и симпатического звеньев регуляции при критическом падении мощности домена, соответствующего парасимпатическому звену [3, 9, 14, 15].

Таким образом, результаты показывают исключительно важное значение состояния регуляторных систем в устойчивости животных к действию экстремальных факторов. При малых отличиях в исходных значениях спектральных характеристик ВСП у выживших и погибших животных, для погибших характерна более высокая относительная мощность VLF диапазона. Реакции на воздействие изадрином со стороны регуляторных систем у всех

животных качественно оказываются одинаковыми и состоят в повышении общей мощности регуляции за счет всех образующих ее доменов. Характер и степень изменений мощностей в доменах, соответствующих симпатическому и парасимпатическому звеньям вегетативной регуляции, у животных сравниваемых групп оказываются различными. Уже с 5 минуты после введения изадрина для погибших кроликов характерен рост мощности гуморального домена регуляции. Реакция на введение изадрина со стороны парасимпатического домена у этих животных, напротив, характеризуется снижением его мощности. В части случаев она «вырождается», создавая ложное впечатление о нормализации симпато-вагального баланса. Вся регуляция у этих животных как бы концентрируется в гуморальном звене. Регуляция у выживших животных по данным спектрального анализа ВСП нормализуется в течение первых суток после воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ільїн В.М. // Фізіол. журн. 1999. Т. 45. № 5. С. 38-48.
2. Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека / Под ред. В.Н.Казакова. Донецк. 2000. 84 с.
3. Яблчанский Н.И., Мартиненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков. Основа. 2000. 88 с.
4. Goraya T.Y., Jacobsen S.J., Belau P.G. et al. // Mayo. Clin. Proc. 2000. Vol. 75. № 7. P. 681-687.
5. 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. Vol. 17. P. 354-381.
6. Kashiwagi K., Tsumura T., Ishii H., et al. // J. Glaucoma. 2000. Vol. 9. № 3. P.239-246.
7. Kawamoto M., Kaneko K., Hardian, Yuge O. // Am. J. Physiol. 1996. Vol. 271. № 2. Pt 2. P. H410-H416.

8. Kazuma N., Tataru K., Murata M. // *Pediatr. Cardiol.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 403-406.
9. Kucera J.P., Heuschkel M.O., Renaud P., et al. // *Circ. Res.* 2000. Vol. 86. № 11. P. 1140-1145.
10. Newman W.H., Castresana M.R., Webb J.G. et al // *Crit Care Med.* 2000. Vol. 28. № 11. P. 3593-3598.
11. Opthof T., Coronel R., Rademaker H.M. et al. // *Circulation.* 2000. Vol. 101. № 25. P. 2975-2980
12. Tabata M., Takeshima T., Burioka N. et al. // *Headache.* 2000. Vol. 40. № 6. P. 457-463.
13. Tanaka H., Borres M., Thulesius O. et al. // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 137. № 1. P. 63-67.
14. Tedesco C., Reigle J., Bergin J. // *J. Cardiovasc. Nurs.* 2000. Vol. 14. № 4. P. 38-56.
15. Windhagen-Mahnert B., Kadish A.H. // *Cardiol. Clin.* 2000. Vol. 18. № 2. P. 243-263.
16. Yuasa T., Takata S., Maruyama M. et al. // *Hypertens. Res.* 2000. Vol. 23. № 3. P. 213-218.

## **СТАН НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТВАРИН ПРИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ВПЛИВАХ**

*М.І. Яблучанський<sup>1</sup>, І.І. Зінкович<sup>2</sup>, І.А. Хрипаченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup>Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

---

### **РЕФЕРАТ**

Порівняльний аналіз стану нейрогуморальної регуляції виконано з використанням технології спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму за перші 20 хвилин після введення екстремальних доз (6 мг/кг) ізадрину у 11 кроликів, що вижили, та 7 кроликів, що загинули. Показано, що для тварин, що загинули, характерна початково більш висока потужність і більш значне її зростання в перші 5 хвилин після впливу. Реакція з боку парасимпатичного домену у цих кроликів, навпаки, характеризується зниженням його потужності. Уся регуляція у тварин, що загинули, як би концентрується в гуморальній ланці. Стан нейрогуморальної регуляції у кроликів, що вижили, нормалізується протягом першої доби після впливу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, ізадрин, екстремальні впливи

## **NEURO-HUMORAL REGULATION OF ANIMALS UNDER EXTREME INFLUENCES**

*N.I. Yabluchansky<sup>1</sup>, I.I. Zinkovych<sup>2</sup>, I.A. Khripachenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

<sup>2</sup>Donetsk State Medical University named by M. Gorkiy

---

### **SUMMARY**

Comparative analysis of neuro-humoral regulation in the first 20 minutes after isoproterenol injection in extreme doses (6 mg/kg) was done in 2 groups of animals: 11 surviving rabbits and 7 – dead ones. It was shown, that the basic higher total power level of regulation and its more significant rise during the first 5 minutes after isoproterenol injection are typical for dead animals. Opposite, parasympathetic domain reactions of these animals are characterized by decrease of power. Regulation of dead animals is concentrated in humoral domain. Neuro-humoral regulation of surviving animals is normalized to the end of first experiment day.

**KEY WORDS:** heart rate variability, extreme isoproterenol influences

*УДК 616.12-008.33.1.1:612.003*

## **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ – ИНСТРУМЕНТ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ**

*А.С. Исаева, Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

---

### **РЕЗЮМЕ**

В статье описаны исторические и социальные аспекты возникновения и применения шкал «качества жизни». Приведены требования к опросникам качества жизни и правила их использования в практической

медицине, в частности в кардиологии, перечислены наиболее широко применимые на данном этапе шкалы. Использование подобных опросников позволяет объективизировать данные о состоянии здоровья пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** качество жизни, шкалы оценки «качества жизни»

В последние годы все чаще практикующему врачу приходится сталкиваться с понятием «качества жизни». С одной стороны, огромное количество рекламных проспектов призывают нас выбрать тот или иной метод лечения, так как он повышает или улучшает качество жизни пациента, с другой, до сих пор мы мало знакомы с таким инструментом оценки эффектов лечения и, вообще, вмешательства в жизнь пациента, как «качество жизни».

В наиболее общих чертах «качество жизни» можно охарактеризовать, как способность каждого индивидуума полноценно функционировать в обществе соответственно со своим социальным положением и возможность получать удовольствие от жизни [1,2]. «Качество жизни» является многокомпонентным понятием и включает в себя медицинские, психологические, социальные, экономические, экологические и другие характеристики. Медицинские аспекты «качества жизни» характеризуют влияние заболевания и лечения (как медикаментозного, так и немедикаментозного) на функциональные способности пациента и его повседневную жизнь [3].

Следует отметить, что до 1975 года понятие «качество жизни» в медицинской литературе не встречалось. Необходимость введения этого инструмента в современную практическую медицину обусловили медицинские и общесоциальные явления. Социальной предпосылкой для создания методов оценки «качества жизни» явилось правило современного общества во всех сферах жизни руководствоваться принципом сохранения прав человека [4]. Для отражения этого подхода к отношениям врач – пациент можно обратиться к Женевской Декларации. Международная Медицинская Ассоциация основным правилом для врача выбрала – «здоровье моего пациента – моя основная задача», Международный Кодекс Медицинской Этики – «назначая лечение, которое может негативно повлиять на физическое и психологическое состояние пациента, врач обязан действовать исключительно в интересах последнего».

Вторым важным фактором, способствовавшим принятию «качества жизни» как медицинского инструмента, явился прогресс самой медицины. Появление новых методов лечения, прежде всего соматических и онколо-

гических заболеваний, привело как к увеличению продолжительности жизни, так и изменило саму жизнь пациентов, подчиняя ее требованиям терапии. В таких условиях зачастую, не смотря на улучшение физического состояния, лечение приводит к нарушению психологического и социального компонентов здоровья. Для того, чтобы описать последний, но не менее важный фактор, обуславливающий необходимость использования оценки «качества жизни» в деятельности современного врача следует обратиться к древнему принципу медицины, который постулирует, что врач должен провести больного через болезнь. Для его осуществления в современных условиях используют шкалы «качества жизни», позволяющие оценить отношение больного к болезни и способность жить со своим заболеванием, сохраняя социальную значимость и психологический комфорт.

Для оценки «качества жизни» используют специальные опросники [5].

Построение опросника основывается на трех основных моментах:

- а) функциональные способности пациента;
- б) принятие пациентом своего состояния;
- в) восприятие пациентом заболевания [2,6].

*Функциональная способность* – возможность пациента осуществлять социальную, психологическую и эмоциональную функции с созданием экономической обеспеченности в повседневной жизни.

*Принятие своего состояния* - отношение пациента к своей болезни и компонентам функциональных способностей.

*Проявления заболевания* – самооценка пациентом заболевания, его течения, проявлений, осложнений, изменений в процессе лечения. Так как, получается, «качество жизни» основывается на его самооценке пациентом, использование подхода позволяет врачу объективизировать состояние пациента и получить необходимые критерии выбора и контроля проводимого лечения.

ВОЗ предложены следующие критерии оценки качества жизни [6]:

1. Психологические – положительные эмоции, мышление, способность к концентрации внимания, самооценка, внешний вид, отрицательные эмоции.
2. Окружение – общее благополучие, без-

опасность, быт, доступность медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения, повышения своей профессиональной квалификации.

3. Духовность – религия, личные взгляды и убеждения.
4. Уровень самостоятельности – повседневная активность, трудоспособность, зависимость от лечения.
5. Социальная жизнь – межличностные отношения, социальная ценность, сексуальная активность.
6. Физическое состояние – сила, энергия, утомляемость, боль, дискомфорт, сон, отдых.

Для определения «качества жизни» используются различные методики [6,7]. Первой официальной методикой явилась шкала ВОЗ. В шкале ВОЗ по баллу, получаемому при анализе данных опросника, присваивается определенная характеристика уровня жизни. В шкале существует 6 возможных градаций:

- 0 – состояние нормальное, полноценная активность;
- 1 – симптомы заболевания присутствуют, активность снижена, пациент может находиться дома;
- 2 – выраженные симптомы заболевания, нетрудоспособен, менее 50% времени проводит в постели;
- 3 – тяжелое состояние, более 50% времени проводит в постели;
- 4 – состояние очень тяжелое, 100% и более времени в постели;
- 5 – смерть.

Шкала, как видно, наиболее общая и не оценивает функциональной активности пациента и принятия им своего состояния, причин, которые привели к такому состоянию. Эта шкала стала прообразом современных методик. Существуют неспецифические, позволяющие оценить качество жизни вне зависимости от нозологии, и специфические, направленные на оценку качества жизни пациента с конкретными нозологическими формами, методики.

Примерами неспецифических методик являются:

“Sickness Impact Profile (SIP)” – профиль влияния заболевания;

“General Well-Being Questionnaire” – опросник оценки общего благополучия;

“Quality of Life Index” – индекс качества жизни и др.

К наиболее часто используемым специфиче-

ским методам относятся Минесотский опросник – «жизнь с сердечной недостаточностью», опросник «качество жизни пациентов с аритмией», “Psoriasis Disability Index” – псориазический индекс, “Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)” – опросник для больных бронхиальной астмой, и т.д.

При всем разнообразии неспецифических и специфических методик они могут быть разделены на две большие подгруппы – стандартизованные и не стандартизированные. В практических целях допускаются только стандартизированные. Другие используются для решения локальных научных задач, и их использование в более широких целях предполагает стандартизацию.

Признанным медицинским лидером в разработке опросников и их культурной адаптации к этническим, языковым и экономическим социальным группам является существующий с 1995 года во Франции институт MAPI. Одной из основных функций института является координация работ по разработке опросников, потому что даже адаптированные при одной и той же нозологии и методе лечения в различных этнических группах дают неодинаковые результаты. Так, при оценке «качества жизни» у пациентов с нарушениями сердечного ритма» у российских жителей по сравнению с американскими более высокие данные физической выносливости, а эмоциональная и психологическая компоненты, не отличаются [8].

Пригодность той или иной методики для оценки «качества жизни определяется по трем основным критериям: валидность, воспроизводимость и чувствительность.

*Валидность* – отражает способность опросника “измерять” показатели качества жизни. Метода, являющегося “золотым стандартом”, с которым можно было бы сравнить результаты опроса, не существует. Валидность на сегодня оценивается путем определения коэффициентов корреляции показателей опросника с другими показателями состояния больного.

*Воспроизводимость* оценивается по повторяемости результатов при повторных исследованиях у больных, которым не производилось радикальных вмешательств или интенсивного медикаментозного лечения.

*Чувствительность* определяется достоверностью изменений показателей, составляющих параметры качества жизни, в процессе лечения или в результате операции, даже при небольшой выраженности этих изменений

Приведем два удобные в практической ра-

боте врача опросника. Опросники заполняются пациентом, или, если он испытывает затруднения, с помощью медицинского персонала. Оценка опросников осуществляется врачом.

Первый - quality of life index (индекс качества жизни) является общим и может быть использован в работе с любым пациентом (табл.1).

Таблица 1

<b>Индекс качества жизни</b>	
<b>Вопросы</b>	<b>Балл, присвоенный за положительный ответ на вопрос</b>
<b>1. Активность</b>	
<i>В течение последней недели пациент:</i>	
- все время (или почти все время) работал или учился на своем обычном месте, а также участвовал в общественной жизни	2
- работал или учился на обычном месте или занимался домашним хозяйством или общественной работой, но при этом увеличилась потребность в посторонней помощи или произошло существенное уменьшение часов работы, или не был в состоянии работать, учиться или вести привычный образ жизни	1
- был или находится на больничном листе	0
<b>2. Самообслуживание</b>	
<i>В течение последней недели пациент:</i>	
- самостоятельно принимал душ, мылся, ходил в туалет и одевался, пользовался общественным транспортом или самостоятельно водил машину	2
- или выполнял все это при использовании транспортных средств, но при этом был способен выдерживать легкие нагрузки	1
- вообще не мог обслуживать себя, не выдерживать легкие нагрузки или вообще не покидал свой дом или находился в больнице	0
<b>3. Восприятие своего здоровья</b>	
<i>В течение последней недели пациент:</i>	
- производил впечатление человека, который чувствует себя хорошо или говорил о своем хорошем самочувствии	2
- имел пониженную энергичность и чувствовал себя хорошо только иногда	1
- чувствовал себя очень больным или просто плохо; ощущал слабость и изнеможение большую часть времени или находился в бессознательном положении	0
<b>4. Поддержка</b>	
<i>В течение последней недели пациент:</i>	
- имел хорошие взаимоотношения с окружающими людьми и получал сильную поддержку со стороны хотя бы одного из членов семьи или друзей	2
- получал или принимал поддержку со стороны семьи и друзей, которая была ограниченной, или состояние пациента не позволяло оказывать ему поддержку в полном объеме	1
- редко получал поддержку со стороны семьи и друзей или получал ее только в случаях крайней необходимости	0
<b>5. Перспективы состояния здоровья</b>	
<i>В течение последней недели пациент:</i>	
- обычно положительно оценивал перспективы, характер и степень контроля над личными обстоятельствами	2
- иногда испытывал неудовольствие в связи с неполным контролем над личными обстоятельствами или имел периоды явной тревоги или депрессии	1
- испытывал явное замешательство или страх, или постоянно ощущал тревогу и депрессию, или находился в бессознательном состоянии	0

Второй – Миннесотский опросник качества жизни больных с сердечной недостаточностью, относится к специфичным методам оценки «качества жизни» (табл. 2).

Мы его выбрали в связи с исключительно широкой распространенностью сердечной недостаточности.

Опросник предназначен для оценки той степени, в которой сердечная недостаточность ограничивала Ваши возможности в этом месяце. Представленные ниже вопросы отражают

различные варианты влияния сердечной недостаточности на жизнь страдающих ею больных. Если Вы уверены, что данного симптома у Вас нет или он не оказывал существенного влияния на Вашу жизнь в этом месяце, отметьте знак “0” (Нет). Если же указанный симптом имеется и мешает Вам жить так, как Вы бы хотели, обведите цифры от 1 до 5 в соответствии с тяжестью симптома по возрастающей.

Опросники «качества жизни» предполагают их динамическое использование в контроле за



здоров'ям пацієнта, в том числі на етапах лічення. Якість життя разом з збільшенням її тривалості сьогодні є єдиним критерієм ефективності медичних втручань. Робота з опитувальником дозволяє

лікарям створити емоційно більш теплі і довірливі стосунки з пацієнтом, зміцнити віру пацієнта в необхідність і результативність лічення, виробити у нього позитивну мотивацію на лікування.

Таблиця 2

**Міннесотський опитувальник якості життя хворих з серцевою недостатністю**

Вопросы	Градация баллов					
	0	1	2	3	4	5
Хроническая сердечная недостаточность не давала Вам существовать в этом месяце так, как Вы хотите, из-за:						
1. Отечности стоп, голеней и т.д.?						
2. Необходимости отдыхать сидя или лежа в течение дня?						
3. Трудностей при ходьбе или при подъеме по лестнице?						
4. Ограничений при работе по дому или на дачном участке?						
5. Невозможности дальних поездок?						
6. Нарушения полноценного сна в ночное время?						

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Williams G.H. // Amer. J. Med. 1987. Vol. 82. P. 99-105.
2. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA et.al.// Arch Intern Med. 1997 Mar 24. Vol.157. № 6. P. 638-648.
3. Grimby A, Svanborg A.// Aging (Milano). 1997. Oct. Vol. 9. № 5. P. 356-364.
4. Koch T.// Soc Sci Med. 2001. Feb. Vol. 52. № 3. P. 453-465.
5. Elison J.//Soc.Indicators. 1974. №1. P. 59-71.
6. Жулкевич І.В., Сміяв С.І., Гаврилюк М.С., і др. // Вісник наукових досліджень. 2000. № 3.
7. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. и др. // Сердечная недостаточность. 2000 Т. 1 №. 2.
8. Чирейкин Л.В., Варшавский С.Ю., Бузова Н.Н. и др. // Вестник аритмологии. 2001.

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ – ІНСТРУМЕНТ В ОЦІНЦІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я І КОНТРОЛЮ ЛІКУВАННЯ**

*А.С. Ісаєва, Н.І. Яблучанський*  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

**РЕЗЮМЕ**

У статті описані історичні і соціальні аспекти виникнення і застосування шкал «якості життя». Приведено вимоги опитувальників до якості життя і їх правила використання в практичній медицині, зокрема в кардіології, перераховані найбільш широко застосовані на даному етапі шкали. Використання подібних опитувальників дозволяє об'єктивізувати дані про стан здоров'я пацієнта.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** якість життя, шкали оцінки «якості життя»

**QUALITY OF LIFE IS A TOOL IN ASSESSING OF HEALTH STATUS AND CONTROLLING OF THE THERAPY**

*A.S. Isaeva, N.I. Yabluchansky*  
V.N. Karazin Kharkiv National University

**SUMMARY**

There is a description of historical and social aspects of using "Quality of life" tests. In the article rules of application "Quality of life" in practical medicine are summarized, in particular, in cardiology, the examples of tests are included. Using of "Quality of life" allows to make unbiased data of patients health status.

**KEY WORDS:** quality of life, "quality of life" scales

УДК: 615.22:612.16

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ TNF- $\alpha$ И sTNFR У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Ли Ин

Отделение кардиологии клинической больницы при медицинском институте Университета Бэйхуа, Китай

### РЕЗЮМЕ

Исследованы изменения уровня TNF- $\alpha$  и sTNFR в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) на фоне терапии. Обследовано 64 пациента с СН II-IV ФК в соответствии с NYHA функциональной классификацией. Пациенты с СН III-IV ФК разделены на 2 группы: с сердечной кахексией (СК) и без СК. Контрольная группа - 16 практически здоровых лиц. До и после лечения определялись уровень TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> в сыворотке крови методом ELISA. Результаты измерений позволяют использовать полученные данные как критерий при постановке диагноза СН и оценке эффективности ее лечения. Степень увеличения концентрации изученных факторов в сыворотке крови позволяет оценить степень выраженности СН, что дает право на использование антагонистов TNF- $\alpha$  в ее терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фактор некроза опухоли альфа, рецепторы фактора некроза опухоли, хроническая сердечная недостаточность

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из самых важных проблем в клинике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является исходом у большинства больных с различными по этиологии заболеваниями этой системы. К тому же, у большинства больных СН часто сопровождается сердечной кахексией (СК). В настоящее время в связи с научным прогрессом, исследование патогенеза ССЗ развивается до молекулярной уровня. На сегодня установлено, что в возникновении и развитии СН участвуют многие факторы, такие как иммунная система и нейрогуморальная регуляция, в том числе TNF- $\alpha$  и TNFR и др. Исследование, изучающее роль иммунологических факторов, открывает новую сторону СН для того, чтобы уточнить механизм ее возникновения и развития. Было показано [1-4], что высокая концентрация TNF- $\alpha$  тесно взаимосвязана с развитием дисфункции левого желудочка, кардиомиопатии, отека легких. По данным других авторов, повышение уровня TNF- $\alpha$  при СН тесно коррелировало с тяжестью заболевания [5] и развитием СК [6, 7]. Существуют мнения исследователей [8, 9] относительно связи изменения концентрации крови TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> с функциональным классом СН и СК.

Путем сопоставления концентрации уровня TNF- $\alpha$  и его растворимых рецепторов (sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub>) в сыворотке до и после лечения у пациентов с СН мы надеемся получить значимые показатели для уточнения диагноза и

оценки прогноза СН, и найти новые подходы к ее терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 64 пациента с СН II-IV ФК в соответствии с функциональной классификацией NYHA и EF  $\leq$  44% , длительность заболевания составила > 2 лет. Из них 16 пациентов с СН II ФК, 24 пациента с СН III ФК и 24 пациента с СН IV ФК. Мужчин - 37, женщин - 27. Средний возраст составил 60.4 $\pm$ 11.9 лет. Структура этиологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 44 пациентов, ревматический порок сердца - у 9, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - у 9, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - у 1, повышение давления в легочной артерии - у 1. На момент исследования пациентов все хронические заболевания находились в состоянии ремиссии. В исследование включались пациенты не ранее, чем через полгода после острого инфаркта миокарда (ОИМ). При сравнении между группами с разными ФК СН не было значительного различия по возрасту, полу и этиологии. Выявление у пациента СК проводили при помощи адипометрии. Больные с СН III-IV ФК были разделены на две группы: с СК (n=12) и без СК (n=36). Группу контроля составили 16 практически здоровых лиц того же возраста.

Забор образца крови до лечения производили из локтевой вены утром натощак в состоянии покоя на второй день пребывания пациента в стационаре по рекомендациям [10]. К крови добавляли 2% ЭДТА и центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку

делили на 3 части и хранили в морозильной камере при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Через 3 недели терапии производили повторный забор образцов крови по вышеуказанной методике. После окончания лечения последнего пациента в лаборатории с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) [11] во всех замороженных образцах определяли TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub>. Результаты обработаны методами вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении уровня TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> в сыворотке до лечения, представленных в таблице 1, наблюдалось постепенное повышение уровня TNF- $\alpha$  с повышением ФК СН. В сравнении с группой контроля, уровень TNF- $\alpha$  у группы пациентов с СН был значительно выше ( $P < 0.01$ ). Уровень TNF- $\alpha$  у группы с СН III-IV ФК также был значительно выше, чем у пациентов с СН II ФК ( $P < 0.01$ ), тогда как в сравнении с группой пациентов с СН IV ФК уровень TNF- $\alpha$  у группы с СН III

ФК значительно не изменялся ( $P > 0.05$ ). В полученных результатах измерения концентрации sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> наблюдалась подобная тенденция: их уровень возрастал с увеличением ФК СН. Уровень TNF- $\alpha$  прямо коррелирует с уровнями sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> во всех группах пациентов ( $r_{\alpha}$  и  $r_1 = 0.86$ ,  $P < 0.01$ ;  $r_{\alpha}$  и  $r_2 = 0.81$ ,  $P < 0.01$ ;  $r_{R1}$  и  $r_{R2} = 0.83$ ,  $P < 0.01$ ).

Результаты сравнения уровня TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> до и после лечения, представленные в таблице 2, показали, что у группы с СН III-IV ФК концентрация как TNF- $\alpha$ , так и sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> после лечения в сыворотке значительно снизилась ( $P < 0.01$ ).

При сравнении уровня TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> в сыворотке крови в группах пациентов с СК и без СК выявлено, что до лечения концентрация TNF- $\alpha$  и sTNFR<sub>2</sub> у больных с СК была значительно выше, чем у больных без СК ( $P < 0.01$ ). При этом концентрация sTNFR<sub>1</sub> значительно не отличалась ( $P > 0.05$ ). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 1  
Показатели уровня TNF- $\alpha$  и sTNFR у больных разными функциональными классами СН до лечения. (pg/ml,  $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа контроля n=16	СН II ФК n=16	СН III ФК n=25	СН IV ФК n=23
TNF- $\alpha$	5.32 $\pm$ 5.33	10.20 $\pm$ 5.33	36.56 $\pm$ 8.34	38.60 $\pm$ 10.18
sTNFR <sub>1</sub>	439 $\pm$ 86	757 $\pm$ 120	1868 $\pm$ 251	1934 $\pm$ 432
sTNFR <sub>2</sub>	358.5 $\pm$ 38	693.7 $\pm$ 188	1256.3 $\pm$ 197	1317.6 $\pm$ 266

Таблица 2  
Показатели уровня TNF- $\alpha$  и sTNFR у больных с СН до и после лечения у пациентов с СН III-IV ФК (pg/ml,  $M \pm \sigma$ )

Показатель	До лечения	После лечения	P
TNF- $\alpha$	38.08 $\pm$ 7.15	19.28 $\pm$ 6.08	< 0.01
sTNFR <sub>1</sub>	1941.6 $\pm$ 409	1534.7 $\pm$ 326	< 0.01
sTNFR <sub>2</sub>	1347 $\pm$ 206	1170 $\pm$ 212	< 0.01

Таблица 3  
Показатели уровня TNF- $\alpha$  и sTNFR в группах пациентов с СК и без СК до лечения (pg/ml,  $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа с СК	Группа без СК	P
TNF- $\alpha$	7.28 $\pm$ 8.15	34.29 $\pm$ 7.16	< 0.01
sTNFR <sub>1</sub>	2031.3 $\pm$ 532	1815.5 $\pm$ 373	> 0.05
sTNFR <sub>2</sub>	1514 $\pm$ 236.6	1208 $\pm$ 1767	< 0.01

## ВЫВОДЫ

1. С повышением функционального класса СН уровень TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> и sTNFR<sub>2</sub> в сыворотке крови также повышается, в то время как на фоне улучшения ее течения под действием лекарственной терапии он достоверно снижается, что позволяет использо-

вать его в качестве показателя степени тяжести течения СН и эффективности ее терапии.

2. Уровень TNF- $\alpha$  и sTNFR<sub>2</sub> у пациентов с СК значительно выше, чем без нее, а уровень sTNFR<sub>1</sub> существенно не отличается. Изменение уровня TNF- $\alpha$  и sTNFR<sub>2</sub> имеет большее значение для оценки прогрессиру-

ния и прогноза при СН, а уровень sTNFR<sub>1</sub> может служить только в качестве показателя контроля ее прогрессирования.

3. Возникает необходимость дальнейшего более глубокого изучения причастности

TNF- $\alpha$  и sTNFR к развитию и прогрессированию СН, а также рассмотрению антагонистов TNF- $\alpha$  как дополнительной линии в терапии пациентов с этим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Suffredini A.F., Fromm R.E., et.al. // N Engl J Med. 1989. Vol. 321. P. 280-287.
2. Hegewisch S, Weh H.J., et.al. // Lancet. 1990. Vol. 2. P. 294-295.
3. Millar A.B., Singer M., et.al. // Lancet. 1989. Vol. 2. P. 712-713.
4. Yokoyama T. et.al. // J Clin Invest. 1993. Vol. 92. P. 2303-2312.
5. Чжан Гуанчжэн и др. // Китайская кардиология. 1998. Т. 3ю № 3. С. 185-187.
6. Mc Murray J., Abdullah I., Dargie H.J., et.al. // Br Heart J. 1991 Nov. Vol. 66. № 5. P. 356-358.
7. Torre Amione G. et.al. // Circulation. 1996 Feb 15. Vol. 93. № 4. P. 704-711.
8. Levine B. et.al. // N Engl J Med. 1990. Vol. 323. P. 236-241.
9. Ferrari R., Bachetti T., et.al. // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 1479-1486.
10. Чжу Сюнь. Техника определения клеточного фактора, Издательство "Chang chun". 1994. 592 с.
11. Ян Синьго, Ши Сяньонь, Современная диагностика и терапия сердечной недостаточности. Первое издание, Народное военно-медицинское издательство. 1997. С. 65-77.

## ЗМІНИ РІВНЕЙ TNF- $\alpha$ ТА sTNFR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ

*Li In*

Відділення кардіології клінічної лікарні медичного інституту Університета Бейхуа, Китай

### РЕЗЮМЕ

Досліджені зміни рівня TNF- $\alpha$  та sTNFR у сировотці крові пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (СН). Обстежено 64 пацієнта з с СН II-IV ФК за класифікацією NYHA. Пацієнти з СН III-IV ФК були поділені на 2 групи: тих, що мали, та тих, що не мали, серцевої кахексії. Контрольна група складалась з 16 осіб. До та після лікування всім досліджували рівень TNF- $\alpha$ , sTNFR<sub>1</sub> та sTNFR<sub>2</sub> за методом ELISA. Результати дослідження дозволяють використати отримані результати, як критерій для уточнення діагнозу та для оцінки ефективності лікування. Ступінь збільшення концентрації вивчених факторів дозволяє оцінити СН та використовувати антагоністи TNF- $\alpha$  в її терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фактор некрозу пухлини альфа, рецептори до фактору некрозу пухлини, хронічна серцева недостатність

## CHANGE OF LEVELS TNF- $\alpha$ AND sTNFR FOR THE PATIENTS WITH A CHRONIC HEART FAILURE ON A BACKGROUND OF THERAPY

*Lie In*

Adjoining of Cardiology at Clinical Hospital At Medical Institute of University Beihua University, China

### SUMMARY

The changes of a level TNF- $\alpha$  and sTNFR in serum of blood for the patients with a chronic heart failure (CH) on a background of therapy are researched. 64 patients with CH II-IV FC are inspected according to NYHA by functional classification. The patients with CH III-IV FC are divided into 2 groups: with a cardiac cachexia (CC) and without CC. Control group - 16 practically healthy people. Before treatment a level of sTNFR<sub>1</sub> and sTNFR<sub>2</sub> in serum of blood is defined by ELISA method. The observed data allow to utilize the obtained data as a criterion at production of the diagnosis CH and evaluation of efficacy of the treatment. The degree of augmentation of concentration of the investigated factors in serum of blood allows to estimate a degree of manifestation CH, that would entitle the usage of antagonists in the therapy.

**KEY WORDS:** the factor of a necrosis of a tumor alpha, receptors of the factor of a necrosis of a tumor, chronic heart failure

УДК 616-056.3+575

## ВОПРОСЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.П. Белозоров

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины

### РЕЗЮМЕ

Дана характеристика иммунопатологических особенностей атопического дерматита, результатами собственных исследований показано, что наряду с высоким уровнем IgE для заболевания характерно повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, свидетельствующее о повышении антигенной нагрузки вследствие усиления действия экзогенных и эндогенных антигенов, одним из важных источников которых являются обсеменяющие кожу микроорганизмы. Анализируются литературные данные о генетике атопического дерматита и локализации генов, связанных с этим заболеванием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, циркулирующие иммунные комплексы, генетика.

Атопический дерматит - хроническое воспалительное заболевание кожи, проявляющееся кожным зудом и лихенификацией, характеризующееся ранним развитием, хронически рецидивирующим течением и семейной предрасположенностью. У 80% больных атопическим дерматитом обнаруживается значительное повышение суммарного IgE, специфических IgE и выраженные реакции немедленного типа на ингаляционные и пищевые аллергены. У 50% больных дерматит сочетается с проявлениями респираторной атопии - бронхиальной астмы или аллергического ринита [1, 2].

Важное значение генетических факторов в патогенезе атопического дерматита подчеркивается многочисленными клиническими данными, конкордантность по атопическому дерматиту у монозиготных близнецов составляет 0,75, а у дизиготных - 0,25 [3].

Генетико-эпидемиологические исследования

выявили значительное увеличение частоты атопического дерматита (детской экземы) в течение последних 20 лет. В Голландии частота атопического дерматита в популяции, рожденной в 1965-1969 годах, составляла 6%, а рожденной в 1975-1979 - 12% [3].

Обострения атопического дерматита могут провоцироваться различными антигенными воздействиями. Далеко не всегда удается объяснить это специфической сенсibilизацией, часто таким образом проявляется сниженная толерантность к дополнительной антигенной нагрузке. В проведенных нами исследованиях о высоком уровне антигенной нагрузки у больных атопическим дерматитом свидетельствовало значительное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, высаливаемых 2,5% и 3,5% раствором полиэтиленгликоля 6000 (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели ЦИК различного размера при атопическом дерматите (в единицах оптической плотности)**

Конц-ия ПЭГ	Группа		Атопический дерматит, обострение	Атопический дерматит, ремиссия
	Показатель	Доноры		
0-2,5 % ПЭГ	Уровень ЦИК	20,26 ± 1,98	41,9 ± 5,19*	30,0 ± 3,93
	Число случаев с высоким уровнем ИК в %	21,7 ± 8,6	70,0 ± 14,49*	50,0 ± 20,41
	Число случаев с низким уровнем ИК в %	13,04 ± 7,02	10,0 ± 9,48	15,8 ± 15,2
2,5-3,5% ПЭГ	Уровень ЦИК	35,3 ± 4,67	51,4 ± 8,66 *	31,17 ± 8,27
	Число случаев с высоким уровнем ИК в %	21,73 ± 4,67	50,0 ± 15,8 *	15,8 ± 15,2
	Число случаев с низким уровнем ИК в %	13,04 ± 7,02	10,0 ± 9,48	33,3 ± 19,48

p < 0,05 по сравнению с донорами

В период обострения достоверно повышалось содержание в сыворотке ИК крупного и среднего размера. На фоне значительного повышения концентрации IgE отмечалось увеличение количества IgE-содержащих иммунных комплексов.

В части случаев в ЦИК были выявлены антитела к IgE. Для их обнаружения преципитаты ИК из исследуемых сывороток, полученные при 3% концентрации ПЭГа, диссоциировали при pH 2,5, нейтрализовали и переносили в лунки планшета, в которых находились диски, ковалентно связанные с анти-IgE сывороткой, насыщенные IgE. После инкубации в течение 2 часов при комнатной температуре связавшиеся с дисками антитела элюировали раствором с pH 2,5, надосадочную жидкость нейтрализовали и определяли в ней содержание иммуноглобулинов иммуноферментным методом [4]. В 38,46±13,49% случаев в ИК, выделенных из сыворотки больных atopическим дерматитом, были выявлены иммуноглобулины, связывающиеся с дисками, покрытыми IgE. Как правило, наиболее высокий уровень этих антител обнаруживали у больных с высокой кон-

центрацией IgE и большой длительностью обострения. Можно предположить, что обнаруживаемые анти-IgE антитела выполняют регуляторную функцию, способствуя более быстрому удалению IgE-содержащих ИК и снижению образования IgE. В эксперименте показано, что анти-IgE антитела способны подавлять продукцию IgE [5]. По-видимому, высокие титры IgE антител и IgE-содержащие ИК в условиях активации антигенпредставляющих клеток способны стимулировать выработку анти-IgE антител, которые оказывают на образование IgE ингибирующее воздействие.

Имеются данные о том, что при atopическом дерматите одним из важных источников антигенного воздействия могут быть микроорганизмы кожи. При использовании метода бакотпечатков было обнаружено значительное повышение уровня бактериальной обсемененности кожи больных как при обострении заболевания, так и в период ремиссии (табл. 2). Количество колоний было особенно велико в период обострения заболевания и превосходило показатели, полученные у здоровых лиц, в 8-60 раз.

Таблица 2

**Характеристика бактериальной флоры кожи у больных atopическим дерматитом**

Обследуемая группа	n	Количество колоний на среде Коростылева	Количество колоний на среде Эндо	Количество колоний на кровяном агаре
1. Atopический дерматит, обострение	5	**25 ± 29,4	108 ± 32** #	157 ± 33,6**
2. Atopический дерматит, ремиссия	5	**83,3 ± 12,6	13,3 ± 3,8**	104,3 ± 37,8**
3. Контроль	5	5 ± 2	8,5 ± 4	12 ± 3

p < 0,05 по сравнению с контролем

Фактором, облегчающим проникновение бактериальных антигенов в кожу, может быть повышение ее проницаемости, связанное с хроническим воспалительным процессом. При определении концентрации иммуноглобулинов на поверхности кожи у больных atopическим дерматитом иммуноферментным методом [4] было обнаружено, что данный показатель резко повышен, особенно в период обострения заболевания, что свидетельствует о резком повышении проницаемости кожи.

По-видимому, бактериальная флора ко-

жи сама по себе не индуцирует IgE-ответ но способствует развитию хронического воспаления и повышает проницаемость кожи для вызывающих выработку IgE аллергенов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммуно-патологический процесс при atopическом дерматите характеризуется значительной активацией продукции IgE и повышенным уровнем антигенной нагрузки, связанной как с экзогенными, так и эндогенными антигенами.

Выраженная связь повышенного уровня

IgE с развитием atopических заболеваний позволяет считать, что эта особенность иммунологической реактивности играет важную роль в развитии заболевания у значительной части больных и детерминируется генетически.

В генетических исследованиях последних лет были получены данные о связи гиперпродукции IgE и развития атопии с рядом локусов на хромосомах 2, 5, 6, 11, 12, 16 (табл. 3) [6].

Иммуногенетические механизмы повышенного IgE-ответа могут быть обусловлены как антигенспецифическими, так и не связанными с конкретными антигенами механизмами. В первом случае большое значение имеют гены II класса антигенов гистосовместимости (HLA-D), во втором - общие регуляторные механизмы IgE-ответа [6].

При изучении генетики атопии большое внимание исследователей было обращено на ген Ил-4, играющего важную роль в развитии IgE-продуцирующих клеток, локализованный на 5 хромосоме в так называемом "кластере гена Ил-4" вместе с генами ряда других биологически активных молекул [6].

Marsh D.G., et.al. [7] на 170 лицах из 11 больших семей показали связь повышенного уровня суммарного IgE с маркерами участка 5q31.1-33, содержащего гены Ил-4, Ил-9 и интерферон-регулирующего фактора-1 (IRF1).

Исследования этого же участка, проведенные Meyers D.A. et.al. [8] на 92 семьях из Голландии, также обнаружили позитивную связь с повышенным уровнем IgE для Ил-9 и рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-1R). В работе Wilkinson Holgate [6] на 131 семье, включавшей 685 исследуемых была показана аллельная ассоциация между IgE-сыворотки и геном Ил-9 на 5 хромосоме.

В серии работ Оксфордской группы в 1989-1994 гг. [6] была показана связь атопии с геном, находящимся вблизи маркера D11S97 на хромосоме 11q13. Было показано, что в данном регионе находится также ген  $\beta$ -субъединицы высокоаффинного рецептора для IgE, ответственного за процессы активации тучных клеток. В последующей работе они указывали, что передача склонности к атопии локусом, локализованным в 11q, происходила только по материнской линии.

Таблица 3

Характеристика локусов, связанных с развитием atopических заболеваний

Маркер	Локализация	Ген - кандидат	Хромосома
D2S2298	2q2pter-2qt	?	2
IRF1	5q23-q31	интерферон-регулирующий фактор	5
IL9	5q22-q32	интерлейкин 9	5
CSF-1R	5q33.2-q33.3	рецептор для колониестимулирующего фактора	5
D6S291	6p21.3-6p21.2	антигены гистосовместимости HLA	6
FC $\epsilon$ R1 $\beta$	11q12-q13	высокоаффинный рецептор для IgE	11
FGF3	11q13.3	Фактор роста фибробластов	11
D12S1644	12q13	STAT6 (клеточная киназа)	12
IFNG	12q24.1	интерферон	12
IGF1	12q22-q23	инсулиноподобный фактор роста	12
PLA2G1B	12q23-qter	фосфолипаза A2	12
IL-4R	16p12.1	рецептор IL-4	16

Несколько исследователей не смогли подтвердить данные оксфордской группы, однако это могло быть связано с малыми выборками и использованием различных критериев и протоколов исследования [6].

Серия исследований была проведена Shira-kawa T et.al. [9] в отношении гена высоко-

аффинного рецептора для IgE. Была обнаружена ассоциация атопии с заменой лейцина на изолейцин в 181 положении в 4 трансмембранном домене  $\beta$ -субъединицы FC $\epsilon$ R1 $\beta$ . Однако Colley et.al. не смогли подтвердить эти данные [6]. В исследованиях Ni-zawa et.al. [10] было показано существование

выраженной ассоциации между уровнем IgE в сыворотке и 8 аллелями в локусе D11S97 и 8 аллелями в области CA/GT повтора в пятом интроне гена FcεRIβ, однако при этом не удалось показать связь атопии с каким-либо одним геном. Отмечались отличия в локализации участков 11 хромосомы, связанных с гиперпродукцией IgE, в японской и английской популяциях.

Важную роль в развитии атопии может иметь ген рецептора для Ил-4, локализованный в 16 хромосоме. Hiroshi Mitsuyasu et.al. [11] удалось показать, что замена валина на изолейцин в 50 положении α-цепи Ил-4R усиливает эффект Ил-4 на В-лимфоциты. У больных атопией была выявлена высокая частота

такой замены, свидетельствующая об ее участии в развитии заболевания.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии многочисленных генокандидатов, которые могут быть связаны с развитием атопии. В различных исследуемых популяциях их влияние может иметь различную выраженность.

Изучение проблемы затрудняется неоднородностью методических подходов при анализе получаемых результатов, что не позволяет с уверенностью выбрать наиболее важные локусы. Все это указывает на необходимость проведения систематических исследований по генетике атопии по стандартизированной методике в различных регионах мира.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hanifin J.M., Rajka G. // Acta Dermatovener. (Stockholm) Suppl. 1980. Vol. 92. P. 44-47.
2. Кунгуров Н.В. // ВДВ. 1999. № 3. С. 8-13.
3. Larsen F.S. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. - Vol. 28. - P. 719-723
4. Белозоров А.П. С.О. Навольнев, Г.И. Мавров // ЖМЭИ. 1985. № 1. С. 78-81.
5. Marshall J.S., S.J.Prout, Gh.Jaffery, F.E.Bell // Eur.J.Immunol.,1987. Vol. 17. P. 445-451.
6. Wilkinson J., Holgate S.T. // Thorax. 1996. Vol. 51. P. 3-8.
7. D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., et. al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 1995. Vol. 107. P. 25-28.
8. Meyers D.A., Postma D.S., Panhuysen C., Xu J. et.al. // Genomics. 1994. Vol. 23. P. 464-470.
9. Shirakawa T., Li A., Dubowitz M., et.al. // Lancet Genetics. 1994. Vol. 7. P. 125-129.
10. Hizawa N., Yamaguchi E., Ohnuma N., et.al. // J. Med. Genet. 1995. Vol. 32. P. 363-369.
11. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X., Gao P. et.al. // Nature Genetics. 1998. Vol. 19. P. 119-120.

## ПИТАННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

*О.П. Білозоров*

Інститут дерматології та венерології АМН України

### РЕЗЮМЕ

Дана характеристика імунопатологічних особливостей атопічного дерматиту, на результатах власних досліджень показано, що поряд з високим рівнем IgE для захворювання характерно підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, що свідчить про зростання антигенного навантаження внаслідок підсилення дії екзогенних та ендогенних антигенів, одним з важливих джерел яких є засіючі шкіру мікроорганізми. Аналізуються літературні дані щодо генетики атопічного дерматиту і локалізації генів, пов'язаних з цим захворюванням.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** атопічний дерматит, циркулюючі імунні комплекси, генетика

## IMMUNOPATHOLOGY AND GENETIC OF ATOPIC DERMATITIS

*O.P. Bilozorov*

The Institute of Dermatology and Venerology of the Ukrainian Medical Sciences Academy

### SUMMARY

Clinical investigations have shown that atopic dermatitis is characterized with high concentration of IgE and increased level of circulating immune complexes due to antigenic load, which is partially connected with skin mi-



croorganisms. Literature data are reviewed about atopy genetic and localization of genes connected with this pathology.

**KEY WORDS:** atopic dermatitis, circulating immune complexes, genetic

УДК 616.5-002-053.2:612.017

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

*Л.Д. Калюжная, М.М. Шмыгло, Ю.Т. Ибрагим, Е.А. Уваренко*

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

### РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит является мультифакториальным генетически детерминированным заболеванием кожи. У больных атопическим дерматитом определяли общий уровень IgE и аллергенспецифические IgE антитела к клещу домашней пыли, изучали ассоциацию атопического дерматита с грибковым инфицированием кожи и придатков, определяли состояние перекисного окисления липидов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, мультифакториальное генетически детерминированное заболевание, иммуноглобулин E, грибковое инфицирование, перекисное окисление липидов

По современному представлению атопический дерматит (АД) – хроническое заболевание, в основе которого лежит IgE–зависимое воспаление кожи и ее гиперреактивность, нарушающие естественную реакцию кожи на внешние и внутренние раздражители. АД рассматривают как неинфекционное воспалительное заболевание кожи, обычно ассоциированное с астмой, сенной лихорадкой, аллергическим ринитом, повышенным уровнем IgE и с личным или семейным отягощенным анамнезом. В настоящее время АД относят к мультифакториальным заболеваниям с полигенной детерминантой наследственной компоненты предрасположения. Мультифакториальность в генезе АД проявляется в сложном взаимодействии различных наследственных и многочисленных внешнесредовых факторов. В качестве основных звеньев патогенеза атопического дерматита отмечают атопическая аномалия конституции (под которой понимают генетически запрограммированную готовность организма к гиперпродукции IgE и либерации биологически активных веществ в ответ на контакт с достаточно широко распространенными экзоаллергенами); особенности функционирования рецепторного аппарата клетки; особенности морфофункционального состояния кожи [5]. По всей вероятности, при АД имеет место раздельное наследование перечисленных выше факторов патогенеза, их разнообразное сочетание при наличии различной по выраженности внешнесредовой компоненты создает типичную клиническую карти-

ну в каждом конкретном случае. Отдельных патогномоничных признаков АД не существует и диагноз основывается на анамнестических, клинических и гистологических данных. Скрининг в США показал распространенность АД от 7 до 24 на 1000 населения и более высокую заболеваемость у детей. 1/3 детей с личной или семейной историей аллергического ринита или астмы имели также и АД. Атопия обычно встречается у генетически отягощенных лиц. У них семейная атопия встречается в 3-5 раз чаще, чем у здоровых людей. Примерно в 65-70% случаев заболевание носит семейный характер и больные знают других членов семьи, у которых были одна и более атопий. Изучение близнецовых пар показало высокий уровень конкордантности атопии у монозиготных близнецов.[4]. Показан более высокий риск атопии при первой степени родства. К основным факторам, провоцирующим развитие АД относят контактные аллергены, ингаляционные и пищевые аллергены, микроорганизмы, половые гормоны, стрессовые факторы, потоотделение и климатические особенности. Если в младшем детском возрасте доминирующей является пищевая аллергия, то в возрасте от 5 до 7 лет наблюдается формирование эпидемиологически значимой сенсibilизации к эпидермальным аллергенам. У 24% детей формируется сенсibilизация к шерсти собаки, у 19,2% - к шерсти кролика, у 16% - к шерсти кошки, у 15,4% - к шерсти овцы [3]. Значительной ал-

лергенностью обладает домашняя пыль, в которые ингаляционные аллергены, как пыль, плесень, перхоть, шерсть домашних животных, находящиеся в ней клещи. *Dermatophagoides pteronyssinus*. [6]. Нами при обследовании 93 больных атопическим дерматитом определялся общий уровень IgE сыворотки крови и уровень аллергенспецифических IgE антител (IgE-АТ) к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.p.) и *Dermatophagoides farinae* (D.f.) и к домашней пыли с помощью аппарата «Toshiba». Общий уровень IgE в сыворотке крови взрослых больных был высоким и составил 415,13±39,3 кЕд/мл при норме 82,1±6,7 кЕд/мл ( $p < 0,01$ ). У детей уровень в сыворотке крови был только в 1,2 раза выше нормы. Общий уровень специфических IgE-АТ к клещам домашней пыли был также высоким.

К группе провоцирующих АД факторов следует отнести и бактериальные, грибковые, лекарственные воздействия. Полагают, что эти факторы редко встречаются как этиологически значимые аллергены, вызывающие АД. При этом они способствуют формированию поливалентной аллергии. Нередко причиной обострения АД является сенсibilизация к грибам, преимущественно к плесневым и дрожжевым. Кроме того, у больных с АД часто развивается поверхностное поражение кожи грибковой инфекцией, вызванной *Trichophyton rubrum*. Считают, что косвенным подтверждением значения грибковой инфекции и аллергии к компонентам грибов является эффект от наружного применения противогрибковых препаратов [3]. При обследовании 24 больных АД на наличие грибковой инфекции у 7 была выявлена грибковая инфекция кожи. Лабораторное подтверждение следовало не при бактериоскопическом исследовании кожи, а при культуральной диагностике. Из 7 случаев у 4 больных был высеян *Trichophyton rubrum*, а у 3 – *Candida albicans*. У 2 обследованных грибковая инфекция оказалась ассоциированной с выявленным отклонением уровня сахара в крови, а у 6 – с иммунологическими изменениями, проявившимися в снижении уровня супрессорных Т-лимфоцитов.

Основной жалобой больных является сильный, нестерпимый, приступообразный зуд. Известно, что при определенных заболеваниях эмоциональные расстройства являются большим импульсом для поражений кожи. К таким психосоматическим состояниям относится АД. Так называемая "атопическая личность" характеризуется как напряженный индивиду-

торой присутствуют ум, нервный, подавленный, сосредоточенный на самом себе и полный тревоги. У этих больных имеется характерный психологический профиль, тенденция к высокому проявлению беспокойства, депрессивного, невротического и ипохондрического состояния. Зуд приводит к механической травматизации, лихенификации обширных участков кожного покрова, что отягощает течение заболевания.

Обращают внимание и на определенную связь атопического дерматита с сухостью кожи. Более, чем у половины больных с наследственной ксеродермией отмечают те или иные клинические явления атопии, вплоть до полной триады атопии. У 78% больных АД обнаружены генерализованные или ограниченные очаги сухой кожи, у 30,5% был вульгарный ихтиоз [4]. Можно допустить, что наследуется не столько атопия, сколько ксеродермия, которая в свою очередь создает условия для возникновения атопии.

Известно, что при атопическом дерматите и других аллергодерматозах происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация процессов свободнорадикального окисления на фоне снижения антиоксидантной защиты вызывает у больных атопическим дерматитом определенные изменения структуры и функции биомембран, что является одним из патогенетических факторов развития и прогрессирования хронических дерматозов [1,2]. Нами было обследовано 26 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 2,5 до 16 лет. Биохимические исследования проводились на анализаторе «Express-550» фирмы «Ciba-Corning» (Великобритания) с использованием стандартных реактивов для определения холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов чрезвычайно низкой плотности (ЛПЧНП), каталазы (К) и малонового диальдегида (МДА), как одного из конечных продуктов ПОЛ. В результате проведенного исследования у больных детей выявлено повышение уровня ХС (5,1±0,40 ммоль/л, при 4,3±0,34 ммоль/л в контроле,  $p < 0,05$ ), и уровня МДА эритроцитов (4,7±0,36 мкмоль/л, при 3,2±0,16 мкмоль/л в контроле,  $p < 0,05$ ), снижение уровня каталазы (12,2±0,32 мкот/л, при 13,5±0,58 мкот/л в контроле,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о необходимости в комплексной терапии атопического дерматита учитывать показания к диетическому питанию, особенно у детей младшего возраста.

Изучение предпосылок возникновения, особенностей клиники, течения и патогенетических звеньев атопического дерматита позволяет строить адекватную терапию этого забо-

левания и включать в план ведения больных целый ряд мер профилактики обострения процесса.

#### **ЛТЕРАТУРА**

1. Исаков С.А., Тарасова М.А., Сонин Д.Б., и др. Свободнорадикальные процессы у больных атопическим дерматитом и экземой как мембранодеструктивные факторы патогенеза дерматозов // Тезисы научных трудов VIII. Всероссийский съезд дерматовенерологов. 2001. Ч.1. С.33.
2. Моррисон А.В // Тезисы научных трудов VIII. Всероссийский съезд дерматовенерологов. 2001. Ч.1. С.30-31.
3. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей: Дисс. ... д-ра мед наук. М., 1993. 263 с.
4. Hanifin M., Raika G. // Acta Dermatol. Venereol. (Stockh). 1980. Vol.114 (Suppl.). P.146-583.
5. Leung D. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol.104 (Suppl.). P.99-108.
6. Platts – Mills T.A., Mitchell E.B., Rowntree S., et. al. // Clin. Exp. Dermatol. 1983. Vol. 8, № 3. P.233-247.

## **РАЦІОНАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ОБГРУНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**

*Л.Д. Калюжна, М.М. Шмигло, Ю.Т. Ібрагім, О.А. Уваренко*  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Атопічний дерматит є мультифакторіальним генетично детермінованим захворюванням шкіри. У хворих на атопічний дерматит визначали загальний рівень IgE та алергенспецифічні IgE антитіла до кліщів домашнього пилу, вивчали асоціацію атопічного дерматиту з грибковим інфікуванням шкіри та придатків, визначали стан перекисного окислення ліпідів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** атопічний дерматит, мультифакторіальне генетично детерміноване захворювання, імуноглобулін E, грибкове інфікування, перекисне окислення ліпідів

## **THE RATIONAL APPROACH TO THE PROVED THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS**

*L.D. Kaliuzhna, M.M. Shmiglo, U.T. Ibragim, E.A. Uvarenko*  
The Kiev medical academy of postgraduate education with name P.L. Shupik

---

#### **SUMMARY**

Atopic dermatitis represents as the multifactor generically determined disease of a skin. They determined a general level IgE and allergen specific IgE-antibody to an acaruses of a home dust, investigated association of atopic dermatitis with fungal infection of a skin and its appendages, determined a status of lipid peroxidation in the patients with atopic dermatitis.

**KEY WORDS:** atopic dermatitis, multifactor generically determined disease, immunoglobulin E, fungal infection, lipid peroxidation

*УДК 616.5-002:616-056.3*

## **СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

*Я.Ф. Кутасевич*  
Институт дерматологии и венерологии АМН Украины

---

#### **РЕЗЮМЕ**

В статье изложены современные подходы к системному и наружному лечению больных атопическим дерматитом и приведено научное обоснование использования классических и новых лекарственных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, системное лечение, наружное лечение

Основными принципами лечения АД является комплексность и индивидуальный подход, учитывающий ведущие патогенетические механизмы и клинические особенности заболевания у данного пациента.

Комплексная терапия предусматривает: подавление аллергического воспаления и уменьшение воздействия причинных факторов. При этом она включает: диетотерапию; мероприятия по контролю окружающей среды; системную фармакотерапию; наружную терапию; физиотерапевтические методы лечения; реабилитацию; устранение или уменьшение сопутствующей патологии [2, 3, 7].

Перед началом лечения необходимо провести клиничко-лабораторное обследование и выявить факторы, провоцирующие обострение заболевания; постараться выявить возможную связь заболевания с состоянием эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта, очагами хронической инфекции и др. Необходимо разъяснять пациенту и его родственникам основные принципы режима, диеты, психоэмоционального климата в семье, социальной и профессиональной ориентации больного. Больной и его родственники должны научиться контролировать заболевание, осуществлять уход за кожей и купировать легкие обострения, не давая им развиться в более тяжелое состояние [5, 6].

Выполнение рекомендаций по диетическому питанию следует рассматривать как ключевой момент в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий.

Из рациона больных, страдающих АД, необходимо исключить: продукты, содержащие пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), бульоны, молоко, острые, соленые, жареные блюда, копчености, пряности, консервированные продукты, печень, рыбу, икру, морепродукты, куриное мясо, яйца, сыры острые и плавленые, мороженое, майонез, кетчуп, грибы, орехи, цитрусовые, многие ягоды, виноград, дыни, тугоплавкие жиры и маргарин, газированные фруктовые напитки, квас, кофе, какао, мед, шоколад, карамель, торты и кексы [9, 12, 13].

Доминирующими продуктами в питании больных АД должны быть овощи, кисло-молочные продукты, из крупяных блюд – прежде

всего кукуруза и гречиха. Очень важно выявить пищевые продукты, вызывающие обострение у конкретного больного, и исключить именно их из рациона, так как постоянная жесткая элиминационная диета не может не сказываться на росте, развитии, трудоспособности, психоэмоциональном состоянии больного, его резистентности к инфекционным и соматическим заболеваниям [9, 13].

Важным компонентом является контроль окружающей среды. При чувствительности к домашней пыли и содержащимся в ней клещам необходимо: использование специального постельного белья; еженедельное кипячение обычного белья, смена белья два раза в неделю; набивание подушек синтетическим материалом, использование двух наволочек; ежегодная смена подушки; минимальное количество мягкой мебели, предпочтительна мебель из дерева, кожи, винила; исключение ковров, особенно в спальне; регулярная уборка (в отсутствие больного), чистка мест скопления пыли, предпочтительно использование пылесосов с увлажнением, обычные пылесосы использовать не рекомендуется; поддержание в квартире низкого уровня влажности для уменьшения вероятности размножения клещей (оптимальный уровень влажности 40 %); регулярная чистка кондиционеров; специальный уход за телевизором и компьютером.

При гиперчувствительности к плесневым грибам следует после пользования ванной насухо вытирать влажные поверхности, производить уборку с использованием растворов, предупреждающих рост плесени, не реже одного раза в месяц, использовать вытяжки над плитой, сушить одежду только в проветриваемых помещениях вне жилой комнаты.

При эпидермальной аллергии больному не следует пользоваться одеждой из шерсти меха животных, исключить посещение больным зоопарка, цирка, домов, где находятся животные, после удаления животного из квартиры необходима тщательная неоднократная уборка помещения [9, 13].

При аллергии к пыльце растений необходимы в период цветения растений герметизация окон, ограничение прогулок в ветреную солнечную погоду, особенно в зеленой зоне и загородом, с осторожностью использовать

растительные косметические средства, не проводить лечение фитопрепаратами.

Говоря непосредственно о лечении больного, следует подчеркнуть, что АД – хроническое заболевание, требующее длительного лечения и наблюдения за больным; мультифакториальный патогенез, системность и полиорганность поражения при АД обуславливают необходимость комплексного подхода к его терапии; своевременная и адекватная терапия ранних проявлений АД предотвращает развитие тяжелых и/или непрерывно рецидивирующих форм; выбор лекарственных средств системного и наружного действия зависит от возраста больного, тяжести и периода болезни [7, 12, 15].

Для системного лечения больного АД используются медикаментозные средства различных групп: антигистаминные препараты; мембраностабилизирующие препараты; препараты, улучшающие и восстанавливающие функцию органов пищеварения; витамины; препараты, регулирующие функцию нервной системы; препараты антибактериального, антиоксидантного и в ряде случаев иммуностропного действия и лишь в особо тяжелых случаях – глюкокортикоиды.

Ведущая роль принадлежит антигистаминным препаратам (АГ). Эффективность их обусловлена важнейшей ролью гистамина в механизмах развития большинства клинических симптомов атопических заболеваний. Показанием к назначению АГ является обострение АД и выраженный зуд кожных покровов. В лечении больных используются препараты первого, второго и третьего поколения.

Отличительной особенностью АГ первого поколения (диазолин, димедрол, перитол, пипольфен, супрастин, тавегил, фенистил, фенкарол) является их легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер и оказание седативного (снотворного) эффекта. Некоторые из них тормозят проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях и, блокируя другие виды рецепторов (М-холинорецепторы, 5HT-рецепторы,  $\alpha$ -рецепторы, Д-рецепторы), могут вызывать холиноподобное, местноанестезирующее действие. Седативный эффект АГ первого поколения используют для снятия зуда кожных покровов, особенно усиливающегося в ночное время, нормализации страдающего при этом сна. Побочные эффекты АГ первого поколения, связанные с их холинолитическим действием (тошнота, рвота, понос, сухость слизистых оболочек рта, носовой полости), наблю-

даются не у всех пациентов. А у больных с вегетативной дисфункцией по ваготоническому типу использование этих свойств даже может быть целесообразным. АГ второго поколения (астемизол, зиртек, кларитин, терфенадин) не проникают через гематоэнцефалический барьер и не оказывают выраженного седативного действия. Они обладают высоким сродством к  $H_1$ -рецепторам, быстрым началом действия, продолжительным терапевтическим эффектом, не вызывают развития тахифилаксии. Помимо селективного ингибирования  $H_1$ -рецепторов, эти препараты тормозят раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, оказывая комбинированное противоаллергическое и противовоспалительное действие. Они способны тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, ингибировать активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, подавляя экспрессию ICAM-1, тормозят агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов различными типами клеток под действием аллергических и неаллергических стимулов [1, 9].

В начале 90-х годов появились сообщения о кардиотоксическом влиянии терфенадина и астемизола, связанном с блокадой  $K^+$ -каналцев, приводящей к запозданию реполяризации желудочков. До возникновения клинически выраженных аритмий на ЭКГ отмечаются удлинение интервала QT, широкий высокоамплитудный зубец T и полиморфные желудочковые экстрасистолы. Этот эффект усиливается при передозировке препаратов, а также при нарушении функции печени.

Среди  $H_1$ -блокаторов последнего поколения одним из наиболее эффективных является кларитин (лоратадин). Он оказывает быстрый, выраженный, стабильный, не уменьшающийся на фоне длительного приема эффект при различных нейродерматозах, не оказывает отрицательного действия на кардиальную, моторно-сенсорные и интеллектуальные функции, обладает фармакологической совместимостью, не потенцирует действие алкоголя. Время полувыведения – 24 часа (выводится с мочой в неизменном виде). Возраст пациента, наличие почечной недостаточности и (или) нарушение функции печени не оказывают влияния на основные показатели фармакокинетики. Препарат разрешен к применению у детей старше двух лет [1, 9, 15].

Телфаст (АГ третьего поколения) оказывает свое антиаллергическое и противовоспалительное действие без предварительного образования метаболитов.

АГ первого поколения предпочтительно применять в период обострения, особенно при выраженном зуде, необходимости достижения седативного эффекта; при планируемом длительном лечебном или профилактическом (противорецидивном) применении АГ рациональнее выбирать препарат второго поколения; в связи с наличием седативного эффекта АГ первого поколения нецелесообразно назначать детям школьного возраста, взрослым при профессиональных ограничениях (водители, высотные работы и др.).

Особый эффект дают такие препараты, как кетотифен (задитен, астафен), оказывающий стабилизирующее влияние на мембраны тучных клеток, что сдерживает их дегрануляцию и, как следствие, высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления. В связи с тем, что эффект от их применения наступает не сразу, их необходимо на первом этапе назначать в комплексе с другими антигистаминными препаратами. Примененный в период риска развития обострения он оказывает также профилактическое действие.

Из группы витаминных препаратов больным АД наиболее показан витамин А, обладающий антикератинизирующим и кератопластическими свойствами и уменьшающий сухость кожных покровов. Достаточно широко также назначается кальция пантотенат. К назначению других витаминов надо подходить с осторожностью, так как у больных АД нередко отмечается гиперчувствительность к некоторым витаминам, особенно группы В.

В обязательной коррекции нуждается психоэмоциональная сфера больного. В большинстве случаев показана консультация психоневролога. С целью же коррекции выявленных нарушений целесообразно использовать не только медикаментозные препараты (транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты и др.), среди которых хотелось бы отметить глицин, оказывающий благоприятное воздействие без выраженного седативного эффекта, но и физиотерапевтические методы (электросон, бальнеотерапия и др.).

Пищеварительные ферменты (фестал, дигестал, мезим-форте, панзинорм и др.) назначаются с целью коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и дисбактериоза кишечника, а также для улучшения расщепления аллергенных субстанций пищи. Для нормализации микробной флоры кишечника применяют эу-, пре или пробиотики.

Мы совершенно согласны с мнением о недопустимости широкого применения таких методов лечения, как плазмаферез, гемосорбция, особенно в больших количествах. В связи с неясностью механизмов ответа организма больного АД на эти воздействия, а также необходимостью уточнения методов их применения при данной патологии, использование этих методов возможно только в специализированных высококвалифицированных учреждениях в очень ограниченных объемах по особым показаниям.

Множество вопросов и проблем возникает при широком, зачастую немотивированном, назначении иммуномодуляторов. В связи с малой информативностью применяющихся сегодня иммунологических методов обследования больного, часто отсутствием корреляции между результатами обследования и клиническими проявлениями заболевания, применение иммуномодуляторов показано лишь в случае наличия выраженной иммунологической недостаточности.

Системное применение глюкокортикоидов, особенно в детском возрасте, крайне ограничено. К нему прибегают лишь в наиболее тяжелых случаях (эритродермия, обширные очаги мокнутия, скальпирующий зуд и т. д.).

Физиотерапевтические методы нами уже упоминались. Хочется также отметить, что мы располагаем весьма убедительным опытом применением ПУВА-терапии при тяжелых распространенных формах АД, однако использование этого метода затруднено в связи с отсутствием в Украине зарегистрированных фотосенсибилизаторов.

Для лечения больных АД показано также применение рефлексотерапии, лазеротерапии и др. [3, 11]. Весьма эффективным является лечение больных в условиях сухого морского климата (Крым, побережье Азовского моря).

Наружная терапия – один из самых важных разделов лечения больных АД, а на определенных этапах, пожалуй, и основной. Целями наружной терапии являются:

- подавление признаков воспаления кожи и связанных с ним основных симптомов АД в острой (гиперемия, отек, зуд) и хронической (лихенификация, зуд) фазах болезни;
- устранение сухости кожи;
- профилактика и устранение вторичного инфицирования пораженных участков кожи;
- восстановление поврежденного эпителия;
- улучшение барьерных функций кожи

Для этого используются следующие препараты: топические стероиды; препараты, содержащие антисептики, антибиотики, противогрибковые средства; кератолитические и кератопластические, антигистаминные, увлажняющие, стимулирующие эпителизацию вещества, фитопрепараты и некоторые противовоспалительные вещества нового поколения. Возможны различные комбинации перечисленных выше препаратов [10].

Наиболее сильным противовоспалительным действием обладают топические глюкокортикоиды. Необходим рациональный подход к их назначению: не следует преувеличивать опасность и, в связи с этим, отказываться от их применения, а, с другой стороны, следует исключить бездумное их назначение без учета возраста, выраженности клинических проявлений, возможных осложнений.

Изучению механизма действия наружных лекарственных форм, содержащих кортикостероиды, посвящены многочисленные научные исследования. Было доказано, что эти препараты эффективно подавляют воспалительную реакцию, в т.ч. аллергическую, благодаря сосудосуживающему эффекту, тормозящему действию на миграцию лимфоцитов и макрофагов и высвобождение из них цитокинов; ингибируют высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов и нейтрофилов, снижают метаболизм арахидоновой кислоты (исходного продукта каскада разнообразных ферментативных окислительно-восстановительных реакций), подавляют активность гиалуронидазы, стабилизируют лизосомальные мембраны клеток эпидермиса.

Таким образом, прямым показанием к применению наружных кортикостероидных средств являются аллергические дерматозы, в т.ч. атопический дерматит.

Веками дерматологическая наука разрабатывала принципы и каноны наружного лечения, согласно которым наружное лечение зависит не только и, пожалуй, не столько от дерматоза, сколько от остроты воспалительного процесса в коже. В первую очередь это касается аллергодерматозов, в т.ч. АД.

Чрезвычайную важность приобретает последовательность применения лекарственных препаратов: при остром мокнущем воспалительном процессе необходима щадящая терапия с использованием водных растворов в виде примочек, аэрозолей, после прекращения мокнутия возможно применение взбалтываемых смесей, паст, присыпок. По мере угасания воспаления применяют кремы и лишь затем

возможно использование более интенсивно действующих мазей на жировых основах. Таким образом, исключительно важным для получения положительного терапевтического эффекта является учет клинической формы и стадии заболевания [4, 10].

Кортикостероидные препараты, применяемые даже наружно, обладали настолько выраженными противовоспалительными свойствами, что позволяли в известной мере пренебрегать описанными выше принципами, их назначение даже в виде мазей давало ощутимый эффект при остром воспалении. Это на первых этапах создавало иллюзию не ответственности лекарственной формы. Однако, быстро привыкнув к первым успехам, наука продолжала совершенствовать лекарственные препараты. В настоящее время для наружного применения используются уже десятки глюкокортикоидов, которые разделяют в зависимости от силы их местного противовоспалительного действия.

Было выяснено, что наиболее удачными путями совершенствования действующего вещества, существенно повышающими эффективность препаратов были эстерификация и галогенизация. Последний путь приводил к наиболее существенному повышению эффективности: глюкокортикоидная активность бетаметазона в 8–10 раз выше, чем у преднизолона. Фторированные глюкокортикоиды плохо всасываются через кожу и в связи с этим оказывают преимущественно местный эффект.

К сожалению, высокий терапевтический эффект непосредственно в данном случае связан с побочными эффектами. Причем системные побочные эффекты при применении современных наружных кортикостероидов сведены к минимуму и, как правило, могут возникнуть лишь при очень длительном применении на больших поверхностях. Тогда как местные побочные эффекты являются весьма актуальными. К ним относятся: атрофия кожи (стрии, сглаженность фолликулярного рисунка); телеангиоэктазии; задержка регенерации; активация вирусной, бактериальной, грибковой инфекции; периоральный дерматит, розацеоподобный дерматит; изменение функции сальных желез (стероидные угри); нарушение трофики кожи; гипертрихоз; реактивный дерматит, обусловленный «синдромом отмены».

Причем совершенствование действующего вещества в ряде случаев позволяет предотвратить развитие этих осложнений. Созданные в последние годы препараты четвертого поколения признаются предпочтительными, по-

сколькx они удачно сочетают положительные свойства своих предшественников: обладают высокой активностью, сравнимой с силой действия фторированных глюкокортикоидов, и нежелательным минимальным местным действием, характерным для гидрокортизона ацетата.

Представителем негалогенизированных кортикостероидов является препарат адвантан (действующее вещество – метилпреднизолон ацепонат), имеющий высокую терапевтическую эффективность и безопасность, что делает возможным применение его у детей.

Локоид содержит в себе гидрокортизон бутират, являющийся нефторированным, но сопоставимым с ними по силе действия кортикостероидом, характеризуется высокой безопасностью.

Мометазон фураат (элоком – крем, мазь, лосьон) относится к глюкокортикоидам четвертого поколения. Он превосходит гидрокортизон, дексаметазон и бетаметазон по способности блокировать образование цитокинов (интерлейкина-1 и интерлейкина-6), играющих важную роль в воспалении кожи. В контролируемых клинических исследованиях выявлена более высокая эффективность мометазона при атопическом дерматите по сравнению с гидрокортизоном и бетаметазоном. Препарат хорошо переносится, не вызывает атрофии кожи. Мометазон обладает пролонгированным действием, поэтому его наносят один раз в сутки. Благодаря улучшенному профилю эффективности/безопасность элоком показан для использования у детей и пожилых.

Однако совершенствование действующего вещества не исчерпывает возможности повышения эффективности препаратов. Предлагаются также другие пути усовершенствования препаратов, в т. ч. предотвращения развития осложнений. Одним из важнейших, при этом является введение вспомогательных веществ.

Спектр лечебного действия глюкокортикоидного препарата для наружной терапии расширяется за счет включения в его состав вспомогательных лекарственных веществ, обладающих бактерицидным, бактериостатическим, фунгицидным, кератолитическим действиями, что позволяет максимально снизить концентрацию кортикостероида и, тем самым, снизить риск возможных осложнений.

Необходимо отметить, кроме того, что использование глюкокортикоидов в «чистом виде», часто без сочетания со вспомогательными лекарственными веществами приводит к быстрому привыканию. Именно этим в ряде

случаев можно объяснить неудачи, связанные с использованием наружных кортикостероидных препаратов.

В зависимости от особенности клинического течения дерматоза целесообразно введение в препарат антисептиков или антибиотиков, обладающих высокой терапевтической активностью и минимальным аллергизирующим действием.<sup>109</sup>

Микробные ассоциации на коже больных атопическим дерматитом, например, имеют прямую зависимость от частоты встречаемости патогенной обсемененности и степени активности процесса [8].

По данным отечественных и зарубежных авторов, *S. aureus* при атопическом дерматите находили в 3 раза чаще, чем при контактной экземе как на больной, так и на здоровой коже, тогда как у здоровых лиц *S. aureus* на коже не выявлен. Авторы также предполагают соответствующее росту флоры аномалии рогового слоя и считают, что *S. aureus* контактируя с покрытыми Ig E тучными клетками в коже больных атопией приводит к высвобождению медиаторов аллергии, эритеме и зуду. Возникает порочный круг, так как расчесы вновь способствуют внедрению стафилококка. Наибольшее его количество находят на эрозивных и мокнущих очагах атопического дерматита, но в весьма значительных количествах выявляют и в сухих лихенифицированных участках. Предполагается, что такая особая склонность к инфицированию кожи у больных атопическим дерматитом связана с пониженным хемотаксисом лейкоцитов.

Назначая антибактериальные наружные средства, следует иметь в виду, что не всегда бактериальная колонизация кожи проявляется клинически. Она может не проявляться пустулами при импетиго, а вызывать эритематозно-сквамозные поражения, усугублять мокнутие и образование корок. Не следует также забывать, что назначение наружных кортикостероидных препаратов само по себе может ухудшить микробиоценоз кожи.

Таким образом, местное лечение кортикостероидными препаратами, содержащими противомикробные и антисептические средства, устраняет сенсibiliзирующее влияние очагов пиококковой, грибковой инфекции или проявлений вторичных осложнений патогенной флоры и является патогенетически оправданным. Необходимо подчеркнуть, что местное использование антибактериальных и антисептических препаратов в комбинации с кортикостероидами позволяет создать необходимую



концентрацию антибактериального вещества в очаге поражения и снизить дозу лекарственных препаратов, предназначенных для системного введения.

Примером таких препаратов могут служить широко известные препараты – целестодерм-V с гарамидином, дипрогент, лотридерм, тридерм, тримистин.

Изменения в структуре кожи у больных хроническими дерматозами, приводящие к утолщению рогового слоя эпидермиса, ограничивают воздействие дерматологических препаратов на патологические изменения в подлежащих слоях. В этом случае целесообразно включение в мази и кремы кератолитических средств – мочевины и салициловой кислоты, которые называются химическими ускорителями проницаемости. Они проникают в сквамозные очаги поражения, размягчают кератин, способствуют сдвиганию ороговевшего эпителия, растворяя межклеточный цементирующий материал. Это ведет к непосредственному контакту между действующим веществом и точкой его воздействия в пролиферативном слое.

Препаратами, включающими в себя наряду с кортикостероидом сильного действия бетаметазоном салициловую кислоту являются дипросалик, бетасалик.

Включение в кортикостероидные препараты вспомогательных веществ значительно повышает их терапевтическую эффективность и возможности использования. Неслучайно классификация ВОЗ предусматривает наличие комбинированных препаратов.

Благодаря проведенным в Институте исследованиям морфологии кожи в процессе саногенеза с помощью топических кортикостероидов различной силы действия на различной основе, мы получили морфологическое подтверждение эмпирического опыта дерматологов, свидетельствующего о необходимости последовательного применения различных лекарственных форм в зависимости от клинической формы и стадии дерматоза.

В связи с этим, еще одним достоинством серии препаратов фирмы «Шеринг-Плау» (целестодерм, дипросалик, элоком) является возможность выбора препарата, содержащего кортикостероид сильного действия, в соответствующей стадии заболевания форме (лосьон, крем, мазь).

Хочется верить, что и отечественные производители, в частности ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» и ОАО «Киевмедпрепарат», также будут выпускать серии препара-

тов, что в значительной мере расширит возможности наружной терапии.

После угасания островоспалительных явлений для наружной терапии широко применяются средства, обладающие противовоспалительным действием (лорадерм, гистодит), уменьшающие инфильтрации, обладающие кератопластическими свойствами: карбодерм, паста АСД, комбинированные препараты, содержащие нафалан (10, 20 %), деготь (5, 10 %), дерматол (3–5 %). Выбор препарата зависит от клинических проявлений заболевания.

Таким образом, наружные кортикостероидные препараты, безусловно, должны назначаться строго по показаниям. Выбор препарата должен определяться формой и стадией дерматоза, наличием или отсутствием осложнений. Адекватный характеру дерматоза, активности каждого процесса выбор кортикостероида, вспомогательных веществ и лекарственной формы позволяет дерматологу не только значительно повысить эффективность лечения, но и в ряде случаев определить в дальнейшем течение дерматоза, предотвратить возможные рецидивы.

Значительные перспективы в лечении АД открываются с использованием противовоспалительных веществ нового поколения. Прежде всего к ним относится пимекролимус (Элидел) – селективный ингибитор цитокинов воспаления и предназначенный для лечения воспалительных заболеваний кожи, в т. ч. атопического дерматита. *In vitro* он связывает макрофиллин-12 и ингибируют кальцинеурин; ингибирует активность Т-лимфоцитов и тучных клеток; блокирует синтез и реализацию действия цитокинов воспаления; *in vivo* – демонстрирует селективное противовоспалительное действие в коже. В отличие от циклоспорина А и такролимуса обладает низким иммуносупрессивным действием. В отличие от кортикостероидов не вызывает атрофии.

Топический пимекролимус – крем 1 % – показал отличную эффективность и переносимость при лечении атопического дерматита, в т. ч., что особенно важно, у детей. Клинический эффект доказан при контактном аллергическом дерматите, хронической экземе кистей. Отмечалось значительное влияние пимекролимуса на качество жизни больных атопическим дерматитом. В эксперименте доказано отсутствие системного иммуносупрессивного влияния и еще раз подчеркнуто его селективное действие на кожу.

Кроме того, необходим повседневный уход за кожей. При этом обязательным условием является гидратация кожи, особенно после мытья. При купании следует избегать горячих ванн, а также применение моющих средств, ощелачивающих кожу. Следует для ухода за кожей применять средства, не содержащие щелочи. Примером могут служить шампуни «Фридерм рН-баланс» и «Фридерм цинк».

Первичная профилактика АД заключается в предупреждении сенсibilизации ребенка, особенно в семьях, где имеется наследственная предрасположенность к аллергическим

заболеваниям. Вторичная профилактика включает предупреждение манифестации заболевания и/или его обострения при наличии сенсibilизации, в т.ч.: грудное вскармливание; контроль за поступлением пищевых аллергенов; ограничение воздействий ингаляционных аллергенов; уменьшение контакта с химическими средствами в быту; профориентация; предупреждение острых респираторных вирусных и инфекционных заболеваний; лечение сопутствующей патологии; ограничение воздействия лекарственных аллергенов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит. Рук. для врачей / Под ред. проф. Т.В.Проценко. Д.: МЕДИНФО. 1998. 108 с.
2. Скрипкин Ю.К., Федоров С.М., Адо В.А. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995. №2. С. 17–18.
3. Бочаров В.А. Нарушения нейрогуморальной регуляции у больных атопическим дерматитом, комплексное их лечение и профилактика рецидивов с применением биоритморелексотерапии: Дис. ... д-ра мед. наук. Донецк. 1994. 232 с.
4. Глухенький Б.Т., Грандо С.А. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды. К.:Здоров'я. 1990.478 с.
5. Закиев Р.З.//Рос. журн. кожных и венерических болезней. 1998. №5. С.18–19.
6. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб: Сотис, 1994. 236 с.
7. Калюжная Л.Д. //Вестн. дерматологии и венерологии. 1989. №6. С. 23–26.
8. Калюжная Л.Д., Мурзина Э.А., Савкина Н.И. // Тези доп. VII Укр. з'їзду дерматовенерологів. К., 1999. С. 20–21.
9. Кочергин Н.Г. //Рос. журн. кожных и венерических болезней. 1998. №5. С. 59–64.
10. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О., Савенкова В.В. () Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикоїди: Метод. рекомендації. Харків. 2000.14 с.
11. Радіонов В.Г. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування зовнішньої і ендovasкулярної лазеротерапії електромагнітного випромінювання ММ-діапазону у лікуванні хворих на нейродерміт: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20. Луганськ. 1994. 242 с.
12. Скрипкин Ю.К., Федоров С.М., Адо В.К.//Акт. проблемы научн. и практ. дерматологии и венерологии. 1994. Вып. 5. С. 37.
13. Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей. Екатеринбург, 1993. 447 с.
14. Chan S.C., Hanifin J.M. //Clin. Rev. Allergy. 1993. Vol. 11. P. 523–541.
15. Friedmann P.S., Tan B.V., Musaba E., //Clin. Exp. Allergy. 1995. Vol. 25. P. 799–806.

## СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

*Я.Ф. Кутасевич*

Інститут дерматології та венерології АМН України

### РЕЗЮМЕ

У статті викладені сучасні підходи до системного та зовнішнього лікування хворих на атопічний дерматит і наведені наукові обґрунтування використання класичних та нових лікарських засобів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** атопічний дерматит, системне лікування, зовнішнє лікування

## STRATEGY OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF ATOPIC DERMATITIS

*Y.F. Kutasevych*

The Institute of Dermatology and Venerology of the Ukrainian Medical Sciences Academy

## SUMMARY

The modern approaches to systemic and topical therapy of atopic dermatitis and scientific support for the use of classic and new medications are reviewed in this article.

**KEY WORDS:** atopic dermatitis, systemic therapy, topical therapy

УДК 616.931.-053.2-079.4

## КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ ДИФТЕРИИ И ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИНДАЛИН И ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*А.К. Полукчи*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Обследовано 77 больных с локализованными формами дифтерии ротоглотки и 49 с ангинами. Изучались клеточные и гуморальные показатели иммунитета крови. Установлено, что у больных с дифтерией и у больных с ангиной изменения иммунитета носят разнонаправленный характер, что даёт возможность их использования в дифференциальной диагностике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дифтерия, ангина, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

## ВВЕДЕНИЕ

Дифтерия относится к тем заболеваниям, которые в последние годы привлекают к себе пристальное внимание. Это объясняется повышением в 90-х годах уровня заболеваемости, частым тяжёлым течением и развитием осложнений, объективными трудностями ранней диагностики [1,3,6,7]. По данным литературы, около 60-70 % клинических форм дифтерии составляют локализованные, которые часто приходится дифференцировать с лакунарными и фолликулярными ангинами [7]. Ранняя диагностика дифтерии имеет большое клинико-эпидемиологическое значение - способствует раннему началу специфической терапии и своевременному проведению противоэпидемических мероприятий [6,7]. Объективные трудности дифференциальной диагностики между ангинами и дифтерией могут возникать довольно часто, особенно у привитых [1,3].

Несмотря на то, что в последние годы иммуногенез дифтерии изучен довольно подробно [4,8,9] мы считаем, что в доступной литературе имеется недостаточно результатов сравнительного изучения иммунитета при локализованных формах дифтерии и ангинах. В связи с вышеизложенным, целью нашей работы явилось изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета и оценка их роли в дифференциальной диагностике локализованной дифтерии с гнойно-воспалительными заболеваниями миндалин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных с локализованными формами дифтерии ротоглотки (1 группа) и 49 с лакунарной ангиной (2 группа). В зависимости от тяжести течения в 1 гр. отмечено 64 больных с лёгкими и 13 со среднетяжёлыми формами, во 2 - 41 и 8 пациентов, соответственно. Возраст обследуемых больных колебался от 17 до 62 лет (средний возраст - 41,3 года). Диагноз дифтерии и лакунарной (фолликулярной) ангины выставлялся на основании клинико-anamnestических данных и во всех случаях подтверждался бактериологически. Показатели клеточного и гуморального иммунитета изучались в динамике заболевания: на 1 и 2 неделях от начала заболевания. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Анализ гуморального иммунитета проводили по данным количественного исследования показателей IgA, IgM, IgG (г/л) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (усл.ед.) Вычисляли также индекс активности антителообразования (ИАА) - количественное соотношение IgG/IgM. Изучены показатели третьего компонента комплемента (C3), активность которого выражали в усл.ед. Для оценки клеточного иммунитета изучали удельный вес (%) Т-клеток (Е-РОК), их активной субпопуляции (Еа-РОК), теофиллин-резистентных (ТФР) и теофиллинчувствительных (ТФЧ) лимфоцитов, вычисляли индекс

иммунорегуляции (ИИР) - соотношение показателей ТФР/ТФЧ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице. Установлено, что на 1 неделе к уменьшению ИИР ( $p < 0,05$ ). В этот период отмечено некоторое уменьшение популяции Еа-РОК ( $p > 0,05$ ). У больных с лакунарной ангиной изменений со стороны клеточного звена иммунитета практически не было и изучаемые показатели находились в пределах колебаний здоровых лиц ( $p > 0,05$ ).

На второй неделе заболевания у больных 1 группы отмечена нормализация показателей удельного веса ТФР, а соответственно Е-РОК

первой неделе течение локализованных форм дифтерии сопровождалось угнетением клеточного звена иммунитета. Это выражалось в снижении удельного веса Е-РОК, в основном за счёт ТФР ( $p < 0,05$ ), что свою очередь привело

и ИИР, различия с контролем не достоверны ( $P > 0,05$ ). В это время возрастал удельный вес Еа-РОК и несколько превышал аналогичный показатель контроля ( $p > 0,05$ ). У больных 2-й группы 2 неделя заболевания характеризовалась тем, что несколько снижался удельный вес ТФЧ и соответственно повышались показатели ТФР, что отразилось на показателях ИИР ( $p < 0,05$ ).

Таблица

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных дифтерией и лакунарной ангиной

Показатель	Контроль	Группы больных			
		1-я		2-я	
		1 неделя	2 неделя	1 неделя	2 неделя
Е-РОК	39,8±2,4	23,5±2,1 *	36,5±2,1	36,4±2,2 °	37,5±2,5
Еа-РОК	21,0±3,8	16,4,8±2,4	26,9±1,3	23,9±2,5 °	22,8±2,1
ТФР	27,8±1,4	14,6±1,7 *	25,1±3,3	26,4±1,8 °	29,3±1,9
ТФЧ	11,2±1,4	9,1±1,3	10,2±1,4	10,0±1,7	8,8±1,5
ИИР	2,48±0,18	1,60±0,22 *	2,46±0,19	2,64±0,14 °	3,32±0,23 * °
IgA	1,38±0,18	1,96±0,24 *	2,16±0,21 *	0,96±0,06 * °	1,54±0,27 °
IgM	1,10±0,18	1,81±0,20 *	1,31±0,19	2,08±0,24 *	1,56±0,23
IgG	8,8±2,4	13,8±1,7	15,0±1,7 *	9,1±1,8	12,8±2,3
ЦИК	54,8±7,9	106,4±10,6 *	88,1±12,3 *	79,3±9,1 *	59,8±6,6 °
СЗ	0,96±0,12	1,56±0,09 *	1,18±0,17	0,39±0,08 * °	0,29±0,07 * °
ИАА	8,0±0,6	7,6±0,4	11,4±0,9 *	4,3±0,2 *	8,2±0,5 °

Примечание: \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий показателей в сравнении с контролем;

° - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий показателей между ангинами и дифтерией

При изучении гуморального звена иммунитета было установлено, что на 1 неделе заболевания у пациентов 1-й группы отмечалось пропорциональное усиление синтеза иммуноглобулинов классов А, М, G, что приводило к резкому повышению в сыворотке крови концентраций ЦИК ( $p < 0,05$ ) и мало отражалось на ИАА ( $p > 0,05$ ). В этот период у больных дифтерией отмечалось повышение активности комплемента ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й группы отмечено усиление синтеза IgM, и снижение IgA ( $p < 0,05$ ), а концентрации IgG изменялись мало ( $p > 0,05$ ). Эти явления привели к резкому снижению ИАА ( $p > 0,05$ ).

2 неделя дифтерии характеризовалась переключением гуморального иммунитета на синтез IgA и IgG, что приводило к повышению ИАА ( $p < 0,05$ ). В это время у больных с ангиной показатели IgM и IgG несколько повышались, в результате чего величина ИАА не отличалась от нормальной. Уровень ЦИК у

больных 2 группы был в пределах колебаний здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что показатель СЗ у больных с ангинами был снижен в течение всего изучаемого периода заболевания ( $p < 0,05$ ).

Изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета при дифтерии можно объяснить действием экзотоксина возбудителя, который является тимусзависимым антигеном. В низких концентрациях он способен стимулировать клеточный иммунитет, а в высоких - угнетать [2].

Проведенные исследования показали, что у больных с лёгкими формами дифтерии и у больных с ангинами отмечена разная направленность иммунологического ответа. Течение дифтерии сопровождалось временным угнетением клеточного иммунитета и ранней активацией гуморального, который ответствен за антитоксический эффект [4,7]. У больных с ангинами изменений со стороны клеточного

имунитета не було виявлено, а гуморальний імунитет активизировався несколько позже - ко 2-й тиделі захворювання.

Таким образом, различия в характере иммунного ответа, в комплексе с клинико-иммунологическими данными, могут быть использованы в дифференциальной диагностике локализованной дифтерии и ангины и позволяют лечащему врачу правильно обосновать диагноз.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бадакіна І.Г., Дорошенко В.О., Моїсеєнко Р.О. // Журнал практичного лікаря. 1999. № 3. С. 28-31.
2. Белокрылов А.Т. // Иммунология 1982. № 2. С. 57-60.
3. Возианова Ж.И. // Лечение и диагностика. 1996. № 3. С. 18-21.
4. Заплотна Г.О., Прилуцький О.С., Жидких В.М., та інші. // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. Тернопіль, 1998. С. 234-235.
5. Михайлова А.М., Савчук А.І. // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. Тернопіль, 1998. С. 251-252.
6. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія. Львів: Світ. 1996. 208 с.
7. Турьянов М.Х., Беяева Н.М., Царегородцев А.Д., и др. Дифтерія. М.: Медикас. 1996. 256 с.
8. Шальгина А.Ю. Клиническое значение клеточных показателей иммунитета при дифтерии у взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. 18 с.
9. Ющук Н.Д., Ерєміна О.Ф., Остроухова М.В., и др. // Эпидемиология и инфекц. болезни. 1997. № 1. С. 51-54.

## **ВЫВОДЫ**

1. В отличие от ангины, течение локализованных форм дифтерии в разгар заболевания сопровождается угнетением клеточного иммунитета.
2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета могут быть использованы в ранней диагностике и дифференциальной диагностике дифтерии.

# **КЛІТИННІ І ГУМОРАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНІ ФОРМИ ДИФТЕРІЇ ТА НА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МИГДАЛИКІВ ТА ЇХ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

*О.К. Полукчі*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

## **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 77 хворих на локалізовані форми дифтерії ротоглотки та 49 на ангіни. Вивчали клітинні та гуморальні показники імунітету крові. Встановлено, що у хворих на дифтерію та у хворих на ангіни зміни з боку імунітету значно відрізняються. Це явище має диференційно-діагностичне значення

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дифтерія, ангіна, клітинний імунітет, гуморальний імунітет

# **CELLULAR AND HUMORAL INDICES OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH LOCAL FORMS OF DIPHTHERIA AND PURULENT INFLAMMATORY PROCESSES OF TONSILS AND THEIR DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC IMPORTANCE**

*О.К. Polukchy*

V.N. Karazin Kharkiv National University

---

## **SUMMARY**

77 patients with local forms of diphtheria of oralpharynx and 49 patients with tonsillitis have been examined. Cellular and humoral indices of blood immunity have been studied/ It is established that alterations of immunity in the patients with diphtheria and tonsillitis are of different purposefulness. This fact enables to use these indices for differential diagnosis.

**KEY WORDS:** diphtheria, tonsillitis. cellular immunity, humoral immunity

УДК 616-056.3:061.3

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ I ТИПА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Попов, Е.Г. Куринная

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Проанализированы основные этапы формирования и развития аллергических реакций I типа. Рассмотрены свойства и роль каждого из компонентов иммунной реакции: аллергенов, реагинов, тучных клеток и базофилов. Представлены основные принципы диагностики и лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аллергия, аллергены, реагины, тучные клетки

Реакции гиперчувствительности I типа лежат в основе лекарственной болезни, развития анафилактического шока, бронхиальной астмы, пищевой аллергии, экземы и других широко распространенных заболеваний человека.

Эти реакции индуцируются определенными типами антигенов, получивших название аллергенов, и характеризуются всеми признаками развития нормальной гуморальной иммунной реакции. Механизм развития реакции полностью соответствует классическим канонам иммунного ответа, включая этапы распознавания аллергена, его процессинг и презентацию,

кооперацию Т- и В-лимфоцитов, закономерным итогом которых является формирование клона антителообразующих плазматических клеток и клеток иммунной «памяти» (рис.1).

Единственным отличием этого типа реакций от гуморальных реакций других типов является продукция специфических иммуноглобулинов класса Е. Особенностью этого класса иммуноглобулинов является их высокая аффинность к Fc рецепторам тучных клеток и базофилов крови.

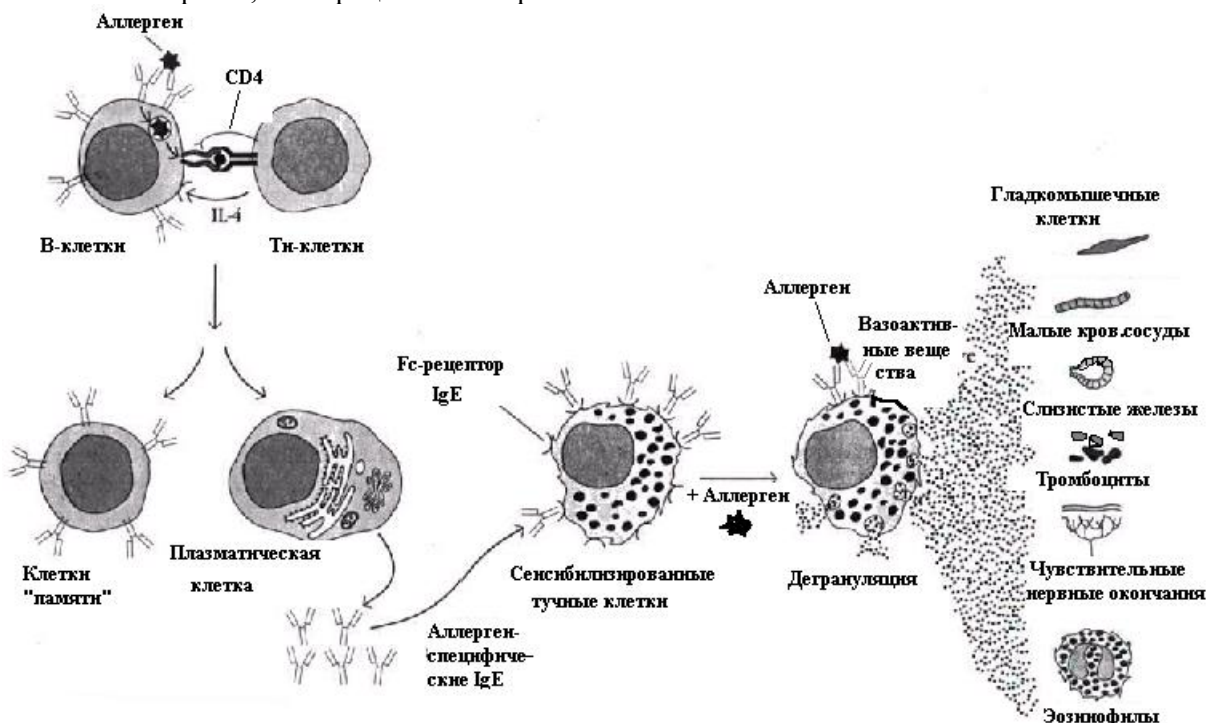


Рис.1. Механизм развития реакции гиперчувствительности I типа.

Под влиянием аллергена из В-клеток формируются IgE-секретирующие плазмоциты. IgE-молекулы в силу высокой цитофильности связываются с собственными (FcεR) рецепторами тучных клеток и базофилов. Повторное попадание аллергена в организм вызывает перекрестное связывание фиксированных IgE на клетках, что приводит к активации их и высвобождению биологически активных веществ, воздействие которых на окружающую ткань вызывает клинические симптомы реакции.

Перекрестное связывание аллергеном фиксированных IgE на тучных клетках и базофилах вызывает дегрануляцию последних и высвобождение вазоактивных аминов, которые воздействуют на окружающую ткань и обуславливают клиническую манифестацию этой реакции. Основными компонентами реакции гиперчувствительности I типа являются: ал-

лерген (антиген), реагены (антитела класса E), тучные клетки и базофилы.

**Аллергены.** Это вещества (антигены), способные вызывать аллергические реакции. К ним относятся белки, пыльца растений, продукты питания, лекарства, шерсть животных, споры грибов и другие органические вещества (Табл.1).

Таблица 1

#### Вещества, вызывающие аллергические реакции I типа

Белки	Чужеродная сыворотка, вакцины
Пыльца растений	Рожь, амброзия, тимopheевка луговая, береза
Лекарства	Пенициллин, сульфаниламиды, местные анестетики, салицилаты
Продукты питания	Орехи, продукты моря, яйца, молоко, ягоды
Продукты насекомых	Яд пчел, ос, муравья, экскременты тараканов и др.
Споры грибов, шерсть животных, домашняя пыль и др.	

Попытки выяснить, какие физико-химические свойства отличают аллергены от антигенов и какие из них придают веществам аллергенные свойства до настоящего времени не увенчались успехом. Вместе с тем установлено, что аллергенам присущи все 4 основные свойства антигенов: иммуногенность, антигенность, специфичность и валентность. Также в настоящее время не понятно, с какими физико-химическими особенностями вещества связана степень его аллергенности (например, пыльца амброзии – высокоаллергенный продукт, а пыльца крапивы – низкоаллергенное соединение).

Сейчас установлено, что каждый из известных аллергенов представляет собой мультиантигенную систему, которая содержит несколько аллергенных компонентов. Так, химическое фракционирование пыльцы амброзии выявило в ней 3 типа компонентов: не обладающие аллергенными свойствами, но способные индуцировать образование антител класса M и G; обладающие аллергенными свойствами и способные индуцировать выработку антител класса E; фракции, не обладающие свойствами индуцировать антителообразование и реагировать с продуктами иммунных реакций. Во фракции, содержащей аллергены, в свою очередь, содержались вещества (компоненты K и E), которые у 95 % лиц, чувствительных к атопии, вызывали аллергическую реакцию и вещества (компоненты Ra3, Ra4, Ra5), которые были способны индуцировать аллергию только у 20-30 % атопиков.

Изучение аллергенов показало, что ряд из них, такие как чужеродные сыворотки, яич-

ный белок являются сильными антигенами, а такие аллергены, как пыльца растений – слабыми антигенами. Иммуногенность и антигенность вещества не связаны с силой его аллергенности. Установлено, что большинство из аллергенов представляют собой белковые и полипептидные молекулы или белоксвязанные субстанции, имеющие м.м. 15 000 – 40 000. При этом обнаружено, что ряд аллергенов к этой категории молекул не относится. Создается впечатление, что аллергенность вещества определяется множеством факторов, которые в разной степени влияют как на силу, так и сам факт развития аллергической реакции. К таким факторам относятся:

- 1) физико-химическая природа аллергена (белок, полисахарид, мол. масса);
- 2) количество проникшего вещества (доза);
- 3) место проникновения;
- 4) чувствительность вещества к катаболизму;
- 5) адьювантные свойства;
- 6) конституциональные особенности организма;
- 7) иммунореактивность и состояние процессов иммунорегуляции.

Сейчас установлено, что атопические заболевания имеют наследственную природу. Выявлено 2 локуса, связанных с атопией. Один локус располагается в хромосоме 5q и связан с регионом, кодирующим синтез ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ГМ-КСФ. Второй локус картирован на хромосоме 11q, связан с регионом, кодирующим β- цепь высокоаффинного IgE-рецептора. Так как наследственная атопия является мультигенным заболеванием, помимо, и другие локусы, которые еще не

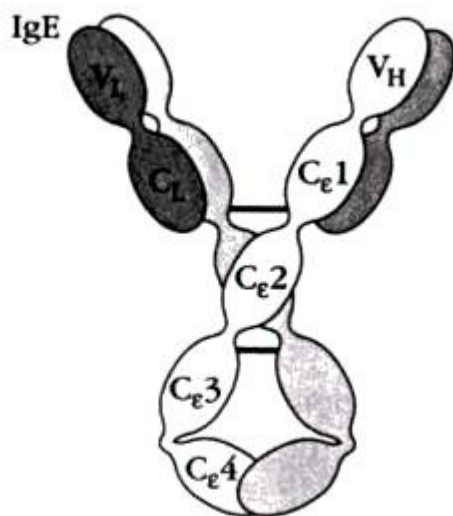
известны, также вовлечены в этот процесс. Также известно, что у лиц, склонным к атопическим реакциям, наблюдается высокий уро-

**Реагины.** Антитела, которые опосредуют гиперчувствительность I типа, относятся к классу IgE и IgG<sub>4</sub>. Эти антитела имеют классическое строение, состоят из двух идентичных полипептидных легких цепей и двух идентичных полипептидных тяжелых цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками (рис.2). IgE по строению мономер, двухвалентен, имеет мол. массу 190 000. В структурной организации антител, вызываю-

вень циркулирующих антител класса E, а также более высокое, чем в норме, содержание эозинофилов.

щих аллергические реакции, дефектности не выявляют. Концентрация в сыворотке IgE у здоровых лиц колеблется от 0,1 до 0,4 мг/л. У больных аллергией уровень значительно повышается. Для этого класса антител характерна высокая цитотропность. Период полураспада и выведения сывороточного IgE составляет 2-3 дня, для антител, связанных тучными клетками и базофилами – несколько недель.

(а)



(б)

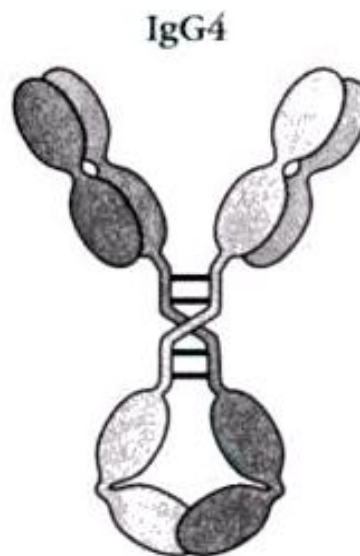


Рис.2. Молекулярная организация IgE (а) и IgG4 (б)

**Тучные клетки и базофиллы.** Методами радиографии с помощью <sup>125</sup>I-меченных IgE и анти-IgE-антителами-<sup>125</sup>I установлено, что реагены взаимодействуют с высокой аффинностью с базофилами крови и тучными клетками. У человека базофилы составляют 0,5 % - 1, 0 % циркулирующих белых клеток крови. Для базофилов характерно наличие большого количества электронно-плотных гранул, содержащих биологически активные вещества.

Тучные клетки находятся во всех тканях и органах. Они, как и базофилы крови, являются потомками стволовой гемопоэтической клетки. Особенно высокая концентрация этих клеток наблюдается в тканях вокруг лимфатических и кровеносных сосудов, в коже и слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта. Например, в 1 мм<sup>3</sup> кожи содержится около 10 000 тучных клеток. Электронная микроскопия показала наличие в их цитоплазме множества мембрано-

связанных гранул, которые, как и базофилы крови, содержат биологически активные вещества. После активации тучных клеток и базофилов эти биоактивные вещества выделяются из клеток в окружающую среду, вызывая клиническую манифестацию аллергических реакций.

Популяция тучных клеток в различных анатомических зонах представлена не однородной массой. Различия касаются как их концентрации в тканях и спектра содержащихся в тканях медиаторов, так и чувствительности клеток к возбуждающим импульсам. Тучные клетки, помимо известных медиаторов воспаления, продуцируют такие вещества, как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ФНО-β и ФНО-α. Эти цитокины способны вызывать широкий спектр биологических эффектов, в том числе и индуцировать патологические процессы в тканях.



Характерной особенностью базофилов крови и тучных клеток является наличие на их поверхности рецепторов к IgE. Рецепторы IgE представлены двумя классами: высокоаффинными (FcεR1) и низкоаффинными (FcεR2). Наличие высокоаффинных рецепторов на тучных клетках и базофилах крови позволяет им связывать IgE даже при низкой его концентрации в сыворотке и тканях. Установлено, что эти категории клеток содержат порядка 40 000 – 90 000 таких рецепторных молекул. Структура IgE рецепторов приведена на рисунке 3. Как видно, высокоаффинный рецептор (FcεR1) состоит из четырех полипептидных цепей: α-цепи, β-цепи и двух идентичных γ-цепей, соединенных между собой дисульфидными связями. Экстрацеллюлярный регион α-цепи состоит из двух Ig-подобных доменов, проявляет высокую комплементарность к иммуноглобулиновым молекулам. Именно эти домены Fcε-рецептора-1 при взаимодействии с IgE связывается с их Cn3/Cn3 и Cn4/Cn4 доменами. Бетта цепь связывает α-цепь рецептора с его γ-цепями. Каждая гамма

цепь имеет цитозольный домен, связанный с тирозинкиназами (ТК), которые и осуществляют трансдукцию активационного сигнала с рецептора внутрь. Как известно, комплекс CD3 Т-клеточный рецептор, а также Ig-рецепторы В-клеток имеют такую же связь с тирозинкиназами, через активацию которых и передаются активирующие сигналы с этих рецепторов внутрь клетки. Возникновение такого сигнала происходит при перекрестном связывании аллергеном фиксированных на тучной клетке IgE и агрегировании при этом FcεR, что и приводит к активации тирозинкиназ и к фосфорилированию внутриклеточных белков, которые индуцируют дегрануляцию тучных клеток и базофилов крови. Центральная роль высокоаффинных Fcε-рецепторов в развитии аллергических реакций хорошо продемонстрирована на мышах, клетки которых не содержат FcεR1. Эти мыши, имея нормальное содержание тучных клеток в тканях, проявляют резистентность к развитию аллергических реакций.

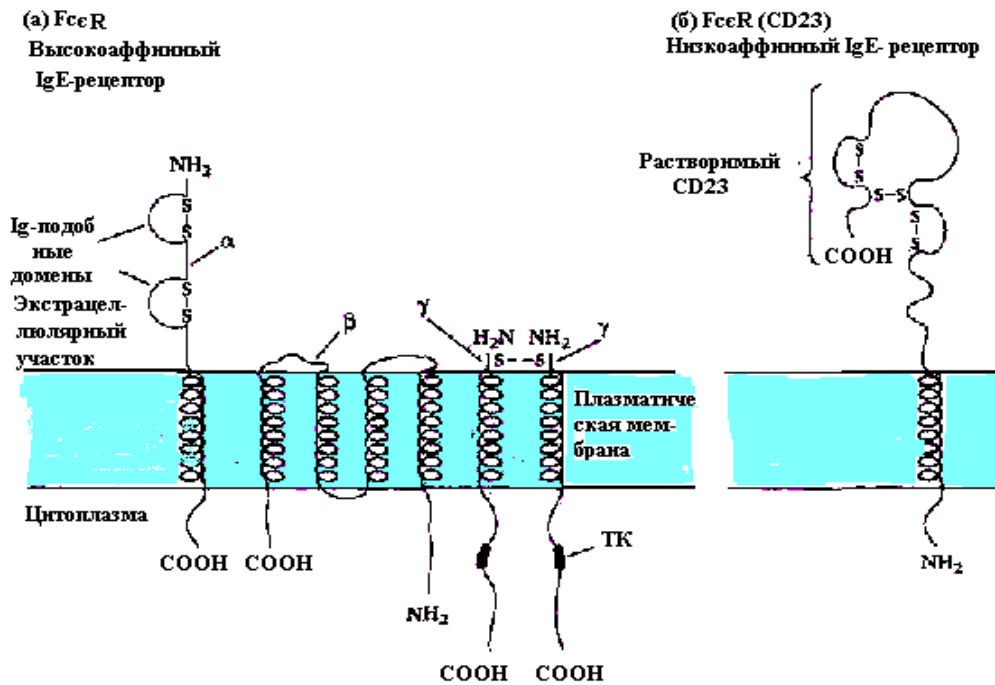


Рис.3. Структурная организация Fc-рецепторов IgE

Другой тип Ig-рецепторов (FcεR2), обладает низкой аффинностью, связывает Cn3/Cn3 домены IgE. Установлено, что он играет важную роль в регуляции силы IgE-ответа. Этот рецептор, помимо тучных клеток и базофилов крови, также экспрессирован на В-лимфо-

цитах, макрофагах и эозинофилах. Перекрестное связывание аллергеном IgE, фиксированных на этих клетках, приводит к их активации и стимуляции секреции реагинов. Блокирование на В-клетках этого типа рецепторов моноклональными антителами подавляет секре-

цию IgE. Растворимая форма этого рецептора (FcεR2/sCD23), которая образуется в процессе аутопротеолиза мембранного рецептора, напротив, повышает продукцию В-клетками Механизм IgE опосредованной дегрануляции тучных клеток и базофилов крови.

Основным активатором дегрануляции тучных клеток и базофилов крови являются аллергены, перекрестносвязывающие фиксированные IgE. Сам по себе процесс связывания реагина с собственным рецептором на клетке не является импульсом для их дегрануляции. Более того, показано, что моновалентные аллергены, которые не способны перекрестно связывать молекулы IgE, также не способны и вызывать дегрануляцию клеток и приводить к развитию аллергических реакций. Сейчас из-

IgE. Примечательно, что аллергики имеют высокую плотность FcεR2/sCD23 на лимфоцитах и макрофагах и повышенную концентрацию в сыворотке его растворимой формы. Известно, что дегрануляция тучных клеток может быть вызвана перекрестным связыванием фиксированных АТ химическими веществами, антиизотипическими АТ, антиидиотипическими АТ (которые, как известно, всегда индуцируются при иммунном ответе), а также АТ, способными специфически взаимодействовать с Fcε-рецепторами тучных клеток (рис.4). Также показано, что дегрануляцию тучных клеток способны вызывать предсуществующие иммунные комплексы, состоящие из IgE и аллергена в соотношении 2:1.

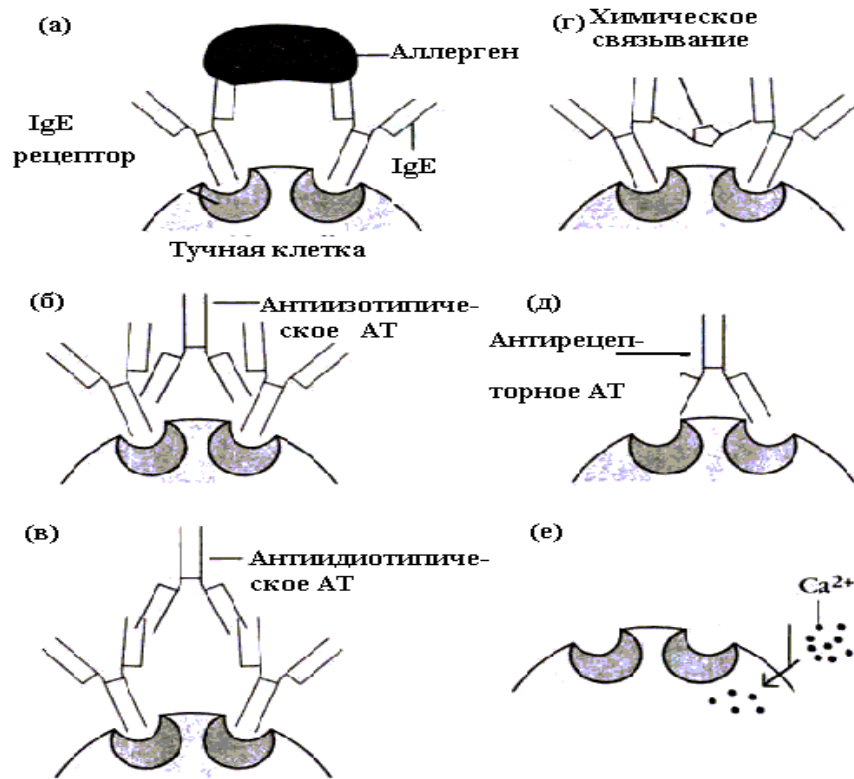


Рис.4. Схема механизмов запуска дегрануляции тучных клеток

- а) Перекрестное связывание аллергеном IgE.
  - б), в) Перекрестное связывание антителами IgE.
  - г) Химическое перекрестное связывание IgE.
  - д) Перекрестное связывание FcεR антирецепторными АТ.
  - е) Дегрануляция, развивающаяся в результате повышения концентрации  $Ca^{2+}$  внутри клетки.
- Этот вид дегрануляции может быть вызван любыми веществами, инициирующими поток  $Ca^{2+}$  в клетку.

Комплексы, образованные эквивалентным соотношением АТ и АГ (1:1) или избытком АГ (1:2) не вызывают аллергических реакций. Дегрануляция тучных клеток может быть индуцирована также анафилатоксинами (С3а, С4а, С5а), различными лекарственными веще-

ствами (например, такими, как синтетический АКТГ, кодеин, морфин) и соединениями, индуцирующими поток  $Ca^{2+}$  в клетку. Перекрестное связывание фиксированных IgE на тучных клетках и активация FcεR1 ведет к следующим биохимическим процессам (рис.5,



ровании мембранных каналов, повышает проницаемость последних для воды и  $\text{Ca}^{2+}$ . Вследствие этого происходит разбухание гранул и облегчение их слияния с плазматической мембраной клетки. Как видно (рис.6), повышение содержания цАМФ является транзиторным и за ним следует снижение цАМФ до уровня ниже базового. Быстрое снижение содержания цАМФ является важным условием для процесса дегрануляции. Если уровень цАМФ с помощью каких-либо препаратов

удержать на высоких значениях, то дегрануляция не происходит.

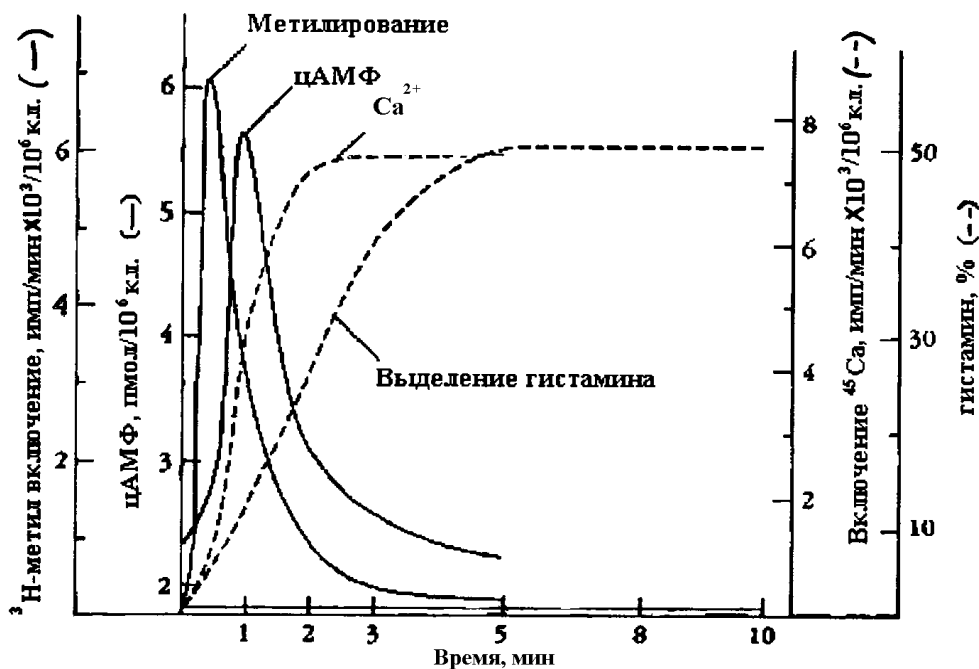


Рис.6. Динамика основных биохимических превращений в тучных клетках после перекрестного связывания FcεR1  
 1 - метилирование мембранных фосфолипидов; 2 - изменение уровни цАМФ в клетке;  
 3 - повышение  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке; 4 - выделение гистамина в результате дегрануляции

Медиаторы аллергических реакций. Клиническая манифестация аллергических реакций I типа обусловлена биологически активными веществами, выбрасываемыми тучными клетками и базофилами крови в процессе их дегрануляции.

клеток, делятся на первичные и вторичные (табл.2). Первичные медиаторы продуцируются в клетках до дегрануляции и хранятся в гранулах. К наиболее значимым из них относятся гистамин, серотонин, хемотаксины эозинофилов и нейтрофилов, протеазы, гепарин.

Все медиаторы, выбрасываемые из тучных

Таблица 2

**Медиаторы, секретируемые тучными клетками и базофилами крови**

Первичные медиаторы	
Гистамин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц.
Серотонин	Увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц.
Фактор хемотаксиса Эозинофилов (ФХТЭ)	Стимулирует хемотаксис эозинофилов.
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХТН)	Стимулирует хемотаксис нейтрофилов.
Протеазы	Вызывают секрецию слизи в бронхах, деграцию базальной мембраны кровеносных сосудов.
Вторичные медиаторы	
Фактор активации тромбоцитов	Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры легких.
Лейкотриены	Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких.
Простагландины	Вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких, агрегацию тромбоцитов, вазодилатацию.
Брадикинины	Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры.
ИЛ-1, ФНО-α	Участвуют в развитии системной анафилаксии, повышают экспрессию САМ на

	эндотелиальных клетках венул.
ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО-β, ГМ-КСФ	Разнообразные эффекты, связанные с развитием воспаления и процессами, сопутствующими ему.

Вторичные медиаторы синтезируются после антигенной активации клеток. К ним относятся фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, брадикинины, цитокины: ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО-β, ГМ-КСФ. В различных тканях и анатомических зонах концентрации и спектр первичных и вторичных медиаторов, содержащихся в тучных клетках, не одинаковы.

Гистамин образуется в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидина, составляет около 10% содержимого гранул. Его действие прослеживается уже в первые минуты после активации тучных клеток. Известны 3 типа рецепторов гистамина: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> и H<sub>3</sub>. Они имеют различное распределение в тканях и опосредуют различные эффекты при взаимодействии с гистамином. Биологические эффекты, наблюдаемые при аллергических реакциях, главным образом связаны с действием гистамина на H<sub>1</sub>-рецепторы. Клинически эти эффекты проявляются сокращением гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Повышением проницаемости венул, увеличением секреции слизи. Взаимодействие гистамина с H<sub>2</sub>-рецепторами приводит к повышению сосудистой проницаемости, их дилатации и стимуляции секреции экзокринных желез. Связывание гистамина с H<sub>2</sub>-рецепторами тучных клеток и базофилов подавляет их дегрануляцию и выброс медиаторов воспаления.

Лейкотриены и простагландины. Эти медиаторы являются метаболитами арахидоновой кислоты. Биологические эффекты, вызываемые этими веществами, значительно сильнее и дольше сохраняются, чем таковые опосредованные гистамином. Лейкотриены и простагландины вызывают бронхоспазм, повышают сосудистую проницаемость, усиливают секрецию слизи, вызывают агрегацию тромбоцитов.

Цитокины. Цитокины, продуцируемые тучными клетками и базофилами, являются факторами, поддерживающими местное воспаление, а также факторами локальной концентрации нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. ИЛ-4 повышает секрецию IgE В-клетками. ИЛ-5 повышает активность эозинофилов. Высокая концентрация ФНО-α способна привести к шоку при системной анафилаксии.

### Отсроченные реакции.

При развитии гиперчувствительности первого типа вслед за первой волной (ранних) реакций часто наблюдается развитие отсроченных реакций. Их возникновение связано с выбросом из тучных клеток вторичных медиаторов. Этот тип реакций наблюдается при бронхиальной астме, развивается, как правило, через 4-6 часов от начала аллергической реакции и длится 1-2 дня. Характеризуется развитием местного воспаления и инфильтрацией места развития реакции нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами (Т-клетками), базофилами. Цитокины ФНО-α и ИЛ-2, секретруемые тучными клетками, повышают плотность экспрессии на эндотелии сосудов молекул адгезии и HLA-антигенов, что способствует поддержанию воспалительного процесса и клеточной инфильтрации ткани. Основную роль в отсроченных реакциях играют эозинофилы, которые в пораженной области в клеточном инфильтрате составляют более 30 % всех клеток. Концентрирование их происходит под влиянием фактора хемотаксиса эозинофилов, секретруемого тучными клетками. Цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ГМ-КСФ способствуют их росту, дифференцировке и повышению активности. Наличие на их поверхности рецепторов к IgG и IgE позволяет им связывать комплексы антитело-аллерген, что, в свою очередь, вызывает активацию эозинофилов и секрецию ими медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, основной протеин, фактор активации тромбоцитов, катионные белки, нейротоксины. Эти вещества вызывают локальное повреждение ткани.

Кроме эозинофилов, существенную роль в хронизации воспаления и деструкции ткани играют нейтрофилы. Концентрацию их в области развития аллергической реакции вызывает хемотаксический фактор нейтрофилов. Под влиянием цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-5) и иммунных комплексов происходит их активация и продукция факторов воспаления и литических ферментов, оказывающих на окружающую ткань деструктивное воздействие. Таким образом, отсроченные реакции, наблюдаемые при аллергиях I типа, являются мощным элементом развития и поддержания воспаления и местного поражения ткани.

Регуляция аллергических реакций I типа.

Многочисленные наблюдения показывают, что развитие аллергии I типа определяется:

- 1) конституциональными особенностями организма;
- б) его адьювантными свойствами.

Сейчас установлено, что генетическая компонента играет существенную роль в развитии аллергических реакций. Известно, что если оба родители аллергики, то существует 50 % опасность быть аллергиком и ребенку. Если аллергик один родитель, то такая опасность составляет 30 %. На примере инбредных животных показано, что линия мышей BDF<sub>1</sub> обладает повышенной способностью на аллерген А продуцировать IgE, а линия мышей SJL – вовсе не секретирует этот класс Ig на этот антиген.

В экспериментах также установлено, что развитие IgE иммунного ответа является дозозависимой реакцией. Низкие, повторные дозы антигена, как правило, индуцируют стойкий IgE ответ, высокие дозы того же антигена вызывают транзиторную продукцию IgE, которая сменяется антителами класса G.

В других исследованиях показано, что форма антигенной презентации также оказывает существенное влияние на развитие и уровень IgE-продукции. Так, иммунизация крыс Lewis гемоцианином в сочетании с алюминиевыми квасцами (адьювантом) приводит к сильной выработке IgE, а иммунизации гемоцианином в адьюванте Фрейнда – к продукции антител класса G.

Важным регулятором аллергических реакций I типа выступают Тн1 и Тн2-лимфоциты и продуцируемые ими цитокины. Установлено, что Тн1-клетки подавляют этот тип иммунного ответа, а Тн2-клетки, напротив, его усиливают. Показано, что продуцируемые Тн2-лимфоцитами цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 через различные механизмы способны усиливать аллергические реакции. Доказано, что ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 стимулируют продукцию тучных клеток; ИЛ-3 и ИЛ-5 ускоряют созревание эозинофилов, повышают активность, способствуют их концентрации в месте проникновения аллергена.

В целой серии исследований *ин vitro* и *ин vivo* показано, что главенствующая роль в развитии аллергических реакций I типа принадлежит ИЛ-4. Он является тем фактором, который стимулирует дифференцировку IgE-коммитированных В-лимфоцитов, обладает способностью переключать синтез иммуноглобулинов на IgE. В опытах *ин vivo* обна-

2) видом антигена (аллергена);

3) дозой антигена;

4) местом проникновения;

5) чувствительностью вещества к катаболизму;

ружено, что инкубация В-клеток с ЛПС в сочетании с ИЛ-4 повышает в 500 раз количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности IgE и только в 20 раз количество В-клеток, экспрессирующих IgG<sub>1</sub>. Без ИЛ-4, под влиянием только одного ЛПС, увеличение количества клеток, экспрессирующих IgE, составляло 0,05%. В экспериментах на животных показано, что выработка IgE в ответ на введение аллергенов может быть полностью подавлена анти-ИЛ-4 моноклональными антителами. Также обнаружено, что ИЛ-4 дефектные мыши не способны продуцировать IgE и развивать иммунные реакции на гельминтные антигены, которые являются мощными природными аллергенами. Следует подчеркнуть, что характерной чертой больных аллергией является повышенный уровень Тн2-клеток (CD4) и повышенная их способность продуцировать ИЛ-4. В противоположность ИЛ-4, ИНФ-γ подавляет продукцию IgE. Учитывая, что ИНФ-γ продуцируется Тн1-клетками, а ИЛ-4 Тн2-клетками, можно заключить, что баланс субпопуляций этих Т-клеток имеет важное регуляторное значение в развитии аллергической реакции. Обнаружено, что у аллергиков при клонировании Т-клеток (CD4<sup>+</sup>) в основном образуются субъединицы, имеющие фенотип Тн-2-клеток (секретирующие ИЛ-4), а у лиц, не страдающих аллергией, клоны, состоящие из Тн-1 субъединиц (секретирующих ИНФ-γ). Эти данные указывают на то, что одним из перспективных подходов лечения и профилактики аллергий является восстановление нормального баланса Тн1/Тн2-клеток и их активности в продукции ИНФ-γ и ИЛ-4.

Диагностика гиперчувствительности I типа.

В настоящее время диагностика аллергии I типа ведется по содержанию в сыворотке общего IgE, наличию в ней аллерген-специфических АТ и кожным тестам с аллергенами.

По мнению исследователей, кожные пробы (аппликационные, скарификационные, внутрикожные) просты в постановке, высокоинформативны и позволяют выявлять как наличие сенсибилизации организма, так и вид аллергена, вызвавшего заболевание. Правда, эти пробы не лишены недостатков. Главными из них являются возможность развития системной анафилактической реакции, отсроченной

местной реакции. Для определения общего IgE и выявления аллерген-специфических АТ используются иммуноферментный и радиоиммунный методы. Оба метода обладают высокой чувствительностью и позволяют определять малые количества IgE.

Как отмечалось выше, у больных аллергией и лиц, склонных к аллергическим реакциям, уровень общего IgE всегда повышен (в норме 0,1-0,4 мкг/мл.)

Для определения уровня общего IgE используются специальные тест-системы, со-

держащие анти-IgE моноклональные антитела (МАТ). При внесении в такую тест-систему исследуемой сыворотки, имеющийся в ней IgE соединяется с анти-IgE МАТ, сорбированными на твердофазном носителе. Внесение в эту систему вторых анти-IgE-антител, меченных пероксидазой хрена, позволяет по количеству связавшихся меченных антител определять концентрацию IgE в сыворотке.

Принципиальная схема ИФА приведена на рисунке 7.

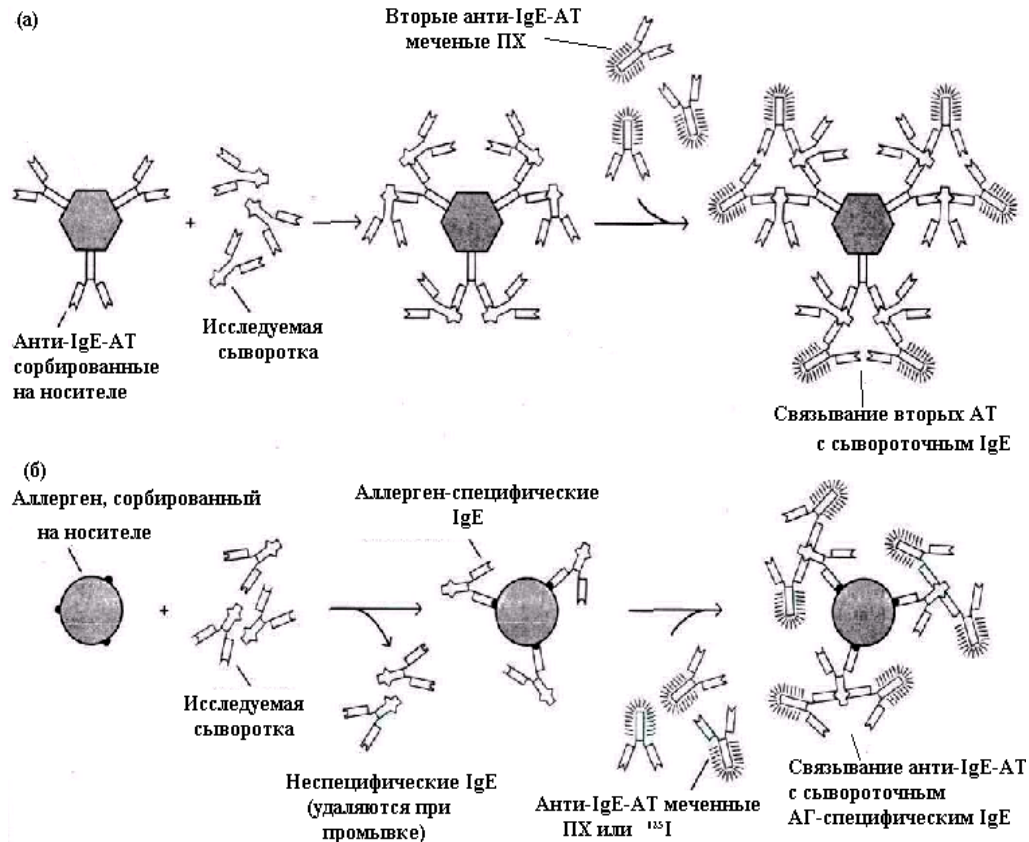


Рис.7. Схема проведения иммуноферментного анализа, используемого для выявления общего IgE (а) и аллерген-специфических антител (б)

Для выявления в сыворотке больных аллерген-специфических IgE, а также определения вида аллергена, вызвавшего сенсibilизацию организма, используются тест-системы, в которых к твердофазному носителю присоединен аллерген (рис.7). В настоящее время выпускаются тест-системы, содержащие все широко встречающиеся аллергены. При добавлении сыворотки к такой тест-системе в случае наличия в ней аллерген-специфических IgE, происходит связывание IgE аллергеном. Выявление IgE в тест-системе ведется с помощью анти-IgE-МАТ меченных либо радиоактивной меткой (<sup>125</sup>I), либо пероксидазой хрена. Схема

реакции приведена на рисунке 7. По количеству связавшихся анти-IgE-МАТ судят о количественном содержании специфических IgE в сыворотке больного.

По мнению исследователей, занимающихся проблемой аллергии, приведенных показателей достаточно для диагностики сенсibilизации организма, готовности его к развитию ал<sup>124</sup>лергических реакций I типа и идентификации антигена, вызвавшего аллергию.

Основные подходы в лечении больных гиперчувствительностью I типа.

Терапия этой категории больных основывается на следующих принципах:

1) Выявлении аллергена, вызвавшего сенсибилизацию организма и исключении контакта с ним. Для ряда заболеваний (аллергический ринит, пищевая аллергия) этого оказывается достаточным.

G и вызывает индукцию T-клеток супрессоров. Кроме того, при этом происходит активация Th1-клеток и продукции ИНФ- $\gamma$ , который, как известно, способен подавлять синтез ИЛ-4 и IgE-ответ. Формируемые в ходе проведения гипосенсибилизации антитела класса G способны эффективно связывать поступающий в организм аллерген, формируя иммунные комплексы, которые легко и быстро фагоцитируются и разрушаются под влиянием ферментативных систем клетки. Таким образом, защитные антитела G блокируют контакт аллергена с фиксированными на тучных клетках IgE, тем самым предотвращая развитие аллергической реакции и ее клинической манифестации.

3) Следующий подход в лечении аллергии, который в настоящее время исследуется в экспериментах на животных, заключается в индукции толерантного состояния к аллергену. Сейчас установлено, что формирование эффекторных T-хелперов, без которых не развивается гуморальная иммунная реакция, происходит только в случае поступления в клетку двух активационных сигналов – одного от взаимодействия с антигеном, другого от ко-стимулирующей лиганды – B7, экспрессированной на антиген-презентирующей клетке. Отсутствие ко-стимулирующего импульса приводит к развитию анергии у T-клеток и, следовательно, к неответности организма на аллерген. В эксперименте, к ряду аллергенов такое состояние удается индуцировать, блокируя экспрессию молекул B7.

4) Блокирование лекарственными препаратами процессов, связанных с дегрануляцией тучных клеток и инактивации высвободив-

2) Проведении гипосенсибилизационной терапии. С этой целью рекомендуется последовательное введение подкожно возрастающих доз аллергена. Эта процедура приводит к переключению синтеза АТ с класса E на класс H, снижая уровень медиаторов из клеток.

С этой целью используются следующие группы препаратов: антигистаминные препараты, теофиллин, кортикостероиды (кортизон),  $\beta$ -адренергические препараты (адреналин), кромолин-натрия.

Антигистаминные препараты, взаимодействуя с гистаминовыми рецепторами на клетках-мишенях, блокируют их взаимодействие с гистамином. H<sub>1</sub>-рецепторы успешно блокируются классическими антигистаминными препаратами (димедрол, диазолин, супрастин и др.), H<sub>2</sub>-рецепторы – новым классом антигистаминных препаратов (кларитин и др.).

Кромолин - натрий – предотвращает поток Ca<sup>2+</sup> внутрь тучных клеток, тем самым нарушая процесс их дегрануляции.

Теофиллин – блокирует фосфодиэстеразы, которые катализируют превращение цАМФ в 5'-АМФ. В результате пролонгируется высокий уровень в клетке цАМФ, что и блокирует дегрануляцию.

Адреналин и подобные препараты, взаимодействуя с  $\beta$ -адренергическими рецепторами тучных клеток стимулируют синтез в них цАМФ, что предотвращает выброс медиаторов из тучных клеток.

Кортикостероидные препараты (кортизон) блокируют превращение гистидина в гистамин, стимулируют синтез цАМФ в тучных клетках.

В заключение этого раздела следует заметить, что лечение аллергий I типа должно быть комплексным с учетом всех патогенетических звеньев и этапов развития иммунной реакции.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Г.Н.Дранник Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт. 1999. 604 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т./ Под редакцией Л. Йегера. М.: Медицина. 1986.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: Медицинское информационное агентство. 1999. 604 с.
4. Daser A. et. al. // Curr. opin. Immunology. 1995. Vol. 7. P. 762.
5. Kawakami T. et.al. // S. Immunology. 1992. Vol. 148. P. 3513.
6. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана Пер. с англ. М., Практика. 2000. 806 с.

**МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ I ТИПУ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**



*М.М. Попов, О.Г. Курінна*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

## РЕЗЮМЕ

Проаналізовано основні етапи формування та розвитку алергічних реакцій I типу. Розглянуто властивості і роль кожного з компонентів імунної реакції: алергенів, реагінів, тучних клітин та базофілів. Представлено основні принципи діагностики і лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:**

125

## MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISM OF I TYPE ALLERGIC REACTION DEVELOPMENT. BASIS PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY

*N.N. Popov, E.G. Kurinna*

V.N. Karazin Kharkiv National University

---

## SUMMARY

Main stages of formation and developing of allergic reactions of I type were analysed. Properties and the role of each components of the immune reaction: allergens, reagines, must cells and basofils were described. Basis principles of diagnostics and therapy were demonstrated.

**KEY WORDS:** allergy, allergens, reagines, must cells

УДК 616.5-002-08-06;616-056.3-084

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИКИ, РЕАБИЛИТАЦИИ

*Э.Н. Солошенко*

Институт дерматологии и венерологии АМНУ

---

## РЕЗЮМЕ

Представлены современные данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся патогенеза, диагностики, лечения, профилактики лекарственной болезни. Освещены дискуссионные вопросы этой проблемы, связанные с терминологией, статистикой, а также консенсусом дерматовенерологов и аллергологов на курацию больных лекарственной болезнью и их реабилитацию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лекарственная болезнь, диагностика, терапия, профилактика, реабилитация

Достижения фармакологии и фармацевтической промышленности, с одной стороны, позволяют обеспечить выздоровление и сохранение жизни миллионам людей, с другой – лавинообразный рост лекарственных препаратов, разнообразие методов их введения и способов применения свидетельствует, что все лекарственные средства, наряду с их положительными терапевтическими свойствами, оказывают побочные фармакологические эффекты, не составляющие суть их фармакодинамики и которые заранее не могут быть предусмотрены [1].

До сих пор не существует общепризнанной классификации побочного действия лекарственных средств. Среди известных классификаций, базирующихся на клинических или патогенетических подходах, наиболее распространенной является классификация, согласно которой выделяют [2]:

**I. Токсическое действие (резко усиленно основное действие, связанное с передозировкой препарата).**<sup>126</sup>

1. Абсолютная передозировка,
  - а) непосредственная;
  - б) лекарственная кумуляция.

2. Относительная передозировка:
  - а) замедление обезвреживания (инактивации);
  - б) недостаточная функция органов выделения.
1. Проявление действия на месте введения и выведения.
2. Проявление резорбтивного действия, кроме основного, на различные органы и системы (для химиотерапевтических средств – эффекты действия на организм больного).
3. Привыкание (для химиотерапевтических средств – развитие резистентных форм возбудителя).
4. Пристрастие (наркомания, токсикомания).
5. Синдром отмены (реакция перерегулирования, для наркотических средств – абстиненция).
6. Тератогенное действие.
7. Мутагенное (канцерогенное) действие.

### **III. Неспецифическое действие (связанное с индивидуальными особенностями организма).**

1. Идиосинкразия.
2. Лекарственная болезнь (аллергические реакции).

С нашей точки зрения, наиболее отвечающей современным представлениям, следует считать классификацию, в которой рассматривают следующие проявления побочных эффектов фармакотерапии:

1. Реакции, зависящие от прямого фармакологического действия препаратов и обусловленные: особенностями их фармакологического действия; потенцированием; несовместимостью; местно-раздражающим действием;

2. Реакции, обусловленные нарушением правил применения лекарственных средств (неправильной техникой применения; неправильной продолжительностью и временем введения; взаимодействием лекарств и пищевых продуктов);

3. Токсические реакции (передозировка вследствие превышения доз; кумуляция лекарственных средств в связи с нарушением их элиминации за счет функциональной недостаточности печени или почек; замедление метаболизма терапевтических доз лекарственных средств при ферментативной недостаточности);

4. Канцерогенное действие;

5. Мутагенное действие;

6. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарственных средств;

7. Суперинфекции и кандидозы;

### **II. Специфическое действие (виды действия, кроме основного, связанные с химическим строением, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препарата).**

8. Психогенные реакции и психофобии;

9. Реакции, обусловленные нарушением обменных процессов (лекарственная зависимость, синдромы абстиненции и наркомании; лекарственная устойчивость);

10. Реакции, обусловленные изменением специфической реактивности организма (аллергические реакции; псевдоаллергические реакции; фотосенсибилизация; иммунодефицитные состояния, индуцированные лекарствами) [3, 4].

Доля истинных аллергических реакций среди всех побочных эффектов лекарственной терапии по данным ВОЗ относительно невелика – 10–15%, а риск их развития составляет 3% на фоне регистрации скрытой повышенной чувствительности к медикаментам у 20% практически здоровых лиц. Однако эти официальные данные статистики являются лишь вершиной айсберга, в действительности же распространенность побочного действия лекарственных средств, как и истинных аллергических реакций, на медикаменты, до сих пор остается неизвестной. Это связано не столько с низким качеством их диагностики, сколько – с несовершенством международной классификации болезней десятого пересмотра, с отсутствием требовательности со стороны официальных органов статуправления статучета побочных эффектов фармакотерапии, несмотря на то, что они занимают второе место среди всех алергозов, имеют ежегодную тенденцию к росту, ведут к значительной потере дней трудоспособности, а нередко и к смертельным исходам, что указывает на их важное социальное значение.

Дискутабелен вопрос о терминологии истинной аллергии на лекарственные средства. Многолетние клинические наблюдения и экспериментальные исследования, проведенные в Институте дерматологии и венерологии АМН Украины, дают основание рассматривать истинные аллергические реакции не как симптом или синдром, а как самостоятельное мультифакторное заболевание – лекарственную болезнь, развивающуюся на фоне любого патологического процесса и приема медикаментозных средств, обусловленную не столько фармакологическими характеристиками самого лекарственного препарата, сколько особенностями иммунной системы больного и его

конституционально-генетической предрасположенностью. Правомочность такой формулировки подтверждается тем, что при развитии лекарственной болезни в патологический процесс вовлекаются все системы организма, несмотря на то, что клинически заболевание протекает с преимущественным поражением одной из них, причем чаще всего кожи. Именно поэтому лекарственная болезнь представляет интерес, наряду с клиницистами всех специальностей, прежде всего для дерматологов.

Анализ наблюдений за 755 больными лекарственной болезнью показал, что к факторам риска ее развития можно отнести 3 вида воздействий:

1. Факторы, связанные с природой лекарственного средства и его применением (аллергенность или иммунологическая активность препарата; доза, путь введения, длительность и частота курсов терапии);

2. Факторы, связанные с организмом больного (указания в анамнезе на: полипрагмазию и самолечение; психотравмы, эмоциональные стрессы; нервные и психические заболевания; аллергические заболевания; осложнения после введения вакцин и сывороток; длительный контакт по роду своей профессии с медикаментозными и химическими средствами, пестицидами; плохую переносимость запаха цветов, пыльцы деревьев, трав, духов, красок; эндокринную патологию; хронические соматические заболевания, особенно патологию желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, почек; инфекционные заболевания, в том числе микозы и онхомикозы кистей и стоп, а также наличие очагов хронической инфекции; отягощенную наследственность);

3. Факторы, связанные с сопутствующей медикаментозной терапией, поскольку известно, что некоторые препараты обладают адъювантными свойствами и повышают риск развития сенсibilизации.

Из этиологических факторов лекарственной болезни на первом месте стоит пенициллин и его аналоги (25.8%), затем анальгин (15.7%), новокаин (13.2%), амидопирин (10.5%), аспирин (8.5%), антигистаминные и кортикостероидные средства (7.8%), витамины группы В (6.9%), а также лекарственные препараты различных фармакологических групп, на долю которых суммарно приходится 11.6% всех аллергических реакций. Избирательная чувствительность к одному препарату выявляется у 19.6% обследованных, групповая – у 60.4%. Зависимости между дозой принято-

го лекарственного средства и возникновением лекарственной болезни, как и между химическим составом лекарственного препарата и клинической картиной заболевания, отметить не удастся, так как один и тот же медикамент может вызывать развитие различных клинических проявлений и наоборот. Повышенная чувствительность к медикаментам приобретает, как правило, в процессе лечения, что подтверждается хорошей переносимостью лекарственных препаратов в прошлом. Более частое развитие аллергических реакций на медикаменты отмечается при полипрагмазии, т.е. у больных, получающих одновременно много лекарственных средств.

Отягощенный индивидуальный аллергологический анамнез выявляется у 49% наблюдавшихся больных, причем у 6.2% из них в качестве сопутствующей патологии регистрируется пищевая аллергия, у 5.3% – поллиноз, у 3.8% – холодовая аллергия, у 3.2% – актинические дерматиты, у 2.5% – бытовая аллергия. Отягощенный семейный аллергологический анамнез отмечается у 10% обследованных.

Лекарственная болезнь развивается на фоне лечения соматической патологии, особенно желудочно-кишечного тракта (у 37% наблюдавшихся), патологии нервной (5%) и эндокринной (3%) систем, а также простудных заболеваний (28%) и заболеваний мочевыводящей системы (2%).

В последние годы отмечается рост лекарственной болезни среди больных распространенными дерматозами (у 25% обследованных), что делает данную проблему чрезвычайно актуальной для дерматологов. Так, по данным клиники института, лекарственная болезнь регистрируется у больных псориазом (8,2%), экземой (5,8%), разными дерматозами (3,1%), больных аллергическим и атопическим дерматитом (1,3%), крапивницей (1,2%), васкулитом (1,1%), микозом и онхомикозом кистей и стоп (0,9%), пиодермитами (0,9%), красной волчанкой (0,8%), нейродермитом (0,7%), ретикулезом (0,5%), эритродермией (0,4%), пузырчаткой (0,3%).

В основе развития лекарственной болезни лежат иммунологические механизмы, которые полностью соответствуют закономерностям любых аллергических реакций на антиген [5]. Несмотря на то, что механизмы иммунного ответа при аллергии изучены в эксперименте, причем с анализом отдельных компонентов иммунной системы на генетическом, молекулярном и клеточном уровнях, в то же время, по-прежнему остается недостаточно ясным,

как происходит их взаимодействие «ин vivo» на организменном уровне, как недостаточно понятны до сих пор механизмы толерантности, аутоиммунитета. Широко распространенное утверждение о том, что иммунодефицитные состояния, к которым относят и лекарственную болезнь, связаны с недостаточностью функционирования иммунной системы, а аутоиммунная патология – с ее гиперфункцией, оказалось неверным. В последние годы патогенетический принцип подхода к оценке иммунной системы позволил по-иному интерпретировать происходящие в организме патологические процессы, согласно которым не только при аутоагрессии, но и при иммунодефицитных заболеваниях развивается чрезмерная активация иммунокомпетентных клеток. Однако, если при аутоиммунных процессах активация приводит к накоплению аутореактивных клонов (отсутствие апоптоза), то при иммунодефицитах их активность заканчивается гибелью (апоптоз). Апоптотический механизм иммуносупрессии в настоящее время активно изучается в патогенезе не только аутоиммунных расстройств и иммунодефицитов, но и аллергических заболеваний [6]. Эти данные еще раз подтверждают известный тезис о том, что иммунология и аллергология по сей день остаются постоянно развивающимися науками, в которых еще много нерешенных проблем.

Одной из таких нерешенных проблем является совершенно не изученный апоптотический механизм иммуносупрессии в патогенезе лекарственной болезни, которая, как и любой аллергический процесс, протекает в три стадии (иммунологическая, патохимическая, патофизиологическая) [4]. Известно, что особенность патогенеза лекарственной болезни проявляется в иммунологической стадии, поскольку большинство лекарственных средств являются простыми химическими веществами небелковой природы, которые в иммунном отношении считаются неполноценными антигенами. Для того, чтобы оказывать сенсибилизирующий эффект, они должны предварительно превратиться в полный гаптен, что происходит в три этапа. Вначале образуется гаптен, т.е. лекарственный препарат превращается в форму, которая может реагировать с белками. На втором этапе происходит конъюгация образовавшегося гаптена с белком конкретного организма или молекулой-носителем, в результате чего образуется полный антиген. На заключительном этапе развивается иммунная реакция организма на образовавшийся ком-

плекс гаптен-носитель, ставший для организма чужеродным. Следует отметить, что все лекарственные средства в организме подвергаются метаболическим превращениям, в результате чего образуются соединения, которые, как правило, выделяются из организма. Если же в результате биотрансформации препарата появляется вещество, способное соединяться с белками организма, то создается предпосылка для сенсибилизации. Такие благоприятные условия возникают преимущественно у лиц с особым фенотипом ферментных систем, например при сниженной активности ацетилтрансферазы печени [5]. Особенности метаболизма объясняются и факты развития лекарственной болезни только у определенного процента больных. Это позволяет также понять и такие случаи, когда препарат в течение ряда лет хорошо переносился, а затем вдруг стал вызывать аллергическую реакцию.

С учетом всех обнаруженных у больных изменений в гомеостазе и нейро-гуморальной регуляции, сотрудниками института разработана своя концепция этиопатогенеза лекарственной болезни, согласно которой у лиц с конституционально-генетической предрасположенностью в ответ на кратковременный или длительный прием медикаментозных средств развивается стресс, что по данным реакции стресс-синдром проявляется в конформационных изменениях в белковой структуре цитоплазмы клеток. В свою очередь, острый или хронический стресс на фоне гипокинезии, постоянных эмоциональных нагрузок, психических травм, различной соматической патологии приводит к нарушению функциональной деятельности диэнцефально-стволовой области головного мозга, в частности, гипоталамуса. В результате изменяется выработка соответствующих либеринов, стимулирующих выделение гормонов гипофиза: усиливается продукция АКТГ и нарушается секреция гонадотропных гормонов. Это проявляется в сдвигах в андрогенно – эстрогенном равновесии и, в свою очередь, делает организм чувствительным к воздействию всех аллергенов, в том числе лекарственных. При этом увеличение выделения АКТГ на ранних этапах усиливает секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников, что рассматривается как выражение защитно-компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза. При продолжающемся же воздействии аллергенов развивается несостоятельность защитно-компенсаторных механизмов, происходит истощение

резервных возможностей коры надпочечников. О последнем свидетельствует обнаруженный нами у больных лекарственной болезнью низкий уровень тирозина в крови на фоне высокого содержания в ней кортизола. Активно включается в защитно-компенсаторные реакции тиреоидная система, как одно из важнейших звеньев адаптации, что подтверждается изменениями содержания в плазме общего тироксина и трийодтиронина. Выражением компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза, является повышение функциональной активности симпатoadrenalовой системы, системы АХ-АХЭ, изменения содержания некоторых других биологически активных веществ. Вследствие сдвигов нейро-эндокринной регуляции у больных развиваются изменения в микроциркулярном, кислотно-щелочном, водно-электролитном гомеостазах, в содержании некоторых микроэлементов, а также в активности ферментов. Стресс и нарушение механизмов нейро-эндокринной регуляции изменяют нормальное течение процессов перекисного окисления липидов, приводят к снижению антиоксидантной системы и неспецифических средств защиты, а также функциональной активности Т- и В-систем иммунитета. В итоге формируется иммунодепрессия и склонность к развитию аутоагрессии, что имеет ведущее значение в развитии лекарственной болезни.

Известно, что аллергические реакции на лекарственные средства могут быть обусловлены 4 типами иммунологических реакций – реагиновым, цитотоксическим, иммунокомплексным, гиперчувствительностью замедленного типа [7]. При этом, реагиновый (I) тип выявляется у 37% обследованных, развитие по типу иммунных комплексов (III тип) – у 3%, гиперчувствительность замедленного типа (IV) – у 60%, в то время как проявления по цитотоксическому (II) типу регистрируются довольно редко. Многообразие иммунологических типов выражается полиморфизмом клинических проявлений по типу эритем (30,5%), в том числе многоформной эксудативной (10,8%) и фиксированной эритем (4,8%), дерматитов (29,5%), крапивницы и отека Квинке (22,5%), экземоподобных поражений кожного покрова (4,8%), эритродермии (4,8%), васкулитов (4,4%), синдрома Лайелла (1,8%), сывороточноподобных реакций (1,1%), дерматомиозита (0,35%), красной волчанки и лихорадки (0,3%).

По тяжести течения различают тяжелое течение лекарственной болезни, которое отме-

чается у 19% больных, средней тяжести – у 41%, легкое течение – у 40%. По остроте процесса выделяют острую, латентную и рецидивирующую лекарственную болезнь.

С учетом изложенного, чрезвычайно важно лекарственную болезнь классифицировать не только с учетом ее клинических проявлений и патогенетических типов, но и остроты, тяжести течения, а также аллергена, виновного в развитии аллергического состояния.

Диагностика лекарственной болезни при характерном аллергологическом анамнезе <sup>130</sup> типичных ее клинических проявлениях обычно не вызывает затруднений, при этом подтверждением диагноза служит циклическое течение процесса и довольно быстрая его ремиссия после отмены плохо переносимого лекарственного средства. Трудности диагностики возникают в случае развития лекарственной болезни на фоне кожной патологии, за осложнение которой она нередко и принимается. Не менее сложно дифференцировать лекарственную болезнь от псевдоаллергических реакций на лекарственные средства, которые клинически очень схожи между собой, однако в своем развитии не имеют иммунологической стадии. Существуют в основном только субъективные дифференциально-диагностические критерии различия лекарственной болезни и псевдоаллергических реакций. Помогают в их дифференциальной диагностике лишь данные аллергологического анамнеза (при псевдоаллергических реакциях не удается установить периода сенсibilизации; продолжительность этих реакций обычно кратковременна; не бывает повторных реакций при применении сходных в химическом отношении препаратов), а главное – результаты пробирочных специфических иммунологических и биофизических тестов (при псевдоаллергии они отрицательны).

Не меньшие трудности имеются при постановке этиологического диагноза лекарственной болезни, когда встает вопрос об идентификации из множества применявшихся медикаментов того, который виновен в ее развитии. Кожные пробы с лекарственными аллергенами не используются из-за опасности для жизни больных, а также из-за возможности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Главная роль в постановке этиологического диагноза принадлежит специфической лабораторной диагностике, основу которой составляют иммунологические методы, отношение к которым, как и к кожным пробам, весьма противоречиво. Это свя-

зано с трудностью их постановки, особенно в учреждениях практического здравоохранения, из-за необходимости иметь либо виварий, радиоиммунную лабораторию, люминесцентный микроскоп и т.д. Помимо указанного, существуют сложности, обусловленные тем, что для постановки почти всех иммунологических тестов требуется длительное время. Усугубляются трудности диагностики отсутствием стандартизированных лекарственных аллергенов, в связи с чем приходится работать с аллергенами, характеризующимися различными физико-химическими параметрами, для которых не всегда возможно подобрать оптимальные концентрации, а также их растворители.

Принимая во внимание все вышесказанное, в последние годы многими исследователями, в том числе и сотрудниками Института дерматологии и венерологии АМНУ, довольно широко разрабатываются биофизические методы, которые позволяют выявлять виновный лекарственный аллерген в течение нескольких минут. Это способы этиологической экспресс-диагностики лекарственной болезни путем оценки:

- максимума интенсивности сверхслабого свечения сыворотки крови, предварительно инкубированной с предполагаемым лекарственным аллергеном, индуцированной перекисью водорода;

- максимума интенсивности биофлуоресценции сыворотки крови, индуцированной предполагаемым лекарственным аллергеном;

- скорости наступления гемолиза эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов;

- скорости оседания эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов;

- уровня поглощения ультразвука в эритроцитах, предварительно инкубированных с предполагаемым лекарственным аллергеном.

Наряду с этим, в Институте дерматологии и венерологии АМНУ разрабатывались и продолжают разрабатываться диагностические устройства для этиологической экспресс-диагностики, основанные на оценке:

1. Скорости оседания эритроцитов (совместно с Харьковским Техническим университетом радиоэлектроники);

2. Уровня поглощения ультразвука эритроцитами, предварительно инкубированные с предполагаемым лекарственным аллергеном (совместно с Харьковским приборостроительным заводом им. Т.Г. Шевченко).

Кроме того, сотрудниками института совместно с Национальным техническим университетом «ХПИ» разработана автоматизированная информационная система по ранней диагностике и профилактике алергодерматозов на предприятиях химико-фармацевтической промышленности, которая позволяет: выделять группы риска; определять степень риска заболеваемости алергодерматозами для каждого обследуемого и давать ей количественную оценку; оценивать психоэмоциональное состояние рабочих и служащих предприятия; осуществлять автоматизированный профотбор поступающих на работу; вести учет профессионально обусловленных алергических заболеваний; выбирать индивидуальный профилактический комплекс в зависимости от состояния иммунного гомеостаза и адаптационно-компенсаторных возможностей организма; анализировать эффективность профилактических мероприятий.

Терапия больных лекарственной болезнью базируется на патогенетических механизмах этого заболевания и на индивидуализированном подходе. Лечение проводят в два этапа. На первом этапе осуществляют мероприятия, направленные на выведение больного из острого состояния. Второй этап лечения начинают в стадии ремиссии, в течение которой комплекс мероприятий направляют на изменение реактивности больного и предупреждение у него в дальнейшем наступления рецидивов. Из разработанных в институте новых методов терапии лекарственной болезни следует отметить:

- комплексно-последовательный способ, заключающийся в последовательном воздействии лекарственных средств на различные уровни интеграции организма, начиная с высших отделов центральной нервной системы и оканчивая органами иммуногенеза;

- способ, заключающийся в сочетанном назначении энтеросорбентов и определенных физиотерапевтических воздействий;

- способ лечения адреноблокаторами и антиоксидантами;

- комплексный способ лечения, основанный на чередовании электросна с ультрафонофорезом токоферола ацетата проекции печени;

- способ, заключающийся в сочетанном использовании локальной и точечной гипотермии, который особенно показан больным с сопутствующей холодовой алергией или крапивницей;

- способ, основанный на дифференциро-

ванном подходе к лечению лекарственной болезни и псевдоаллергии на фармакологические препараты, при этом для лечения лекарственной болезни больным назначают комплекс, регулирующий иммунологический конфликт, а для лечения псевдоаллергии - комплекс, регулирующий кортико-гипоталамо-гипофизарные взаимоотношения, функцию печени, а также уровень гистамина, ненасыщенных жирных кислот и активность комплекта.

В институте разработана своя концепция борьбы с лекарственной болезнью, которая включает:

**ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ** по отношению к действию на организм вредных (радиоактивных, химических) факторов внешней среды;

**ЭТАПНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ** нарушений неспецифических средств защиты организма, вызванных различной предшествующей соматической и инфекционной патологией;

**ТЕРАПИЮ;**

**СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАБИЛИТАЦИЮ** реконвалесцентов.

**ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ** по отношению к действию на организм вредных факторов внешней среды являются в значительной степени задачей социальной гигиены.

Цель **ЭТАПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ** состоит в управлении иммунным гомеостазом больного, который ослабляется при воздействии на организм различных эндогенных и экзогенных факторов. Учитывая, что реактивность организма снижается независимо от специфики процесса, большинство клиницистов традиционно до сих пор используют способы ее повышения с помощью биостимулирующих и иммуномодулирующих средств (алоэ, биосед, фиБС, полибиолин, румалон, спленин, стекловидное тело, рибоксин, тимоген, Т-активин, левамизол и т.д.). Однако этот путь нормализации иммунного гомеостаза путем активизации адаптационно-приспособительных механизмов предпочтителен только в случаях, когда не чрезмерно истощены резервные силы организма. Что же касается больных лекарственной болезнью, то, по нашему мнению, адаптационные механизмы у них ослаблены в значительной мере. Именно поэтому при этой патологии предпочтителен второй путь нормализации нарушенного состояния Т- и В-систем иммунитета – системное биоингибирование, при котором упорядочения нарушенных процессов достигают за счет экономного расходования энергетических ресурсов путем перевода жизнедеятельности

организма больного с одного энергетического уровня – катаболического на более экономный – умеренного метаболизма. С этой целью больного насыщают биологически активными элементоорганическими соединениями, нейрорептиками и энергоаккумулирующими средствами (иглорефлексотерапия; гипотермия; слабоминерализованная вода, активированная ультрафиолетовым светом), которые являются методом выбора коррекции нарушенного гомеостаза.

Из других средств этапной профилактики целесообразно: вводить в рацион питания витамины антиоксидантного действия (С, Е, К, А, Р, РР), особенно лицам, контактирующим с лекарственными и химическими аллергенами в процессе своей профессиональной деятельности, а также лицам длительно получающим медикаменты по поводу соматической патологии; следить за достаточным содержанием в пищевых продуктах микроэлементов, поскольку их дисбаланс в питании приводит к снижению защитных сил организма; назначать адаптогены в межрецидивном периоде, используя в качестве «адаптационной» терапии природные факторы в виде ультрафиолетовых и бальнеотерапевтических воздействий; рекомендовать средства, направленные на сохранение стабилизации внутриорганизменного экологического равновесия и на ликвидацию дисбактериоза кишечника; проводить мероприятия по антенатальной профилактике – закаливанию организма с первых месяцев жизни ребенка; пропагандировать здоровый образ жизни (занятие физкультурой и спортом, выполнение должного режима труда и отдыха); лицам с конституционально-генетической предрасположенностью к аллергическим заболеваниям соблюдать гипоаллергическую диету. В последние годы при проведении терапевтических, и особенно реабилитационных, мероприятий в плане концепции борьбы с лекарственной болезнью преимущество отдается немедикаментозным методам лечения или их комбинации с гипосенсибилизирующими средствами.

Наряду с достижениями по проблеме «Лекарственная болезнь», существует еще много нерешенных и дискуссионных вопросов. Прежде всего, совершенно не изучены апоптоз и роль эритрона в механизмах развития сенсибилизации. При срыве адаптационных механизмов в формировании иммунного ответа на медикаментозные препараты остается недостаточно выясненным значение нервной и эн-

докринной систем, как и цитокинов, ферментов и микроэлементов.

В условиях повсеместного химического загрязнения окружающей среды возникают трудности дифференциальной диагностики не только атипичных, но даже типичных проявлений лекарственной болезни от истинных дерматозов (крапивница, васкулит, экзема и т.д.), некоторых инфекционных заболеваний (скарлатина, корь, краснуха, чесотка, рецидивный сифилис и т.д.), а также от псевдоаллергических реакций на медикаменты.

Помимо трудностей постановки клинического диагноза, существуют трудности и этиологической диагностики лекарственной болезни, связанные с тем, что фактически она не налажена во многих лечебно-профилактических и специализированных учреждениях Украины, в том числе в городских и областных аллергологических кабинетах. Поэтому в тех случаях, когда на основании данных аллергологического анамнеза и клиники возникает предположение о развитии у больного лекарственной болезни, то клинический диагноз большинство из врачей не имеют возможности подтвердить результатами специфических иммунологических тестов. В какой-то мере, это связано с отсутствием универсального высокочувствительного экспресс-метода специфической диагностики, стандартизированных лекарственных аллергенов для инвитровских постановок.

Все вышесказанное, как и отсутствие объективных критериев дифференциальной диагностики истинных аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты, а также единого взгляда на терминологию и классификацию лекарственной болезни приводит к тому, что больные лекарственной болезнью часто регистрируются под другими диагнозами.

Определенный вклад в путаницу при диагностике вносит несовершенство Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра [8], в которой симптомы и синдромы, связанные с побочным действием лекарственных средств, выделены в разные классы (классы 12, 19, 20, 21), и отсутствует термин «Лекарственная болезнь», позволяющий объединять ее различные клинические проявления. Это исключает возможность изучать динамику распространенности побочного действия лекарственных средств, в том числе – лекарственной болезни.

Существует также несовершенная официальная документация по учету побочного дей-

ствия лекарственных средств, в соответствии с которой среди всех их проявлений отдельно можно регистрировать только «Анафилактический шок», в то время как остальные нозологии объединяются в графе «Прочие». Именно поэтому в Украине отсутствуют данные официальной статистики по заболеваемости лекарственной болезни, что не позволяет анализировать ее динамику по регионам, затрудняет проведение профилактических, противорецидивных, а также реабилитационных мероприятий среди больных и групп риска.

Дискутабельными остаются вопросы консенсуса дермато-венерологов и аллергологов по ведению больных лекарственной болезнью. Известно, что в функциональные обязанности аллергологов входит не только выявление у больных этиологического фактора лекарственной болезни, но и их лечение, главным образом, специфическими аллергенами. Собственный многолетний опыт и данные литературы свидетельствуют, что специфическая терапия больных лекарственной болезнью в настоящее время практически не применяется. Специфическая диагностика по выявлению лекарственного препарата, виновного в развитии аллергического состояния, носит, хотя и важный, но вспомогательный характер. Главными же в диагностике, помимо аллергологического анамнеза, являются клинические проявления, которые могут напоминать клинику некоторых инфекционных заболеваний, псевдоаллергических реакций, любого истинного дерматоза, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика. Поэтому для больных лекарственной болезнью, особенно с преимущественно кожными ее проявлениями, ведущим консультантом должен быть дермато-венеролог. Аллерголог же, даже самый опытный, поскольку не имеет профессиональных знаний по дерматологии, способен неверно интерпретировать клинические проявления и принять за лекарственную болезнь одно из кожных заболеваний.

С учетом всего вышесказанного, в настоящее время назрела острая необходимость организации во всех областях Украины клиничко-диагностических Центров иммунологии и аллергологии, в которых бы были объединены усилия аллергологов, клинических иммунологов и дерматологов, как и других узких специалистов, по оказанию населению квалифицированной иммунологической и аллергологической помощью. Однако, несмотря на действующий приказ МЗ Украины N104 от 27.04.98г. «О развитии клинической иммунологии в



Україне», на фоні проведеної реорганізації здравоохорони і скорочення штатів во всіх лікувально-профілактичних закладах, до сих пор не вирішуються питання організації міських, обласних і міжрегіональних медичних Центрів клінічної імунології

і алергології для дорослих і дітей, котрі б взяли на себе функцію дослідження і лікування хворих не тільки з імунопатологією, але і з алергіями, в тому числі з лікувальною хворобою.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Червоненко Н.М., Белоус Л.И., Дунаев В.В., и др. // Лікарська справа. 1993. № 8. С. 100 – 103.
2. Давыдов В.Ф. // Фармакология и токсикология. 1980. Т. 43. № 6. С. 652 – 661.
3. Лопатин А.С. // Терапевтический архив. 1992. № 10. С. 6 – 8.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Уч. пособие. Одесса: АстроПринт, 1999. 604 с.
5. Новиков Д.К. Клиническая аллергология: Справ. пособие. Мин.: Выш. шк. 1991. 511 с.
6. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова М.В., и др. // Алергология и иммунология. Т.1. №1. С.15- 23.
7. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия. К.: Наука, 1989. 84 с.
8. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем (МКХ-10) (десятий перегляд). ВООЗ, Женева, 1998. Т.1. Ч. 1. 685 с.

## **СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОЇ ХВОРОБИ. НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ, ТЕРАПІЇ, ПРОФІЛАКТИКИ, РЕАБІЛІТАЦІЇ**

*Е.М. Солошенко*

Інститут дерматології та венерології АМН України

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Представлені сучасні дані літератури та результати власних досліджень, що стосуються патогенезу, діагностики, лікування, профілактики лікарської хвороби. Висвітлені дискусійні питання цієї проблеми, пов'язані з термінологією, статистикою, а також консенсусом дерматовенерологів і алергологів на курацію хворих на лікарську хворобу та їх реабілітацію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лікарська хвороба, діагностика, терапія, профілактика, реабілітація

## **THE DRUG DISEASE PROBLEM UPDATE. NEW TECHNOLOGIES OF DIAGNOSTICS, THERAPY, PROPHYLAXIS AND REHABILITATION**

*E.N. Soloszenko*

The Institute of Dermatology and Venerology of the Ukrainian Medical Sciences Academy

---

#### **SUMMARY**

Modern literature data and investigations results related to the drug disease pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis are represented. The discussional matters of the problem related to the terminology, statistics as well as dermatologists and alergologists consensus for curation and rehabilitation of patients with drug disease are described.

**KEY WORDS:** drug disease, diagnostics, therapy, prophylaxis, rehabil

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 545/2002

**МЕДИЦИНА**

Випуск 3

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Савченко В.М.*

Підг. до друку 27.05.2002 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

**ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ  
ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ ім. В.Н. КАРАЗІНА**

**Яких спеціалістів готуємо**

Спеціалістів з лікувальної справи (сертифікат НД-III № 214677 від 13.04.99 - спеціальність 6.1101 Медицина, 7.110101 "Лікувальна справа")

**На яких умовах, де і ким можуть працювати випускники**

З лікувальної справи після інтернатури в медичних закладах за всіма лікарськими спеціальностями, за винятком стоматології та гігієни

**Переваги класичного університету**

Університет пропонує студентам факультету можливість паралельно отримати ще одну вищу університетську освіту з адміністративного менеджменту, психології, інформатики, прикладної фізики, іноземних мов, тощо.

**Термін навчання**

З лікувальної справи – 6 років (з можливістю закінчення подовження навчання за лікувальною справою)

Інтернатура 1-2 роки в Харківській академії післядипломної освіти або аспірантура на факультеті.

**Вступні іспити**

За державним замовленням - математика - усно – 20 балів; Українська (російська) мова – диктант – залік.

За індивідуальним контрактом – комплексний іспит у формі співбесіди

**Ліцензований обсяг**

З лікувальної справи - 60 (10 за держзамовленням і 50 на умовах індивідуального контракту) осіб на рік

**Історичні корені та відродження**

Корені факультету - корені Університету. При відкритті у 1805 р. серед перших чотирьох мав відділення лікарських і медичних наук. Відділення перетворилося в медичний факультет, який проіснував 115 років. В 1934 р. університет відновився, але без медичного факультету. В 1992 р. з надбанням незалежності Україною на рішення Міністерства освіти університет розпочав підготовку лікарів. В березні 1993 р. відкрився факультет фундаментальної медицини.

**Адміністрація факультету**

**Декан - Яблучанський Микола Іванович, д.м.н., проф.**

**Заступники декана:**

- з навчальної роботи - *Говаленкова Ольга Львівна*, к.м.н., доцент
- з фундаментальної підготовки - *Наумова Елла Олександрівна*, к.м.н., доцент
- з лікувальної роботи - *Цівенко Олексій Іванович*, к.м.н., асистент
- з наукової роботи - *Савченко Віктор Миколайович*, проф.
- з загальних та економічних питань - *Тягун Ірина Миколаївна*
- з виховної роботи – *Власова Наталя Прокопівна*

**Як нас знайти**

Адреса: 61077, м. Харків, пл. Свободи 4, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, факультет фундаментальної медицини.

**Розташування адміністрації:**

м. Харків, пр. Леніна 20, 4-й поверх, праве крило.  
Тел.: 8-0572-302455, 457450, Факс – 8-0572-302455,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)  
WEB-сторінка: <http://www-fundmed.univer.kharkov.ua>

**Факультет - реальна сила**

Викладають 20 докторів наук, професорів, 64 кандидатів наук, доцентів та викладачів. В аспірантурі 6 пошукачів. На шести курсах навчається 421 студентів, у тому числі 70 із закордонних країн.

**Кафедри**

- внутрішніх хвороб
- хірургічних хвороб
- педіатрії, акушерства і гінекології
- загальної і клінічної патології
- загальної і клінічної імунології і алергології
- комп'ютерних технологій і математичного моделювання в медицині

**Бази**

Власні, представлені всіма факультетами та науково-дослідними інститутами (лазерної біології і лазерної медицини, біології) університету, наукові і медичні установи міста: науково-дослідні інститути охорони здоров'я дітей і підлітків, дерматології та венерології, травматології і ортопедії, Дорожня клінічна лікарня №1, Центральна клінічна лікарня №5, лікувальні заклади Держинського району м. Харкова, Салтівське медичне містечко, Харківський гарнізонний госпіталь, інш. Плідне співробітництво факультет має з Харківською медичною академією післядипломної освіти, професорсько-викладацький потенціал якої залучений до клінічної підготовки майбутніх фахівців з медицини.

**Факультетська наука**

Наукові дослідження присвячені найсучаснішим проблемам теоретичної і клінічної медицини, носять комплексний характер і використовують переваги класичного університету. Приклади – медико-археологічні дослідження у співдружності з істориками, вивчення біомеханіки та автономної нервової регуляції кровообігу з математиками, органозберігаючі хірургічні технології з фізиками, інш. З 1995 р. видається науковий медичний журнал англійською мовою "School of Fundamental Medicine Journal", реорганізований з 2000 року в Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія «Медицина». Встановлені контакти з вченими і викладачами медичних факультетів університетів США, Німеччини, Австрії, Туреччини та інш. Факультет підтримує товариські відносини з колегами з Дніпропетровського і Московського університетів, медичними вузами і науково-дослідними інститутами України. Співробітники виконують дослідження за грантами Міжнародного наукового фонду, НАТО, та інш.

**По яким програмам навчаються студенти**

Стандартні програми МОЗ зі збільшенням навчальних годин на фундаментальну підготовку з математики і програмування на ЕОМ, фізики та інш. природничих предметів. Викладання повного обліку професійно-орієнтованих дисциплін передбачає спеціалізацію з менеджменту в охороні здоров'я, медичної психології, медичної біофізики, медичної біомеханіки, молекулярної біології, клінічної біохімії, клінічної генетики, клінічної імунології, клінічної мікробіології, клінічної фізіології, клінічної патології та інш. Факультет готує лікарів XXI століття!

**Чи маємо досвід випусків лікарів**

В 1998-2001 рр. відбулися чотири перші випуски. Випускники на державних іспитах показали високий рівень знань. До факультету надходять позитивні відгуки з медичних закладів, де працюють наші випускники.

**Ми пишаємося факультетом і університетом!**