

Міністерство освіти і науки України

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

597/2003



ISSN 0453-8048

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 597

МЕДИЦИНА  
Випуск 6

ХАРКІВ  
2003

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини.

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

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

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Адреса редакційної колегії: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 20,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
факультет фундаментальної медицини,  
тел./факс (057) 702-04-55; 45-74-50,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Відповідальний секретар – Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент.

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 8 від 3.10.2003 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 4063 від 02.03.2000 р.

# З М І С Т

## Проблемні статті

*Коваленко В.М., Яблучанський М.І.*

ДІАСТОЛА СЕРЦЯ (фізіологія, зміни при патологічних станах) 5

*Ватутін М.Т., Калінкіна Н.В., Кірієнко Т.С., Кетінг О.В., Риджок В.В., Салдадзе І.А.*

ЗМІНЕННЯ ВНУТРІСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПІД ВПЛИВОМ АНТРАЦИКЛІНІВ 14

## Експериментальні дослідження

*Годлевський Л.С., Степаненко К.І.*

РОЗВИТОК АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ В РЕЗУЛЬТАТІ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМУ У КОТІВ З МОДЕЛЬОВАНОЮ ПРОСТОЮ ПАРЦІАЛЬНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ 20

*Коболєв Є.В.*

ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (ТМС) НА ЕПІЛЕПТИФОРМНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ З ФАРМАКОЛОГІЧНИМ КІНДЛІНГОМ 27

*Романова О.А.*

РОЛЬ ФАКТОРІВ СИРОВАТКИ У РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОГО МОЗКУ ТВАРИН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ ТА МІСЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ 32

## Клінічні дослідження

*Ануфрієва Л.В., Яблучанський М.І., Бичкова О.Ю.*

ЗАГАЛЬНА ПОТУЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ 36

*Водяницька Н.А., Яблучанський М.І., Макієнко Н.В.*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРИЧНОЇ КАРДІОВЕРСІЇ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ 41

*Ігнаткіна О.В., Федько І.Д., Лисенко Н.В.*

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ ТА МЕТОПРОЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ СЕРЕД РІЗНОВІКОВИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ 44

*Капустін Р.В.*

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЕНЕЛБІН НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ДИСЦІРКУЛЯТОРНІЙ АНГІОЕНЦЕФАЛОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ 49

*Лавелін С.Б., Панчук С.М., Гололобова О.В.*

ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ 52

<i>Лахно І.В., Проценко О.С., Федорищева В.О., Ткачов А.Є.</i>	
ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА З ГЕСТОДЕНОМ ЛОГЕСТА У ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ	56
<i>Макієнко Н.В., Крайз І.Г., Картвелишвили Г.Ю., Усань Н.Ю., Яблучанский М.І.</i>	
КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ КОМБІНАЦІЄЮ АМІОДАРОНУ ТА КАРВЕДІЛОЛУ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧІЙ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	60
<i>Попов М.М., Овчаренко А.С.</i>	
СТАН РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЛІМФОЦИТІВ ХВОРИХ КОМБІНОВАНИМИ ФОРМАМИ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ	64
<i>Степанов А.В.</i>	
ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ВПЛИВОМ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	68
<i>Суліма Т.М., Багацька Н.В.</i>	
ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ХЛОПЦІВ ПО ДЕРМАТОГЛІФІЧНИМ МАРКЕРАМ	75
<i>Устименко О.В.</i>	
КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ З КЛІНІЧНО-МАНІФЕСТОВАНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА	79
<i>Філіппова О.Ю.</i>	
РОЛЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ У ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ	83
<i>Хворостинка В.М., Лахно О.В.</i>	
ПОРУШЕННЯ СПЕКТРУ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ТА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ	87
<i>Хворостов Є.Д., Бичков С.О., Гриньов Р.М., Черкова Н.В.</i>	
ПРОФІЛАКТИКА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ	93
<i>Хижняк О.О.</i>	
ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГІПОТАЛАМІЧНОМУ СИНДРОМІ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ДИТЯЧОМУ ТА ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ	97
<i>Яблучанська Т.П., Вакуленко І.П.</i>	
КЛАС СТАНДАРТНОГО ВІДХИЛЕННЯ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І УЛЬТРАЗВУКОВІ ПОКАЗНИКИ ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	100

## Фізіологія людини

<i>Піліпчук В.В.</i>	
ПРОФІЛЬ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ ЯК ФАКТОР МОДУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ	105

УДК: 616.531/534:57

**ДИАСТОЛА СЕРДЦА****(физиология, изменения при патологических состояниях)****В.Н. Коваленко<sup>1</sup>, Н.И. Яблучанский<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев;<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина**РЕЗЮМЕ**

Преставлено систематическое изложение диастолы левого желудочка (ЛЖ) в физиологических условиях и при патологических состояниях, Диастола рассматривается как ключевой процесс в биомеханике сердца, формирующий систолу и через нее всю циклическую деятельность кровообращения. Акценты на диастолической функции, ранние и обоснованные вмешательства при диастолической дисфункции – важный компонент вторичной профилактики сердечной недостаточности и ее эффективного лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диастола сердца, физиология, патология, клиника

Диастола – ключевой процесс в биомеханике сердца. Именно она формирует систолу и через нее – всю циклическую деятельность кровообращения. Энергетические «котлы» сердечного сокращения находятся в диастоле. Восстановительные процессы, в широком смысле, – диастола. Интерфейс сердца и кровообращения, сердца и регуляторных систем, снова в диастоле. Вся «мощь» хронотропных и «львиная доля» инотропных влияний на сердце «выплескивается» на диастолу.

В диастолу происходят наиболее ранние нарушения сердца. Они предшествуют систолической дисфункции. Являются ее функциональным и структурным субстратом. Изолированная диастолическая дисфункция понятна, систолическую без диастолической трудно представить. Американская ассоциация сердца рекомендует проводить оценку не систолической только, но и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у каждого больного с впервые возникшими симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН). И при всем этом диастола продолжает оставаться загадкой. Она все еще больше мишень патологических процессов, но не точка приложения эффективных врачебных менеджментских решений.

Задача настоящей публикации – прицельно исследовать и наметить перспективы преодоления парадокса в понимании исключительного значения и малого клинического овладения диастолой.

Сердечный цикл условно делят на систолу и диастолу по таковым желудочков, более точно, ЛЖ. Потому под диастолой понимается диастола желудочков с редукцией до ЛЖ [4, 16]. Несмотря на то, что и в настоящей работе диастола рассматривается именно в терминах ЛЖ, положения в большинстве своем распространяются на правый и сердце в целом.

Диастола представлена двумя периодами, второй из которых подразделяется на три фазы:

- период изоволюмического расслабления – энергозависимый процесс (обеспечиваемое АТФ расхождение актомиозиновых нитей с уменьшением активных деформаций кардиомиоцитов);

- период наполнения:

- фаза быстрого пассивного наполнения (в значительной мере активный процесс – реализуется потенциальная энергия сжатия миокарда, накопленная опорнотрофическим остовом в конце периода изгнания, когда желудочки, расширяясь, «засасывают» кровь из предсердий);

- фаза медленного пассивного наполнения (диастазис) – пассивный процесс за счет предсердно-желудочкового градиента давления с поступлением в желудочки редуцированного объема крови;

- фаза активного наполнения (систола предсердий), когда оставшаяся в предсердиях часть крови после выравнивания давления в предсердиях и желудочках поступает в последние за счет систолы предсердий.

Факторами, определяющими диастолу ЛЖ, являются активное изоволюмическое расслабление, пассивные вязкоупругие и геометрические (толщина, размеры, форма) свойства миокарда и полостей ЛЖ и левого предсердия (ЛП), конечно-диастолическое давление (наполнения) в систолу предсердий, состояние митрального клапана и связанных с ним структур, систолическая функция ЛП, транзитная функция ЛП для крови легочных вен, продолжительность и временная структура диастолы, состояние перикарда, реологические свойства крови [16, 21, 25, 31]. Эти факторы в их совокупности определяют присасывающую функцию ЛЖ во время раннего диастолического наполнения, свойства активного энергозависимого

расслабления миокарда, его жесткость, диасто́сто экспрессии генов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков Л.Г. // Укр. кардиол. журн. 1999. № 2. С. 5-10.
2. Воронков Л.Г. // Укр. кардиол. журн. 1999. № 1. С. 5-8.
3. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под. ред. В.Н. Коваленко. -К.: Морион, 1999. 128 с.
4. Кантор Б.Я., Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Неинвазивная диагностика нарушений биомеханики левого сердца. -К.: Наукова думка, 1992. - 220 с.
5. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. -К.: Здоров'я. 1994. 624 с.
6. Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. - К.: Здоров'я, 1992. 208 с.
7. Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 г. (Блокаторы beta-адренорецепторов в лечении ХСН). Consilium-Medicum, журнал доказательной медицины для практических врачей, 2001, 3, 5, электронное издание.
8. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д. и др. // Клини. фарм. тер. 2000. № 4. С. 22-25.
9. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. - М.: Медицина. 1986. 272 с.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. -М.: АОЗТ «Информатик». 1996. 95с.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савина Н.М. // Кардиология. 1998. № 6. С. 82-85.
12. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Мареев В.Ю. и др. // Сердечная недостаточность. 2000. № 1(1). С. 18-20.
13. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. и др. // Кардиология. 2000. № 1. С. 35-37.
14. Яблучанский Н.И. Оптимальное ведение соматических больных (общий подход). - Харьков «Основа». 1995. 136 с.
15. Яблучанский Н.И. Мой принцип оптимальности болезни или стратегия наилучшего ведения пациента. - Харьков «Основа». 2000. 20 с.
16. Яблучанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. Интерпретация данных функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. - Харьков «Основа». 1993. 120 с.
17. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков «Основа». 2000. 88 с.
18. Яблучанский Н.И. Стратегия острого инфаркта миокарда (для настоящих врачей). - Харьков «Основа». 2000. 48 с.
19. Alam M., Høglund C. // Am J. Cardiol. 1992. Vol. 69. P. 565.
20. Anversa P., Kajstura J., Olivetti G. // Current opinion in Cardiology. 1996. № 11. P. 245-251.
21. Bahler R.C., et al. // J. Am Coll Cardiol. 1983. Vol. 2. P. 926.
22. Barry W.H. // Circulation. 1994. Vol. 89. № 5. P. 2421-2432.
23. Bonow R.O., Udelson J.E. // Ann Intern Med. 1992. Vol. 117. P. 502-510.
24. Bristow M. // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 8-14.
25. Brun P., Tribouilloy C., Duval A.M., et al. // J. Am Coll Cardiol. 1992. Vol. 20. P. 420-32.
26. Brutsaert D.L., Sys S.U. // J. Cardiovasc Pharm. 1996. Vol. 28 (suppl 2). P. 1-8.
27. Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. // J. Am Coll Cardiol. 1993. Vol. 22. P. 318-325.
28. Cohn J., et al. // N Engl J. Med. 1984. Vol. 311. P. 819-823.
29. Cowburn P., Cleland J., Komajda M. // Eur Heart J. 1998. Vol. 19. P. 696-703.
30. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. // Eur Heart J. 1998. Vol. 19. P. 990-1003.
31. Farias C., Rodrigues L., Garcia M., et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. 1999. Vol. 12. P. 609-617.
32. Freude B., Masters T.N., et al. // Basic Res. Cardiol. 1998. Vol. 93. P. 85-89.
33. Gaasch W.H., Bing O.H., Franklin A., et al. // Eur J. Cardiol. 1978. Vol. 7. P. 147.
34. Gheorghide M., Veronica B. Hall, Gordon Jacobsen et al. // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 1801-1807.
35. Gilbert J.C., Glantz S.A. // Circ Res. 1989. Vol. 64. P. 827-852.
36. Hasper D., et al. // Eur Heart J. 1998. Vol. 19. P. 761-765.
37. Hunter J., Chien K., Grace A. // Ed. Chien K. Saunders. 1999. P. 211-250.
38. Ishikura F., Redfield M.M. // Heart failure. 1998. Vol. 14. P. 78-96.
39. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., et al. // Jpn Circ J. 1982. Vol. 46. P. 92-102.
40. Masuyama T., Popp R.L. // Eur Heart J. 1997. Vol. 18. P. 1548-1556.
41. Mestroni L., Rocco C., Vatta M., et al. // Cardiology Clinics. 1998. Vol. 16 (4). P. 611-21.
42. Nagano R., Masuyama T., Lee J.M., et al. // J. Am Soc Echocardiogr. 1994. Vol. 7. P. 493-505.
43. Nishimura R.A., Tajik A.J. // J. Am Coll Cardiol. 1997. Vol. 30. P. 8-18.
44. Ohno M., Cheng C.P., Little W.C. // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 2241-2250.
45. Remme W.J. // Europ. Heart. J. 1998. Vol. 19 (suppl 1.B). P. 47-53.
46. Seidman C., Seidman J. Molecular genetics of inherited cardiomyopathies. In Chien K. (ed) Molecular basis of cardiovascular disease. Saunders Co. 1999. P. 251-263.
47. Sharpe N., Doherty R.N. // Europ. Heart. J. 1998. Vol. 19 (suppl 1.B). P. 36-39.
48. Swynghedauw B. Molecular biology of heart failure. In: Advances in Cardiomyopathies. Eds. Camerini F., Gavazzi A., De Maria R. 1998. P. 147-159.
49. Ustralia-New Zeland Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 212-218.
50. Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. // J. Am Coll Cardiol. 1995. Vol. 26. P. 1565-1574.
51. Yamamoto K., Masuyama T., Tanouchi J., et al. // J. Am Coll Cardiol. 1988. Vol. 12. P. 426-440.

52. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimura R.A. // Heart. 1996. Vol. 75(suppl 2). P. 27-35.

## ДІАСТОЛА СЕРЦЯ

*(фізіологія, зміни при патологічних станах)*

*В.М. Коваленко<sup>1</sup>, М.І. Яблучанський<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Інститут кардіології імені Н.Д. Стражеско АМН України, Київ;

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

---

### РЕЗЮМЕ

Викладено системний погляд на діастолу лівого шлуночка (ЛШ) у фізіологічних умовах і при патологічних станах. Діастола розглядається як ключовий процес у біомеханіці серця, що формує систолу і через неї всю циклічну діяльність кровообігу. Акценти на діастолічну функцію, ранні й обґрунтовані втручання при діастолічній дисфункції – важливий компонент вторинної профілактики серцевої недостатності і її ефективного лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діастола серця, фізіологія, патологія, клініка

## HEART DIASTOLE *(physiology, changes in pathological conditions)*

*V.N. Kovalenko<sup>1</sup>, M.I. Yabluchansky<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of Ukraine's AMS, Kyiv;

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

---

### SUMMARY

There is systematically described left ventricle is (LV) diastole in physiological and pathological conditions. Diastole is considered as a key process in heart biomechanics, which forms a systole and whole cyclic activity of blood circulation. Concentration on diastolic function, early and proved interventions during diastolic dysfunction are important components of cardiac insufficiency secondary prophylaxis and its effective treatment.

**KEY WORDS:** heart diastole, physiology, pathology, clinic



## INTRODUCTION

Cerebellar aspiration as well as damage of it's cortex or nuclei are followed by an increase of brain- excitability along with an -intensification of epileptogenic phenomena [4, 7, 13]. Electrical stimulation (ES) of cerebellar structures is followed by both intensification or suppression of epileptic manifestations, the outcome depends on the characteristics of the epilepsy -model, the functional state of irritated structure and parameters and regimens of ES [4, 10, 13].

Effects of cerebellar ES are most pronounced in the generalized forms of epilepsies in fact it was most frequently the target for clinician implementation of cerebellar-ES treatment of epilepsy. Effects of cerebellar ES upon absence seizures, however, was not in the scope of systematic investigations. Meanwhile, the main assumption, based on the opposite character of the GABAergic inhibition in generalized and absence forms of epilepsy [8], is that cerebellar ES activates -this form of epilepsy. Besides, as far as primary positive component (PPC) of spike discharge is developed due to the activation of neighboring (surrounding) inhibition [8, 13], it is quite expected that PPC might be specifically changed under conditions of paleocerebellar ES.

In the present work the effects of paleocerebellar stimulation on penicillin induced epilepsy is investigated in cats. Taking into consideration that penicillin is able to induce all possible range of electrographic epileptic manifestations (interictal, ictal and absence-like spike-wave activity), the changes over time of the EEG characteristics of simple partial epilepsy (foci induced in cortex by local application of epileptogen) in the course of ES of paleocerebellar cortex will be. Hence, the aim of the present investigation was confined to the elucidation of the possibility of converting of simple partial epilepsy into absence one. All these, that is planned to perform on the basis of the analysis of dynamics of form of epileptic discharges investigations.

## MATERIALS AND METHODS

### a) Animals

The experiments were performed on 15 male cats, weighting 2,5-3,5 kg under acute experimental conditions. Procedures involving animals and their care were conducted according to University guidelines that comply with international laws and policies [European Community Council Directive 86/609, OJ L 358, I, December 12, 1987; National Institute of Health *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, US National Research Council, 1996].

### b) General surgery

Tracheostomy and skull trepanation was performed in all animals under ether anesthesia. Besides, all points of pressure as well as all zones of soft tissues dissection were infiltrated with 0,5% of novocaine solution and this procedure was repeated every 2,0 h. Tubocurarine ("Orion", Finlandia, 0,2 mg/kg, i.v.) was injected and thereafter the cats were artificially ventilated. Nichrome bipolar electrodes (outer diameter 0,12 mm, interelectrode distance 0,2 mm) were inserted to caudal part of paleocerebellum (uvula, nodulus) under visual control after separation of neck muscles. Stimulation electrodes were fixed to the skull with quick-drying dental cement.

### c) Registration of EEG and model of epileptogenesis

The dura mater was dissected 2,0-2,5 h from the moment of the cessation of ether anesthesia, and filter paper (2,0x 2,0 mm) soaked with *ex tempore* prepared sodium benzilpenicillin solution (16,000 IU/ml) was applied to the posterior sigmoidal gyrus. The indifferent electrode was than placed in nasal bones.

Monopolar EEG registration was performed using ink-writing electroencephalograph 4-EEG-3 type (FSU).

The power index was used to quantify the amount of epileptic activity; it was calculated via multiplying a 1-min average amplitude of the spikes by 1-min average frequency of their generation. The primary positive component (PPC) of the spike discharges was only taken into consideration when it was not less than 50 mcV.

Electrical stimulations (ES) of cerebellum was done with a universal electrostimulator ESU-1 (FSU) (100- 300 Hz, 0,25 ms, 150-250  $\mu$ A, duration of trial- 3-7 s). Interval between ES was not less than three minutes. Electrocoagulation of tissue beneath the electrodes was performed using anode of constant current (5,0 mA, 30 sec), and the stereotaxic frame as cathode.

The experimental design consisted of two groups, both groups were given the sodium benzilpenicillin solution, however the experimental animals received intermittent cerebellar ES which started in 1.0 min from the moment of spikes appearance, while animals of the control groups were devoid of ES. Animals with implanted electrodes, connected to stimulator without applying electrical stimuli served as controls. This control group (7 cats) was used again in 3,0 h from the moment of disappearance of spikes for new application of penicillin solution application (16,000 IU/ml). The repeated character of penicillin foci creation was justified by previously gained data on comparable

characteristics of foci created with penicillin both in rat's [13] and cat's [4] neocortex. Paleocerebellar ES started in these animals, when the stable level of epileptic activity established in foci (15-20 min from the moment of epileptogen application). New applications of benzilpenicillin solution (16,000 IU/ml) were made in these observations upon zones of SW-activity precipitation. Hence, total duration (life-span) of foci was not determined in this subgroup, while in other observations it was verified as a period from the first to the last spike discharge [13].

*d) Histology*

At the end of the experiments, the rats were anesthetized with pentobarbital sodium and perfused with paraformaldehyde. All locations of electrodes were controlled visually, and correct places of them were taken for farther consideration.

*e) Data analysis*

The bandwidth power data were analyzed by a one-way ANOVA, followed by Newman-Keuls test.

**RESULTS AND DISCUSSION**

*Control observations.* During the first 10 min from the moment of sodium salt of benzilpenicillin solution application, in only one out of 8 subjects a PPC equal to 2,7% pertained to the total amplitude of discharge was registered (Table 1). During the next 10 min, a 10-fold increase of the average magnitude of PPC was observed and the maximal value of this index was noted at 25-3 5th min. after the beginning of the application (Table 1). At this period of time the maximal magnitude of PPC was equal to 15,9% pertained to the total amplitude of spikes. It should be stressed that this period coincided with the maximal power (25- 35th minutes) of epileptic foci (Table 2). The consequent reduction of power of epileptic foci coincided with the reduction of PPC magnitude and at 90th min in 3 out of 8 rats the PPC was absent, while at this time all animals demonstrated spike discharges. There were no signs of the presence of SWD. The life-span of foci was 121.0+11,3 min (84-122 min).

Table 1  
Mean (and SEM) PPC in ten minute blocks of spike discharges induced via benzilpenicillin sodium salt solution (16,000 IU/ml) application to sensorimotor cortex of cats (in % pertained to total amplitude of discharge) under control and experimental (cerebellar electrical stimulation (ES) conditions

№№	Time from the moment of epileptogen application (minutes)					
	10	20	30	40	60	90
Control (n=8)	0,3 ± 0,3	3,5 ± 1,1	7,7 ± 1,8	6,9 ± 1,5	6,4 ± 2,6	4,8 ± 1,9
ES (n=7)	8,0 ± 3,4#	22,1 ± 4,5##	27,3 ± 7,0##	16,6 ± 3,1 #	10,02 ± 3,2	8,9 ± 2,9

Note: #- P<0,05; ##- P<0,01 (ANOVA+ Newman-Keuls)

Table 2  
The dynamic of the mean (and SEM) power of foci induced via benzilpenicillin sodium salt solution (16,000 IU/ml) application to sensorimotor cortex of cats (in % pertained to total amplitude of discharge) under control and experimental (cerebellar electrical stimulation (ES) conditions

№№	Time from the moment of epileptogen application (minutes)					
	10	20	30	40	60	90
Control (n=8)	26,4 ± 1,8	63,2 ± 4,9	86,2 ± 7,1	48,0 ± 3,4	35,3 ± 3,5	12,8 ± 0,9
ES (n=7)	14,6 ± 2,2 #	42,7 ± 5,3 #	53,6 ± 6,1 #	31,4 ± 4,4	15,9 ± 1,8 ##	5,7 ± 0,7

Note: #- P<0,05; ##- P<0,01 (ANOVA+ Newman-Keuls)

*Control observations.* During the first 10 min from the moment of sodium salt of benzilpenicillin solution application, in only one out of 8 subjects a PPC equal to 2,7% pertained to the total amplitude of discharge was registered (Table 1). During the next 10 min, a 10-fold increase of the average magnitude of PPC was observed and the maximal value of this index was noted at 25-3 5th min. after the beginning of the application (Table 1). At this period of time the maximal magnitude of PPC was equal to 15,9% pertained to the total amplitude of spikes. It should be stressed that this period coincided with the maximal power (25- 35th minutes) of epileptic foci (Table 2). The consequent reduction of power of epileptic foci coincided with the reduction of PPC magnitude and at 90th min in 3 out of 8 rats the PPC was ab-

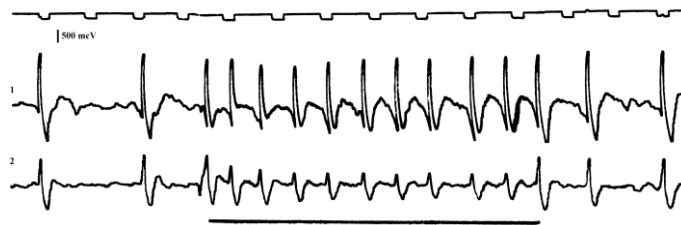
sent, while at this time all animals demonstrated spike discharges. There were no signs of the presence of SWD. The life-span of foci was 121.0+11,3 min (84-122 min).

*Cerebellar stimulations.* Penicillin solution application (16,000 IU/ml) with the consequent periodic cerebellar ES, started in 1.0 min from the moment of appearance of spikes was followed by the pronounced PPC development in 5 out of 7 animals during the first 10 min (Table 1). In one observation amplitude of PPC was 25,3% pertaining to the total magnitude of discharges (maximal magnitude) during the first 10 minutes. During the next 10 min, all animals displayed PPC and average magnitude of it exceeded that one in control by 6,3 times (P<0,001) (Table 1). Maximal amplitude (one-third of the total spike amplitude, in average) of

PPC was registered on 30<sup>th</sup> min from the moment of epileptogen application. This period of time PPC magnitude was 56,3% pertained to the total amplitude of spike (maximal value of PPC). In this case conventional ES of paleocerebellum resulted in complete suppression of epileptic discharges. The decrease of the PPC amplitude was going on in parallel fashion to a decrease of the power of foci (Table 2). It should be noted that on 60<sup>th</sup> min in two animals of experimental group focal activity was completely suppressed while on 90<sup>th</sup> min epileptogenesis was kept in 4 out of 7 animals. Life-span of foci under condition of cerebellar ES was 84,1+ 10,1 min (F(1,13)=1,13, P=0,032).

Some peculiarities of discharge dynamics during period of ES are illustrated in Fig. 1. As it was observed earlier [13, 14, 20], relatively high power of epileptogenesis predisposed to elaboration of activating influence of ES of cer-

ebellar structures upon epileptic foci. Hence, the increase of the frequency of spikes in zone of penicillin solution application was registered in the course of ES of paleocerebellum (Fig. 1, zone 1). Along with this effect a remarkable increase of PPC was observed. In the zone of propagated discharges (free from epileptogen application cortex) the reduction of the amplitude of discharges was registered (by 0,3-0,5 mV in comparison with the amplitude of discharges before ES) (Fig. 1, zone 2). All these effects disappeared after cessation of ES. These mentioned phenomena were observed in 5 out of 7 animals. It should be noted that in one observation, during the first ES, the magnitude of PPC was dramatically increased and was equal to more than half of total spike amplitude; pronounced PPC was preserved during the inter-stimulus interval.



**Fig. 1.** Effect of ES of paleocerebellum on PPC. The epileptic focus was induced in posterior sigmoidal gyrus by penicillin solution application.

Notes: 1- posterior, and 2- anterior sigmoidal gyri  
Parameters of ES: 100 Hz, 0,25 ms, 220  $\mu$ A (period of ES is marked with solid line).

SWD appearance. 15-20 min after the moment of epileptogen application upon cortex (posterior sigmoidal gyrus), spikes with an amplitude of 1,5-2,2 mV and frequency of discharges of 30 to 50 per min (Fig 2, A) were noticed in cats previously composed in control. Propagated discharges with amplitude from 0,45 up to 0,6 mV were simultaneously registered in nearby localized zone devoid of epileptogen application (anterior sigmoidal gyrus) (Fig 2, A, zone 2). This period of time was characteristic for the most pronounced and stable picture of electroencephalographic phenomena. The development of pronounced (up to 50% of total magnitude of discharge) PPC of discharges was induced in 1-2 ES (Fig. 2, B, zone 1). This time the amplitude of the discharge was diminished and was equal to 1,2-1,7 mV, while frequency of generation of discharges was reduced until 18 to 36 per min. Also a decrease of the amplitude of propagated discharge up to 0,35-0,5 mV was observed as well (Fig 2, B, zone 2).

Next 2-4 ES-s of cerebellar cortex were followed by a decrease of the frequency of spike discharges while typical sharp-wave of spike-wave discharges (SWD) (3/sec) were present during stimulation (Fig 2, C, D, zone 1). It should be noted that under condition of precipi-

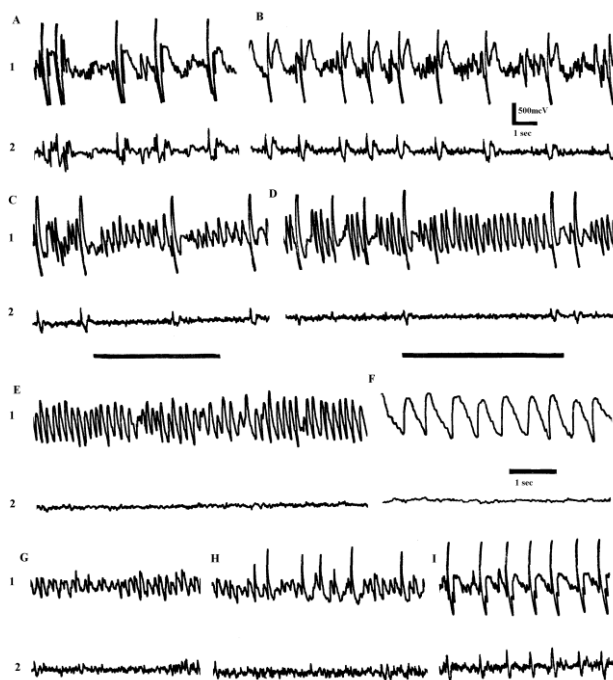
tation of SWD propagated spike-induced discharges were almost abolished while amplitude of spikes in primarily focus remained between 1,2 and 1,8 mV (Fig.2, D). Consequent 2- 4 ES were enough to suppress all spike activity. Such an effect was observed in 5 observations out of 7, and in all of them spikes were substituted by regular SWD (3/sec) with an amplitude from 0,4 up to 1,2 mV (Fig. 2, E, F, zone 1). Similar effect of precipitation of SWD was registered in 3 out of 7 observations in first experimental trial.

New application of penicillin solution (16,000 IU/ml), which was made under condition of the presence of regular spike-wave activity in zone of application (posterior sigmoidal gyrus), was followed by an initial decrease of SWD amplitude (Fig. 2, G, zone 1) with the appearance of spikes in 1,0-3,0 min (Fig.2, H, zone 1). In the next 1,0-4,5 min, the amplitude of spikes reached their maximal value (Fig. 2, I), and SWD completely disappeared. Such an effect was achieved in all five cases when SWD was precipitated in the course of paleocerebellar ES.

Hence, the data obtained showed that ES of paleocerebellar cortex resulted in a decrease of the excitability of penicillin-induced foci in cat brain cortex. Antiepileptic effects were regis-

tered **both** in the form of suppression of power of epileptic activity, and shortening of the **life span** of foci. The absence of antiepileptic effects of ES after coagulation of tissue **neighboring** to electrodes was in favor **of an** active, tonic antiepileptic nature of influences from **stimulated**

structure. These data are in correspondence with data **from** other authors [4, 10] who **also** showed **that paleocerebellum ES in different animal species induced** suppression of penicillin-induced foci in **bra** in cortex.



**Fig 2.** SWD precipitation in the course of paleocerebellar ES in cats with focal penicillin- induced activity in brain cortex. A- 23 min from the moment of application of benzilpenicillin sodium salt (16,000 IU/ml) to posterior sigmoidal gyrus (zone 1); B-1,0 min from the moment of cessation of 2-d ES; C-3<sup>th</sup> ES; D-5<sup>th</sup> ES; E, F- 1,0 min from the moment of 7<sup>th</sup> ES; G- 0,5 min, H- 2,5 min, and I- 5,5 min from the moment of new application of benzilpenicillin salt solution (16,000 IU/min) to posterior sigmoidal gyrus. Parameters of ES: 200 Hz, 0,25 ms, 250  $\mu$ A (period of ES is marked with solid line).

Along with the suppression of focal epileptic activity, **a substantial increase** of PPC was noted: **this is** indicative for the intensification of surrounding **inhibitory** control [13]. This intensification was marked both during ES per se with the disappearance of the effect **immediately** after cessation of **stimulation** and during interictal periods. Hence, it might be supposed that the activation of cerebellum was followed by **heightening** of the level of functional activity of inhibitory interneurons in the brain cortex, which in turn resulted in more powerful restriction of the zone of epileptized neurons. The **decrease** of the amplitude of propagated discharges observed during paleocerebellar ES was also in favor for the worsening **or decrease** of excitation spreading from the primarily zone of spikes generation.

Alternatively, migration of primarily zone of discharges generation, as a result of ES-induced "reconstruction" of surrounding inhibitory barrier, also could not be excluded as a cause of observed changes in amplitude dynamic. In this case **the decrease** of propagated discharge amplitude as well as "increase" of PPC

might be explained by moving of **the** active zone of foci somewhere aside from **the** electrode localized in **the** zone of primarily focus. It should be noted that during ES the increase of frequency of spike discharges was pronounced, which might be explained by relatively high epileptogenicity of neurons affected by penicillin. Such **neurons** are prone to react on afferent stimuli mainly in the form of intensification of their own activity [13].

In the course of ES- induced declining of epileptic activity, the appearance of 3/sec waves (spike- wave rhythm) was clearly noted. It should be stressed that such effect was absent in control observations. Hence, ES of paleocerebellum induced typical absence-like EEG activity in cat's sensorimotor cortex **but this was** restricted **to the** zone of epileptogen application. SWD did not encompass intact from epileptogen cortical zone. Hence, in strict sense, our phenomenon can be regarded as some form of model of absence type of epilepsy lacking synchronous generalized type of activity, which is quite characteristic for this form of epilepsy [8]. **Recently a case was described in which SWD,**

that was continuously present during slow wave sleep, was indeed restricted to the parietal cortex, surgical resection completely abolished SWD [12].

As far as spike-wave activity induced in cats is developed as a result of enhancement of recurrent inhibition [13], it might be supposed

Hence, proepileptogenic role of cerebellum with regard to absence model of epilepsy might be assumed. This assumption corresponds to the known neurophysiological mechanism of absence epilepsy development, which was confined to strengthening of the brain inhibitory mechanisms [4, 8, 13]. Later on support of spike-wave activity in rodents by neuronal cerebellar elements was shown by [6]. Hence, our data are in line with mentioned authors and suppression of spikes without affecting spike-wave discharges was a most impressive fact.

It should be noted that for SWD in WAG/rij rats and GAERS, two commonly accepted rat models for generalized absence epilepsy [3], most often a frequency of 8/sec was observed [2]. Hence, that rhythm, which was registered in our work, might be regarded as two-times dividing of the frequency of that rhythm which is inherited and which is in charge for the absence epilepsy manifestations in the rat models such as WAG/rij strain. Such "splitting" of main rhythmicity is known for rhythmic evoked responses in brain cortex and might be explained by modifications in inhibitory mechanisms in cortical neuronal chains [5]. However, 3-5 Hz SWD were described by [11] after chemical lesions of the reticular thalamic nucleus. Finally, [8] noticed that after application of penicillin in the feline model the frequency of the slowly in frequency decreasing sleep spindles in the process of changing into SWD also ended up with a frequency half of the naturally occurring sleep spindles.

It should be also noted that registered in our observations more prolonged duration of periods of SWD represents by itself a clear difference with those bursts of SWD registered in typical form of experimental absence epilepsy in WAG/rij rats, in which the mean length of an episode is about 5 sec [4]. The nature of such differences is obscure and cannot be easily explained at present.

Considering the possible role of cerebellum in absence epilepsy development it should be noted that an increase of the cerebellar activity might be in charge for the arrest of locomotor activity, tremor precipitation and staring as well [5]. The timely developed locking out of cortical function might be induced by hyperfunctional state of cerebellar structures and precipitation of short-time extraordinary inhibitory influences upon sensorimotor cortex.

that restoration of these mechanisms, which had been broken down in the zone of penicillin application, might be among targets for cerebellar influences upon epileptized neuronal populations. This is supported by the observed fact of pronounced increase of PPC in epileptic foci induced by paleocerebellar ES [4].

It is of worth to mention about some neuromediator/neurochemical background of the observed effects in our rat study. Hence, it was shown that GABA receptor agonist muscimol enhanced the number, while the antagonist bicuculline reduced the number of SWD [9]. In line with this is that tiagabine, a GABA-reuptake inhibitor with strong anticonvulsant properties, enhances the number of SWD [9]. It is in good correspondence with the assumption that activation of SWD might be expected from ES of cerebellar cortical structures as far as elaboration of GABA is documented [4]. Besides, appearance of agonists of opiate receptors in CSF of animals with stimulated cerebellum [13] might be also suspected as the mechanisms of intensification of SWD-activation since SWD was reported under conditions of stimulation of  $\mu$ -opiate receptors [9].

Meanwhile, activation of norepinephrine system of the brain, induced by cerebellar ES [10], presumably might lead to decreasing of mechanisms of SWD generation, which are suppressed under conditions of activation of catecholaminergic mechanisms [1]. Hence, this effect is not in favor for the general scheme of cerebellar determined components of absence-epilepsy behavior. Besides, some discrepancies on the contribution of cerebellum to rhythmic movements observed during spike-wave pattern of activity were described [6]. Authors mention a correlation of unit activity of neuronal elements of both cortex and nuclei of cerebellum with SWD in rodents while rhythmic movements (tremor) were absent in half of the observations. As an explanation of this discrepancy, it should be taken in mind that motor effects from cerebellum are dependent upon the state of inhibition of the output in involved neuronal structures. Moreover, the large inhibition of spinal motor neurons might be in charge of ameliorating of final motor effect [4].

The apparent antagonism between spikes and SWD revealed after renovation of penicillin application is similar to known fact of antagonism between spikes and generalized ictal discharges [13]. It might be that three levels of epileptogenicity are characteristic for penicillin epileptogen action upon brain cortex (absence- the lowest one, simple partial- middle and ictal- highest). The absence of SWD in control observation of spikes evolution is in favor for the necessity of participation of cerebellar influences

upon reconstruction of neuronal cortico-thalamic chains in such a fashion that it became prone to demonstrate SWD. In this context pronounced inhibitory influences from cortical epileptic focus upon transferring information from cerebellar structures to cortex via thalamic nuclei are of interest [13]. It might be that cerebel-

lar-dependent peculiarities of "gate control" of processing of informational streams to cortex [2] under conditions of simple partial epilepsy contribute to the facilitation of conversion of simple partial epilepsy to absence type of epilepsy.

## REFERENCES

1. Birioukova L.M., Loseva E.V., Ermakova I.V. et al. // Nijmegen Univ. Press. 2000. P. 121-127 p.
2. Coenen A.M.L. // *Nijmegen Univ.Press. 2000. P. 27-30.*
- 2-3. Danober L., Deransart C., Depaulis A., et al. // *Prog. Neurobiol.* 1998. Vol. 55. P. 27-57.
- 3-4. Godlevsky L.S., van Luijteleaar E.L.J.M., Shandra A.A. et al. // *Medical Hypothesis (London)*. 2002. Vol. 58. P. 237- 243
- 4-5. Guyton A.C., Hall J.E. *Medical Physiology.* - W.B.Saunders Company, N.Y., Chichester, London, Toronto. 1996. - 1024 p.
- 5-6. Kandel A., Buzsaki G. // *Epilepsy Res.* 1993. Vol. 16. P. 1-9.
7. Kolodziejak A., Dziduszko J. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2000. Vol. 51.P. 41-55
- 6-8. Kostopoulos G.K. // *Clin Neurophys.* 2000. Vol. 111. P. 27-38.
- 7-9. Lason W., Przewlocka B., Coenen A.M.L., et al. // *NICI Press.* 1997/ P. 182-191.
10. Majkowska-Zwolinska B., Zurawska J. // *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998, Vol. 32 (Suppl 2). P. 181-189.
- 8-11. Meeren H.K.M. *Cortico-thalamic mechanisms underlying generalized spike-wave discharges of absence epilepsy, PhD thesis. Nijmegen University. 2002.*
- 9-12. Paetau R., Peltola M., Liukkonen E., et al. // *Epilepsia.* 2002. Vol. 43. P. 176.
- 10-13. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. *Kindling and epileptic activity.* - Odessa: Astroprint. 1999. 272 p.

## РОЗВИТОК АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ В РЕЗУЛЬТАТІ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМУ У КОТІВ З МОДЕЛЬОВАНОЮ ПРОСТОЮ ПАРЦІАЛЬНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

*Л.С. Годлевський, К.І. Степаненко*

*Одеський державний медичний університет, Україна*

### РЕЗЮМЕ

В роботі досліджували ефекти електричного подразнення (ЕП) кори палеоцеребелуму (вузлик та язичок) (100- 300 Гц, 0,25 мс, 150- 250 мкА, тривалість ЕП- 3-7 с, інтервал між подразненнями- 3,0- 4,0 хв) у котів, з пеніцилін- викликаними епілептичними вогнищами в сенсомоторній корі. ЕП викликали пригнічення потужності епілептичних вогнищ і цей ефект не відтворювався після електрокоагуляції піделектродної тканини мозочку. Впродовж розвитку ефекту пригнічення вогнищ ЕП викликали розвиток виразного первинного позитивного компонента спайкового потенціалу з розвитком спайк- хвильових розрядів (СХР) (3 в секунду). Обидва феномена спостерягались лише в зоні аплікації пеніциліну на кору мозку.

СХР пригнічувались і заміщувались спайковими потенціалами після повторної аплікації речовини пеніциліну на кору мозку. Автори дійшли висновку, що первинний позитивний компонент та СХР є характерними для виникнення протисудомних ефектів під час ЕП палеоцеребелярної кори у котів з пеніцилін-викликаною формою епілептогенезу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** проста парціальна епілепсія, абсансна епілепсія, пеніцилін, палеоцеребелум, спайк-хвильові розряди, електричне подразнення

## РАЗВИТИЕ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМА КОШЕК С МОДЕЛИРОВАННОЙ ПРОСТОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*Л.С. Годлевский, К.И. Степаненко*

*Одесский государственный медицинский университет, Украина*

### РЕЗЮМЕ

В работе исследовали эффекты электрического раздражения (ЭР) коры палеоцеребеллума (узелок и язычок) (100- 300 Гц, 0,25 мс, 150- 250 мкА, длительность ЭР- 3-7 с, интервал между ЭР- 3,0- 4,0

мин) у кошек с пенициллин-вызванными эпилептическими очагами в сенсомоторной коре. ЭР вызвало уменьшение мощности эпилептических очагов и этот эффект не воспроизводился после электрокоагуляции подэлектродной ткани мозжечка. На протяжении периода подавления очаговой активности ЭР вызывало развитие выраженного первичного положительного компонента спайкового потенциала с развитием спайк-волновых потенциалов (СВП) (3 в секунду). Оба феномена отмечались только в зоне аппликации пенициллина на кору мозга. СВП подавлялись и замещались спайковыми разрядами после повторной аппликации раствора пенициллина на кору мозга. Авторы пришли к выводу, что первичный положительный компонент и СВП являются характерными для развития противосудорожных эффектов в течение ЭР палеоцеребеллярной коры у кошек с пенициллин-вызванной формой эпилептогенеза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** простая парциальная эпилепсия, абсансная эпилепсия, пенициллин, палеоцеребеллум, спайк-волновые разряды, электрическое раздражение

УДК: 615.213.015.2

## THE INFLUENCE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS) ON EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS WITH PHARMACOLOGICAL KINDLING

*E.V. Kobolev*

Department of Biophysics, Informatics and medical devices of Odessa State Medical University, Ukraine

### SUMMARY

TMS of low frequency (1/s, during 10 s) and relatively high induction of magnetic field at the peak of its development (1,0-1,5 Tl) prevented the precipitation of kindled generalized clonic- tonic fits and reduced the duration of epileptic discharge (25,7±2,9 s while in sham-TMS rats it was 44,5±5,2 s (P<0,05). Investigation of the total power of EEG in the course of epileptiform activity (EpA) development revealed the decrease of total power of EEG in all investigated structures in TMS- rats (by 18% in comparison with the kindled sham-TMS rats) during the initial part of EpA development (first 15 s). At the end of EpA (last 15 s) such differences were kept in hippocampus, occipital, and frontal cortical zones. Analysis of the different bandwidths contribution to the total power of EEG showed that at the moment of EpA cessation most contributive was the reduction of theta, beta and gamma rhythms while delta rhythm was developed in counterpart to these changes. Hence, the correspondance of gauned data to that one which were received under conditions of electrical kindling are under discussion.

**KEY WORDS:** transcranial magnetic stimulation, pharmacological kindling, ECoG, seizures

### INTRODUCTION

TMS causes effect upon excitability of neuronal populations [4, 5, 7]. The increasing of the threshold of afterdischarge induction after high-frequency (20 Hz for 3 s) TMS was shown in experiments on rats [5]. Earlier the quenching of the threshold of kindled amygdalar seizures after low-frequency (1 Hz) TMS was established [15]. Mechanisms of TMS action upon seizures/seizure susceptibility are obscure and along with the inhibition of seizures [7], and decreasing of the cortical excitability [6, 14, 15], breaking down of pair-pulse inhibition in hippocampus [4, 5] were described.

As far as rhythmogenesis of bioelectrical activity is based on certain neurophysiological mechanisms [1, 2, 3], we decided to investigate different bandwidths of EEG defined on widely-accepted clinician basis, in rats with pharmacological kindling and to analyze effects of TMS.

Seizures might be induced as a result of TMS [16], and such an effect is connected with an additional depolarization of epileptized neurons with relatively strong currents induced by TMS. Hence, it is reasonable to suggest that

general principle of artificial stimulation of brain structures in epileptology, namely,- decreasing of the risk of facilitation along with increasing of inhibition in the course of decreasing of the intensity of high-frequency electrical stimulation (ES) [13], might be applicable to the TMS as well [7]. That is why the aim of the present work was to investigate the question if less intensive (ten times) TMS could induce antiepileptic effects in pharmacologically kindled rats.

### MATERIALS AND METHODS

Male Wistar rats with a start weight of 180-250 g were used. Animals were kept at standard conditions (constant temperature-23°C, and relative humidity- 60%, 12 hrs dark/light cycles, standard diet and tap water were given ad libitum). Procedures involving animals and their care were conducted in conformity with the university guidelines that are in compliance with international laws and policies [European Community Council Directive 86/609, OJ L 358, I, December 12, 1987; National Institute of Health *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, US National Research Council, 1996].

Animals were anaesthetized with nembotal ("Ceva", France, 35 mg/kg, i.p.) and implanted with monopolar electrodes (nichrome wires isolated till tips, diameter of wire- 0,12 mm) stereotaxically into the right basolateral amugdala (AP=2,2; L=4,7; H=8,5), according to the rat brain atlas [10]. Reference monopolar electrodes were also implanted into right ventral hippocampus (AP= -4,3; L= 4,5; H= 8,0), left frontal (AP=1,7; L=2,0; V=1,0) and left occipital cortex (AP=-6,3; L=3,0; H=1,0). Indifferent electrodes were fixed in nasal bones. Electrodes were fixed to the skull by dental cement. Starting one week after surgery, the rats were daily handled and adapted to the experimental setup.

Kindling was started 10-14 days after the surgery and was induced via intraperitoneal administration of picrotoxin (0,2 mg/kg) daily during 21 days. Those rats which demonstrated generalized seizures were used for further observations. Severity of seizures was evaluated according to the scale of [3].

The EEG signals were sampled at 256 samples/s, and were stored for off- line analysis. Signals were filtered with the bandpass set at 0,5-40 Hz. Fast Fourier Transform analysis was performed on 16-s samples. The polygraph records were visually inspected and epochs containing artifacts were discarded and the total power of the EEG ( $\mu V^2$ ) was calculated and presented as the percentage of increment or decrement of (0,5-40,0 Hz) total power over the control baseline (100%). The frequencies were grouped into the following bands: 0,5-4, 4-8, 8-12, 12-25, 25-40 Hz. The absolute power of every frequency band was determined and the relative band power of the EEG power spectrum was calculated (in percents).

The "Avimp" device was used as a generator of magnetic impulses. To minimize the effect of

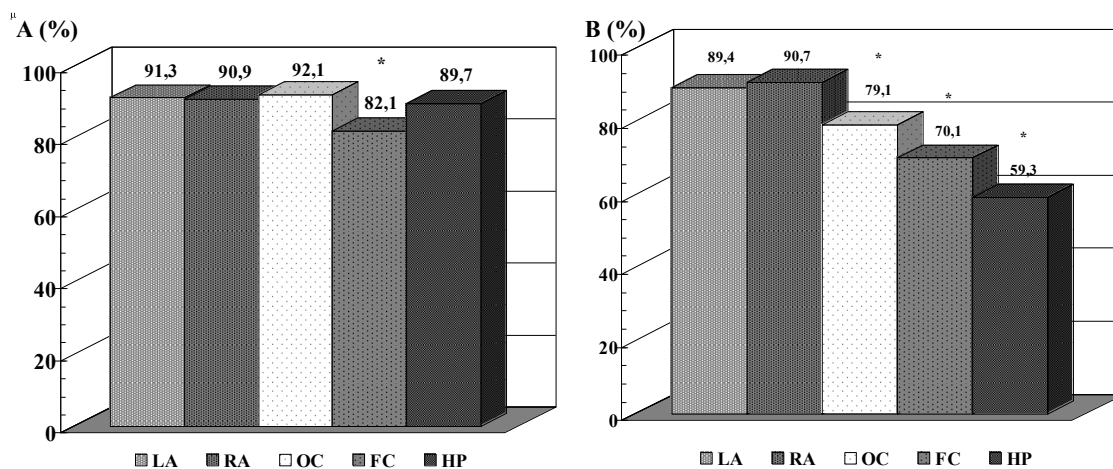
induction of currents in electrodes during TMS, the coil was located in such a fashion that lines of magnetic field were directed in parallel fashion to electrodes and all wires were disconnected from the plugs during TM stimulation. Therefore, the stimulation of temporo-parietal zones was achieved- distance from the coil to the skull surface was 2,5 sm. During stimulation clonic- like locomotor components resulted from single impulse were observed. TMS was performed 24 h from the moment of first clonic- tonic fit precipitation. Sham- TMS kindled rats were used as a control.

After the end of the experiments rats were anesthetized with pentobarbital sodium and perfused with paraformaldehyde. Frozen sections were cut at 32  $\mu m$ , stained with Nissle method and examined under light microscope. Rats used in the data presented here had electrodes in appropriate places.

Power of bandwidth data were analyzed by means of 1-way ANOVA, followed by Newman-Keuls. Seizures were analyzed using Fisher test.

## RESULTS AND DISCUSSION

Administration of picrotoxin (0,2 mg/kg) in half an hour from the moment of TMS was followed by the development of generalized clonic seizures of body muscles in 10 out of 13 rats. The rest 3 rats demonstrated rearings, serial clonic seizures of forelimbs. In control group (sham- TMS) all animals (7 rats) demonstrated generalized clonic- tonic fits with fallings and postseizure depression ( $P<0,025$ ). The duration of provoked ED in sham- TMS rats was  $44,5\pm 5,2$  s, while in the group with TMS it was shortened up to  $25,7\pm 2,9$  s ( $P<0,05$ ) (Fig 1).



**Fig. 1.** Dynamic of total power of EEG in brain structures of kindled rats during periods of beginning (A) and cessation (B) of ED. LA-, RA- left- and right- amygdali; OC-, FC- occipital and frontal cortex correspondingly; HP- hippocampus. The index of power in percents pertaining to the analogous one in the sham -TMS rats



The initial period of the beginning of epileptic activity (EpA) (first 15 seconds from the start of EpA) was characterized by the decrease of the total power of EEG in all investigated structures in TMS- rats (by 18% in comparison with the control group of rats). The frontal cortex was the exclusion where the total power of EEG was reduced by 25,6% ( $P < 0,05$ ). The apparent differences were observed during the last 15 s of EpA in both groups. Thus, the absence of differences was observed in both amygdalar zones where the total mean power was reduced also by 11% ( $P > 0,05$ ). But, in hippocampus the total EEG power was almost two- times less than in control group ( $P < 0,05$ ). Significant reduction in comparison to the control group was seen also in occipital (by 19,6%) and frontal (by 28,5%) cortical zones ( $P < 0,05$ ).

The dynamic of the average power of different bandwidths revealed that at the stage of beginning of EpA the reduction of the power of delta band of activity was observed almost in all structures, while at the end of EpA all indices restored up to the level of those ones in control group (Fig 2). The power of theta band activity was characterized by the decreasing at the end of EpA in all investigated structures, while at the beginning of EpA the prevalence was seen in left amygdalar zone. The power of alpha band of activity was also prevalent in left amygdala while this index was not changed in most structures in the course of AD development. Occipital cortex was an apparent exclusion, where the marked reduction of average power of alpha band of activity was seen. The power of beta band of activity was prevalent in TMS- treated rats in the left amygdalar and in the occipital cortex, while drastic reduction of the average power of beta activity in all investigated structures was seen at the end of ED. Similar pronounced reduction was observed in almost all structures while the dynamic of the power of gamma activity was investigated - left amygdala was the only structure which was not affected.

Our data permit to come to conclusion that TMS causes suppressive antiepileptic effects upon behavioral and EEG component of pharmacologically kindled seizures in rats.

It is of interest to note that delta type of activity is associated with the increased inhibition in the neocortex [1, 2, 3]. It means that the development of the state of decreased seizure susceptibility is most probably expected. The same is true for slow - wave component of spike-wave epileptiform activity [3]. The reduction of alpha activity also might be regarded as an abolishment of the thalamic- derived facilitation of

epileptic discharge in cortical structures [3]. The reduction of higher frequencies of EEG activity might be also contributive to the final effect of TMS- induced EEG changes of epileptogenesis because of desynchronization of EEG is determined by activation of ascending reticular formation in the course of which the decreased seizure susceptibility is precipitated [2, 3, 12].

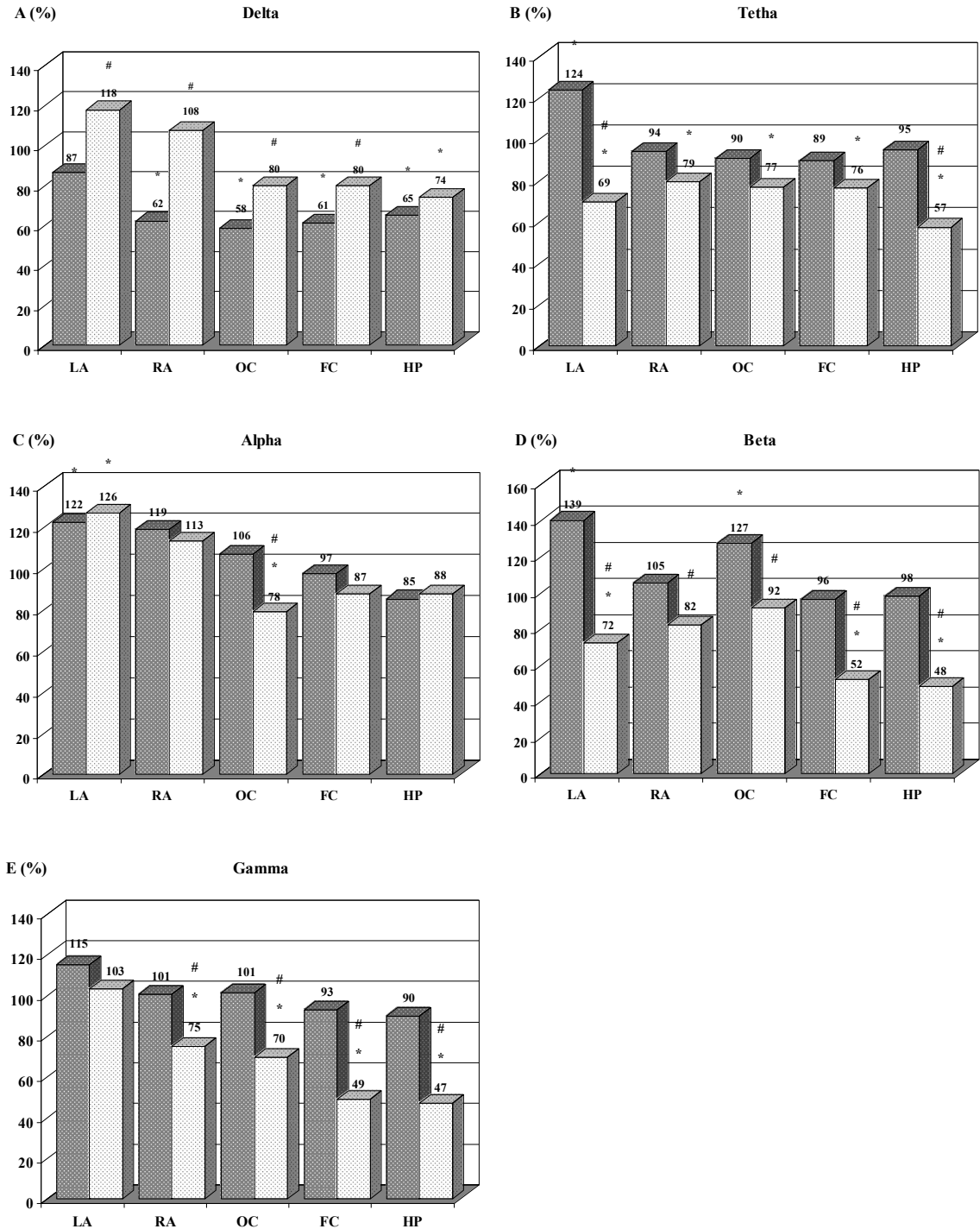
When EEG analysis was performed after epileptogen administration the above mentioned interpretation of the different role played by certain mechanisms of rhythmogenesis came into some discrepancies. Hence, at the beginning of the EpA drastic reduction of the power of delta- band was registered while the power of alpha band activity was relatively rigid to the TMS. Such an opposite to expected dynamics might be explained both by the shift to new harmonics appearance in the course of EpA generation and by "overcoming" of the defensive potency of delta rhythmicity along with the intensification of proepileptogenic alpha rhythmogenesis by powerful epileptogenic drives. Thus, the initial phase of EpA development might be considered as an insufficiency of the "antiepileptic" state of brain reflected by net changes of different bands of EEG activity. Such an explanation is supported by the consequent substitution of described picture by the opposite one at the end of ED development. Namely, restoration of high level of delta activity was observed.

Along with the shortened character of EpA, the decreasing of behavioral seizures were observed when epileptogen was administered after TMS. This is in favor for the idea that TMS initially affects central mechanisms of generation of epileptogenic excitation. This suggestion is in good correspondence to showed by [5] heightening of the threshold of kindling ED precipitation in rats. Besides, our data shows the efficacy of low- frequency TMS of relatively low intensity under condition of kindling development. In these two last respects our data extends previous data and show the prevention of spreading of ED as a central mechanism of antiepileptic TMS action. Altogether it looks like TMS possesses two principal modes of antiepileptic drugs action [16]- heightening of thresholds of generation of epileptic phenomena and decrease of propagation of epileptogenesis via suppression of neuronal chains involvement into generation of ictal activity.

It is of interest to note that similar dynamic of delta and theta activities was observed after intensification of DOPA- regulation via MAO B inhibitor L-deprenyl or L-amphetamine administrations [3]. Such a correspondence is in favor

for the antidepressant action of TMS: effects which were shown both in patients suffered from depression [11, 12], and in experimental animals [5], and mechanisms of which might be realized via activation of central dopaminergic system. Besides, D<sub>2</sub> receptors activation might be contributive to antiepileptic effects precipitation [8].

Taking into consideration that kindled seizures reflects main features of complex partial seizures [9], TMS of relatively low intensity might be regarded as a method of certain therapeutic significance under condition of this form epilepsy which was previously shown for higher intensity of TMS [11].



**Fig. 2.** Dynamic of power in different bandwidth of EEG in brain structures of kindled rats during periods of the beginning (columns N1) and cessation (columns N2) of ED. All marks are the same as in Fig.1. #-P<0,05 in comparison with the same index at the beginning of AD.

## REFERENCES

1. Карлов В.А. // Журн. неврол. и психиат. 1999. Т. 99. № 5. С. 4-7.
2. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия. В кн.: Эпилептология детского возраста. Под ред. А.С. Петрухина. - М. 2000. С. 142-160.
3. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. - Одесса: Астропринт. 1999. 272 с.
4. Chen R., Gerloff C., Classen J., et al. // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1997. Vol.105. P. 415- 421.
5. Ebert U., Ziemann U. // Neurosci. Lett. 1999. Vol. 273. P. 155- 158.
6. George M.S., Wassermann E.M., Williams W.A., et al. // NeuroReport. 1995. Vol. 6. P. 1853- 1856.
7. Levkovitz Y., Marx J., Grisaru N., et al. // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 3198- 3203.
8. Löscher W. // European Journal of Pharmacology. 1998. Vol. 342. P.1:1-13.
9. Löscher W. // Trends in Pharmacological Sciences. 2002. Vol. 23. № 3. P.113-118.
10. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. - Sydney: Academic Press. 1982. 156 p.
11. Tergau F. // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 2209.
12. Wang H., Wang X., Scheich H // NeuroReport. 1996. Vol.7. P.521- 525.
13. Wassermann E.A. // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1998. Vol. 108. P. 1-16.
14. Wassermann E.M., Lisanby S.H. // Clinical Neurophysiology. 2001. Vol. 112. №8. P.1367-1377.
15. Weiss S.R.B., Li X.L., Rosen J.B., et al. // Neuroreport. 1995. Vol. 6. P. 2171- 2176.
16. Ziemann U., Steinhoff B.J., Tergau F., et al. // Epilepsy Res. 1998. Vol. 30. P. 11- 30.

## ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (ТМС) НА ЕПІЛЕПТИФОРМНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ З ФАРМАКОЛОГІЧНИМ КІНДЛІНГОМ

*Є.В. Коболев*

Одеський державний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

ТМС низької частоти (1/с, на протязі 10 с) і відносно високої інтенсивності індукції магнітного поля на висоті розвитку імпульсів (1,0-1,5 Тл) попереджала розвиток кіндлінгових генералізованих клоніко-тонічних судом и редукувала тривалість епілептичних розрядів до  $25,7 \pm 2,9$  с (в контролі -  $44,5 \pm 5,2$  с,  $P < 0,05$ ). Дослідження загальної потужності ЕЕГ на протязі розвитку епілептиформного післярозряду показало зниження потужності загальної потужності ЕЕГ в усіх досліджуваних структурах мозку під впливом ТМС (на 18% у порівнянні до групи контролю) на протязі початкової частини епілептичного післярозряду (перші 15 с). Наприкінці розвитку післярозряду (останні 15 с) така різниця утримувалась в утвореннях гіпокампу, окципітальної кори, лобних відділів кори. Аналіз вкладу різних частотних діапазонів в ефекти, які спостерягались, показав, що наприкінці розряду найбільший виразний вклад вносила тета-, бета- та гама- активність, в той час як дельта ритм змінювався протилежним чином. Проводиться співставлення результатів з такими, які було тримано за умов електро-стимуляційного кіндлінгу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** транскраніальна магнітна стимуляція, фармакологічний кіндлінг, електрокортикограма, судоми

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ТМС) НА ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ У КРЫС С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ КИНДЛИНГОМ

*Є.В. Коболев*

Одеський державний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

ТМС низкой частоты (1/с, в течение 10 с) и относительно высокой индукции магнитного поля на высоте развития импульсов (1,0-1,5 Тл) предупреждала развитие киндлинговых генерализованных клонико-тонических судорог и редуцировала длительность эпилептических разрядов до  $25,7 \pm 2,9$  с (в контроле -  $44,5 \pm 5,2$  с,  $P < 0,05$ ). Исследования общей мощности ЭЭГ в течение развития эпилептиформного послеразряда показало снижение общей мощности ЭЭГ во всех исследованных структурах мозга под влиянием ТМС (на 18% в сравнении с группой контроля) на протяжении начальной части эпилептического послеразряда (первые 15 с). В период окончания послеразряда (последние 15 с) такие различия сохранялись в образованиях гиппокампа, затылочной коры, лобных отделов коры. Анализ вклада разных частотных диапазонов в наблюдаемые эффекты показал, что в период окончания послеразряда наибольший вклад вносили тета-, бета- и гамма- активность, в то время как дельта ритм

изменялся противоположным образом. Проведен сравнительный анализ результатов с таковыми, полученными при электростимуляционном киндлинге.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транскраниальная магнитная стимуляция, фармакологический киндлинг, электрокортикограмма, судороги

УДК 616.71-018.46-003.93:612.014.48

## РОЛЬ ФАКТОРОВ СЫВОРОТКИ В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ И МИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

*Е.А. Романова*

Институт микробиологии и иммунологии имени И.И.Мечникова АМН Украины, Харьков

### РЕЗЮМЕ

Изучено влияние сывороточных факторов на восстановление клеточности костного мозга и гемопоэза с 10-х по 90-е сутки после летального облучения мышей и трансплантации миелокариоцитов *per se*, а также обогащенных тимоцитами. Показано, что на этапе восстановления клеточного состава органа в сыворотке облученных животных преобладают стимулирующие факторы, тогда как после завершения этого периода положительный баланс сдвигается в сторону супрессорных факторов. Установлено, что стимулирующий эффект на пролиферацию гемопозитических клеток наряду с иммуноглобулинами оказывают также факторы неиммуноглобулиновой природы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** факторы сыворотки, костный мозг, трансплантация

### ВВЕДЕНИЕ

Пересадка гемопозитической ткани сегодня является единственным эффективным способом восстановления гемопоэза и иммуногенеза у больных гемобластозами, первичными иммунодефицитными состояниями, стойкой анемией, у лиц с радиационным поражением лимфомиелоидной ткани [1, 2, 3, 4, 5]. Однако, не всегда происходит приживление трансплантата и быстрое восстановление гемопоэза за счет донорских клеток. У больных в посттрансплантационный период часто наблюдаются длительные гемо- и иммунодепрессии [1, 5, 6, 7, 8]. Длительная задержка в восстановлении нормального функционирования лимфомиелоидных органов, в свою очередь, приводит к развитию серьезных осложнений инфекционной и неинфекционной природы [9, 10, 11, 12], способных в ряде случаев привести к фатальному исходу. В этой связи особый интерес представляют данные о механизмах регуляции гемопоэза и лимфопоэза в посттрансплантационный период. Известно, что регуляция гемопоэза в организме здоровых животных и человека осуществляется механизмами непосредственного клеточного взаимодействия и через цитокины, действующие дистантно [13, 14, 15]. Рядом работ показано значение лимфокинов, надпочечников и клеточного микроокружения в восстановлении костного мозга после облучения или воздействия цитостатиков [16, 17, 18]. Учитывая, что сыворотка животных и человека содержит биологически активные веще-

ства, имеющие различную природу и происхождение, которые способны оказывать как стимулирующее, так и супрессирующее влияние на пролиферативные процессы в органах и тканях, а также процессы активации клеток и проявление их функций, целью настоящих исследований явилось изучение влияния сыворотки на восстановление костного мозга после облучения и миелотрансплантации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на мышах линии СВА 8-10-недельного возраста массой 20-22 г. Мышей-реципиентов облучали в дозе 9 Гр на установке РУМ-17. Костный мозг ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь) и тимоциты ( $20 \times 10^6$  клеток/мышь) вводили внутривенно в первые 24 часа после облучения.

Эксперименты проведены на 2-х группах мышей: 1) облученных животных, получивших клетки костного мозга; 2) облученных животных, получивших клетки костного мозга и тимоциты. Клетки костного мозга выделяли путем вымывания из бедренных костей раствором "Гемодез". Тимоциты получали, используя среду Игла, содержащую 20% сыворотки, путем мягкой гомогенизации органов с последующей фильтрацией через капроновый фильтр. Перед введением клетки отмывали двукратно центрифугированием при 250 g в течение 10 минут, после чего ресуспендировали в свежем растворе "Гемодез".

Активность факторов сыворотки оценивали в культуре (*in vitro*) по проценту акти-

вирования или подавления включения  $^3\text{H}$ -тимидина в нормальные антиген-стимулированные сингенные и аллогенные клетки селезенки и интактные клетки костного мозга [19, 20]. Стимулированные клетки селезенки получали от мышей СВА и BALB/с через 1 сутки после внутрибрюшинного введения эритроцитов барана (5% суспензии, 0,5 мл). Клетки селезенки ( $4 \times 10^4$ ) и костного мозга ( $7,5 \times 10^4$ ) культивировали в 96-луночных планшетах в объеме 0,2 мл питательной среды в присутствии 20% изучаемой сыворотки. Контролем служили клетки, культивируемые в той же среде в присутствии сыворотки нормальных мышей. Уровень пролиферации клеток-мишеней оценивали по величине включения  $^3\text{H}$ -тимидина при добавлении (1 мКи) метки за 18 часов до окончания культивирования. Клетки костного мозга культивировали 5 суток, клетки селезенки - 3 суток. Уровень включения радиоактивной метки определяли на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Весман-7800». Полученные данные выра-

жали в абсолютных величинах (имп/мин), а также вычисляли процент стимуляции или ингибиции включения метки в опытные образцы по сравнению с контролем.

Освобождение сыворотки от иммуноглобулинов производили путем обработки сульфатом натрия [21].

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные на модели стимулированных клеток селезенки, показали, что в сыворотке облученных животных 1-й группы включительно по 20-е пострadiационные сутки, а в сыворотке животных 2-й группы - по 30-е сутки преобладают факторы со стимулирующими свойствами, а в последующие сроки до конца исследования доминируют факторы с супрессорной активностью (Табл.1).

Таблица 1  
Влияние сыворотки экспериментальных животных на уровень включения  $^3\text{H}$ -тимидина в стимулированные клетки селезенки

Сутки получения сыворотки	1 группа		2 группа	
	Уровень включения $^3\text{H}$ -тимидина в клетки (имп/мин)	Стимуляция (+) и ингибиция (-) включения $^3\text{H}$ -тимидина в клетки (%)	Уровень включения $^3\text{H}$ -тимидина в клетки (имп/мин)	Стимуляция (+) и ингибиция (-) включения $^3\text{H}$ -тимидина в клетки (%)
10	27730 ± 1401*	+22,3 ± 1,2	29226 ± 1461*	+28,9 ± 1,5
20	28864 ± 1478*	+27,3 ± 1,4	30791 ± 1539*	+35,8 ± 1,9
30	20817 ± 1093	-8,2 ± 0,5	25372 ± 1269	+11,9 ± 0,6
40	17504 ± 936*	-22,8 ± 1,2	20582 ± 1062	-9,3 ± 0,5
50	17323 ± 919*	-23,6 ± 1,2	20839 ± 1009	-8,1 ± 0,4
60	17850 ± 996*	-21,3 ± 1,2	20928 ± 1097	-7,7 ± 0,4
90	20565 ± 1094	-10,3 ± 0,6	22538 ± 1233	-0,6 ± 0,03

1) уровень включения  $^3\text{H}$ -тимидина в стимулированные клетки селезенки, культивированные в среде, содержащей сыворотку нормальных животных, составляет  $22674 \pm 1032$  имп/мин; в клетки, культивированные с эмбриональной сывороткой -  $29281 \pm 1412$  имп/мин;

2) \* - достоверность различий показателей опытных и контрольных образцов ( $p < 0,05$ )

Как следует из полученных данных, стимулирующая активность сыворотки животных 1-й и 2-й групп в этот период сходна с таковой эмбриональной сыворотки, богатой, как известно, ростовыми и стимулирующими факторами.

Анализ ингибирующих свойств показывает, что они достоверно проявляются только на 40-60-е сутки у животных 1-й группы, а у животных 2-й группы в этот срок имеют лишь тенденцию к повышению. В последующие сроки (на 90-е сутки) у животных 1-й группы супрессирующая активность сыворотки все же превосходит стимулирующую, а у животных 2-й группы к 90-м суткам сыворотка приобретает свойства, характерные для нормальных животных.

В следующей серии исследований, проведенных на модели интактных клеток костного мозга, нами было установлено, что сыворотка облученных животных как 1-й, так и 2-й группы, полученная на 40-90-е сутки после миелотрансплантации, не оказывает ингибирующего влияния на нестимулированные клетки (Табл.2). Как показывают результаты, достоверных различий в уровне включения  $^3\text{H}$ -тимидина в клетки костного мозга, культивированные в присутствии сыворотки животных 1-й и 2-й групп и сыворотки нормальных животных, не наблюдается. При этом нами было обнаружено, что сыворотка животных 1-й группы, полученная на 10-20-е сутки, и сыворотка животных 2-й группы, полученная на 10-30-е сутки после миелотрансплантации, достоверно повышает про-

лиферативный потенциал костномозговых клеток, о чем свидетельствует уровень включения в эти клетки  $^3\text{H}$ -тимидина.

Известно, что в качестве факторов сывотки, способных супрессировать активную пролиферацию клеток, могут выступать аутоантитела. В наших исследованиях было установлено, что удаление из сывотки обаллогенные клетки. Полученные данные позволяют заключить, что супрессорные факторы сывотки имеют двоякую природу – иммуноглобулиновую и неиммуноглобу-

лученных животных гамма-глобулинов несколько снижает, но не отменяет ее ингибирующего действия на пролиферативную активность стимулированных спленоцитов. Нами также было обнаружено, что Ig-истощенная сывотка оказывает супрессивное действие как на сингенные, так и на

линовую, и способны оказывать регуляторное влияние на репарационную активность костномозговых клеток и процессы гемопоэза.

Таблица 2

**Включение  $^3\text{H}$ -тимидина (имп/мин) в интактные клетки костного мозга под влиянием сывотки облученных животных**

Сутки получения сывотки	Сыворотка животных	
	1 группа	2 группа
10	2888 ± 209*	3189 ± 201*
20	2905 ± 206*	3294 ± 215*
30	2154 ± 203	2817 ± 204*
40	2009 ± 112	2105 ± 123
50	1964 ± 101	2091 ± 114
60	2106 ± 103	2167 ± 108
90	2183 ± 102	2173 ± 103

1) уровень включения метки в интактные клетки костного мозга, культивированные в присутствии нормальной сывотки составляет 2094 ± 102 имп/мин, в присутствии эмбриональной сывотки – 2765 ± 209 имп/мин;

2) \*- достоверность различий показателей опытных и контрольных образцов (p < 0,05).

Результаты наших исследований свидетельствуют в пользу того, что на этапе восстановления гемопоэза и клеточности костного мозга после облучения и миелотрансплантации баланс стимулирующих и супрессорных факторов сывотки сдвинут в сторону первых; в дальнейшем происходит инверсия этого соотношения, вследствие чего уже во втором пострадиационном месяце супрессорные факторы преобладают над стимулирующими. При этом следует заметить, что супрессорные факторы сывотки оказывают ингибирующее действие только на активированные клетки, тогда как клетки с нормальным клеточным циклом и пролиферативным потенциалом подобному влиянию не подвергаются.

Настоящие и ранее полученные данные [22] указывают на то, что супрессорное действие сывотки на пролиферативную активность клеток совпадает по времени с появлением в костном мозге клеток-супрессоров, что, по-нашему мнению, служит совместным гуморально-клеточным механизмом ограничения перепроизводства клеток, когда восстановление нормальной их численности в органе завершилось или близится к концу.

Таким образом, можно заключить, что обогащение миелотрансплантата лимфоидными клетками способствует ускоренному восстановлению гомеостаза реципиентов, что, по нашему мнению, обусловлено регу-

ляторным влиянием лимфоцитов на репаративные процессы в облученном организме.

## ВЫВОДЫ

1. В период активной реконструкции костного мозга (до 30-х пострадиационных суток) в сывотке облученных рецепторов преобладают стимулирующие факторы. Их активность в отношении гемопоэтических клеток у реципиентов лимфомиелотрансплантата является более высокой, чем у животных, получивших миелонорициты *per se*.
2. После завершения интенсивного восстановления костного мозга ( в течение 2-го пострадиационного месяца) баланс сывоточных факторов у животных, защищенных миело- и лимфомиелотрансплантатом, сдвигается в сторону супрессорных активностей. При этом у реципиентов комбинированного трансплантата ингибирующие свойства сывотки выражены слабее и период их действия является ограниченным по сравнению с супрессорными факторами сывотки реципиентов костного мозга *per se*.
3. Супрессорные факторы сывотки облученных реципиентов обоих видов трансплантата представляют собой как антитела, так и гуморальные субстанции неиммуноглобулиновой природы и оказывают ингибирующее влияние только на пролиферирующие клетки.

Перспектива дальнейших исследований

регуляторних механізмів відновлення гемопоєзу облучених реципієнтів лимфотрансплантата, по нашому мнению, состоит в исследовании молекулярных изме-

нений в клетках костного мозга - мишенях, на которые направлено влияние, контролирующее репаративные процессы в облученном органе кроветворения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gale R.P., Buttrini A. // *Cancer Invest.* 1998. Vol.16. № 1. P. 66-71.
2. Madero L.L., Villa A.M. // *Sangre.* 1999. № 2. P.135-141.
3. Федоровская Н.А., Сведенцов Е.П., Шарыгин С.Л., и др. // *Терапевт. арх.* 1993. Т.65. № 3. С.92-95.
4. Collins R.N. // *Lancet.* 1997. № 9050. P. 881-887.
5. Stuki A., Leisenring W., Sandmaier B.M. et al. // *Blood.* 1998. №.8. P. 2742-2749.
6. Podesta M., Piaggio G., Frassoni f., et al. // *Blood.* 1998. № 6. P. 1959-1965.
7. Balduini C.L., Noris P., Giorgiani G., et al. // *Brit. J. Haematol.* 1999. № 3. P.723-729.
8. Булычева Т.И., Шпакова А.П., Дронова В.М., и др. // *Иммунология.* 2000. № 5. С.46 – 52.
9. Cooke K.R., Krenger W., Hill G., et al. // *Blood.* 1998. № 7. P. 2571-2580.
10. Лисуков И.А., Крючкова И.В., Кулагин А.Д., и др. // *Терапевт. архив.* 1998. № 7. С.78-79.
11. Carreras E., Bertz H., Arcese W., et al. // *Blood.* 1998. № 10. P. 3599-3604.
12. Toubert M.-E., Socie G., Gluckman E., et al. // *Brit. J. Haematol.* 1997. №2. P.453-457.
13. Чертков И.Л., Дризе Н.И. // *Гематол. и трансфузиол.* 2000. Т.45. № 4. С.38-42.
14. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М. Гомеостаз и реакция физиологических систем организма. Новосибирск. 1992. С.126-150.
15. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. - М.: РГМУ. 2001. 158 с.
16. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шерстобоев Е.Ю., и др. // *Иммунология.* 1991. №2. С.20-26.
17. Polli E.E. // *Acta Haematol.* 1991. Vol. 86. № 5. P.155-161.
18. Peters W.P. // *Rev. Infect. Dis.* 1991. Vol. 13. № 7. P.993-996.
19. Young M.R., Ellis N.K., Young M.E., et al. // *Cell. Immunol.* 1987. Vol. 107. № 1. P.238-248.
20. Сидорович И.Г., Ляхов В.В., Власов А.А., и др. // *Иммунология.* 1987. № 4. С.67-69.
21. Получение препаратов иммуноглобулинов: Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. - М.: Медицина. 1987. 390 с.
22. Popov N.N., Romanova E.F. // *School of Fundamental Medicine Journal.* 1996. Vol. 2. № 1. P. 28-35.

## РОЛЬ ФАКТОРІВ СИРОВАТКИ У РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОГО МОЗКУ ТВАРИН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ ТА МІЄЛОТРАНС-ПЛАНТАЦІЇ

*О.А. Романова*

Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова АМН України, Харків

### РЕЗЮМЕ

Вивчено вплив сироваткових факторів на відновлення клітинності кісткового мозку та гемопоєзу з 10-ї по 90-у добу після летального опромінення мишей і трансплантації клітин кісткового мозку *per se*, а також збагачених тимоцитами. Показано, що на етапі відновлення клітинного складу органу у сироватці опромінених тварин превалюють стимулюючі фактори, тоді як після завершення цього періоду позитивний баланс зрушується у бік супресорних факторів. Встановлено, що стимулюючий ефект на проліферацію гемопоетичних клітин поряд з імуноглобулінами справляють також фактори неімуноглобулінові за природою.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фактори сироватки, кістковий мозок, трансплантація

## THE ROLE OF SERUM FACTORS IN ANIMAL BONE MARROW REGENERATION AFTER INRADIATION AND MYELOTRANS-PLANTATION

*E.A. Romanova*

I.I. Mechnikov's Institute of Microbiology and Immunology, Kharkiv

### SUMMARY

The influence of serum factors on bone marrow cells and haemopoiesis restitution during 10-90 days after lethal irradiation of mice and myelocariocytes grafting *per se* and enriched by thymocytes bone marrow cells was studied. The prevalence of stimulating serum factors during the stage of cellular compound restitution and after termination this period the moving positive balance to the side of suppressing factors was

determined. It was established, that not only immunoglobulins has the stimulating effect on haemopoietic cells proliferation, but also factors of non-immunoglobuline nature.

**KEY WORDS:** serum factors, bone marrow, transplantation

УДК: 616.12-008.313.2-005

## ОБЩАЯ МОЩНОСТЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА У ПОЖИЛЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.В. Ануфриева, Н.И. Яблучанский, Бычкова О.Ю.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно наблюдали 20 пациентов с артериальной гипертензией I-III стадии, средний возраст (63,25±5,4) года. Оценивали показатели систолического и диастолического артериального давления, частоту сердечных сокращений, общий индекс качества жизни (ОИКЖ) и показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) до лечения, в острой фармакологической пробе (ОФП) и на фоне терапии амлодипином. По реакции общей мощности (ТР) спектра ВСР в ОФП все пациенты были разделены на 2 группы: с положительной и отрицательной реакцией ТР. Независимо от типа реакции ТР ВСР в ОФП и на фоне терапии у всех пациентов отмечены достоверное повышение ОИКЖ и высокая клиническая эффективность амлодипина. Наиболее выраженный и ранний гипотензивный эффекты отмечали в группе пациентов с отрицательной реакцией ТР ВСР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, вариабельность сердечного ритма, общая мощность спектра, качество жизни

### Введение

#### Постановка проблемы в общем виде.

Антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого возраста [8], поскольку позволяют не только эффективно контролировать уровень артериального давления (АД), но и благоприятно влияют на течение и прогноз заболевания [1]. К возможным причинам позитивного влияния АК относится воздействие на системные механизмы регуляции, в которых контроль АД является частным случаем [7]. Среди существующих инструментов оценки состояния регуляторных систем организма и прогнозирования течения и исходов АГ, в последнее время широкое распространение в последнее время получила технология вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6]. Ранее с использованием ВСР проводилось изучение влияния терапии АГ только дигидропиридинов первого второго поколений [2], которые в настоящее время не рекомендуются для ее курсового лечения. Исследования, посвященные сопоставлению клинической эффективности дигидропиридинов третьего поколения с динамикой показателей ВСР при АГ, до настоящего времени не проводились.

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. До настоящего времени изучение влияния терапии АГ с использованием ВСР проводилось только для дигидропиридинов первого-второго поколений [2]. На сегодняшний день препараты этих групп, не всегда рекомендуются для курсового лечения.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, посвященных сопоставлению клинической эффективности дигидропиридинов третьего поколения с динамикой показателей ВСР при АГ.

Формулирование цели статьи. Целью работы явилась разработка предложений по повышению эффективности курсового лечения АГ антагонистом кальция третьего поколения – амлодипином путем сопоставления его результатов у пациентов с разными типами реакций общей мощности (ТР) ВСР в острой фармакологической пробе (ОФП).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдали 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с АГ в возрасте от 53 до 74 лет, в среднем (63,25±5,4) года со средней продолжительностью заболевания (13,1±10,6) лет. На начало обследования уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического



артериального давления (ДАД) составили ( $174,25 \pm 20,7$ ) и ( $100 \pm 12,3$ ) мм. рт. ст., соответственно. У 6 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 8 – умеренная, у 6 – тяжелая [3], у 2 пациентов установлена I стадия АГ, у 13-II и у 5 – III стадии АГ. У 5 пациентов выявлено сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 3 пациентов – сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа. У всех пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса (по критериям NYHA).

В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты с симптоматической АГ.

До начала обследования пациенты, в течение 24 часов, не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов. О клинической эффективности терапии судили по изменениям общего индекса качества жизни (ОИКЖ), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, час-

тоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей ВСР.

ОИКЖ оценивали по шкале Ferrans & Power, который включает оценку индексов качества здоровья, социального и психологического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

Определение ЧСС и спектральный анализ (СА) ВСР проводили при помощи компьютерного электрокардиографа "Cardiolab plus" в базальных условиях. Обработке подвергали средние 5 минут семи-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучали следующие показатели: TP - общая мощность спектра (мсек<sup>2</sup>); VLF - мощность спектра в области очень низких (мсек<sup>2</sup>); LF - низких (мсек<sup>2</sup>) и HF - высоких (мсек<sup>2</sup>) частот; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпатопарасимпатический баланс (СПБ).

САД и ДАД измеряли по методу Короткова.

ОИКЖ определяли до начала и спустя 1 месяц после начала терапии, показатели САД, ДАД, ЧСС и ВСР - до начала терапии, в ОФП с амлодипином (до и через 90 мин после приема 5 мг препарата), а также через 1, 2 и 4 недели терапии.

Пациенты АГ получали амлодипин (эмлодин, фирмы «EGIS», Венгрия) в начальной суточной дозе 5 мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время с увеличением ее при недостаточном гипотензивном эффекте до 10

мг.

По результатам реакции общей мощности спектра в ОФП, пациенты были разделены на 2 группы (в каждой по 10 человек): 1 группа - пациенты с положительной реакцией (ТР+); 2 группа - пациенты с отрицательной реакцией (ТР-). Группы существенно не различались между собой по среднему возрасту пациентов и длительности АГ.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение - М, стандартное отклонение - δ). Достоверность различий между группами пациентов определяли с использованием непараметрического критерия знаков, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная характеристика пациентов обеих групп приведена в таблице 1. Все пациенты по реакции общей мощности спектра в ОФП с амлодипином разделились на две группы по 10 человек, что позволило клинико-anamnestические данные по ним представить в абсолютных, а не относительных величинах. По возрасту, половому составу, давности АГ и функциональному классу сердечной недостаточности группы существенно не различались. При этом, однако, пациентов группы ТР+ отличали более тяжелое течение АГ, большая частота сочетаний с ИБС и сахарным диабетом.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов с АГ до начала терапии

Показатели	Группы пациентов	
	ТР+	ТР-
Возраст, годы	64,5±5,5	62,5±5,6
Пол: М (количество человек)	5	4
Ж (количество человек)	5	6
Давность АГ, годы (М±δ)	14,3±11,8	12,2±14,3
Степень АГ	Мягкая	2
	Умеренная	3
	Тяжелая	5
Стадия АГ	I	—
	II	7
	III	3
ИБС. Стенокардия напряжения II – III ФК	3	2
Сахарный диабет 2-го типа	2	1
Сердечная недостаточность II ФК	7	7
Сердечная недостаточность III ФК	3	3

Исходно ОИКЖ в группе 1 составил в среднем (95,4±7,6), а в группе 2 - (99,2±7,7) баллов. Через месяц терапии отмечен достоверный рост ОИКЖ для пациентов обеих групп, для группы ТР+ до 115,8±5,9 и для группы ТР- до 119,6±7,5 баллов, что связано с улучшением самочувствия пациентов.

До лечения, значения САД, ДАД и ЧСС у пациентов обеих групп, отличались незначительно (табл. 2). В ОФП все показатели понижались, достоверное понижение отмечено только в значениях САД и ДАД у пациентов группы ТР-. В ходе лечения отмечали плавное снижение АД в обеих группах, бо-

лее выраженное в группе ТР-. Через 1 неделю САД в 1 и 2 группах пациентов снизилось на 11,1% и 13,9%, и к окончанию 4 недели - на 17,6% и 23,9%, соответственно. Целевое снижение ДАД (менее 90 мм.рт.ст.) на 1 неделе терапии было достигнуто у пациентов группы ТР- (снижение составило

13,4%) и на 2 неделе терапии у пациентов группы ТР+ (снижение составило 12,6%). Далее оно существенно не изменилось в обеих группах. В соответствии с этими данными гипотензивный эффект амлодипина оказался более выраженным у пациентов группы ТР- (табл. 2).

Таблица 2

АД и ЧСС у пациентов с АГ до лечения и на этапах наблюдения (М±δ)

Этап наблюдения	САД		ДАД		ЧСС	
	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-
До лечения	179,5±21,5	169,0±19,5	99,0±5,7	101,0±16,9	71,2±15,1	72,5±7,5
ОФП	176,0±21,7	154,5±30,8*	95,0±5,3	93,5±9,1*	68,1±14,8	69,5±9,1
1 неделя терапии	159,5±25,5*	145,5±27,2	91,0±6,9	87,5±3,5*	76,4±15,2	75,3±12,5
2 недели терапии	156,5±21,6*	137,0±24,2*	86,5±8,2*	83,0±5,8*	72,5±17,2	74,3±10,7
4 недели терапии	148,0±25,4*	128,5±21,2*	85,5±9,8*	83,5±5,3*	68,5±16,5	77,6±9,7

\* - P<0.05 по сравнению с данными до начала терапии

До лечения, в ОФП и в течение первых двух недель терапии в обеих группах ЧСС существенно не различалась и не изменялась. К окончанию 4 недели терапии у пациентов группы ТР- было отмечено статистически недостоверное повышение ЧСС на 5 ударов в минуту (табл. 2).

У всех пациентов с АГ, сочетавшейся со стенокардией напряжения II-III ФК (в нашем случае 5 пациентов обеих групп), во время лечения амлодипином, отмечался выраженный антиангинальный эффект с повышением толерантности к физической нагрузке.

До лечения, показатели СА ВСП в обеих группах также ~~были различными различались~~. Общая мощность спектра в группе ТР- была в 2,7 раза ~~большевыше~~, чем в группе ТР+. Отмечены разные вклады доменов VLF, LF и HF. В обеих группах преобладал спектр в области VLF – 35,7% в группе ТР+ и 45,9% в группе ТР-. ~~Различия были в вклад HF был высоким (33,9%) в группе ТР+ и низким (18,8%) в группе ТР-, значительный вклад в группе 1 и низкий в группе 2.~~ В ОФП, в группе ТР+, возросла ТР в 1,7 раза, уменьшился вклад ~~спектра~~ в области HF (до 28%) и ~~возросвырос~~ в области VLF (41,6%). В группе ТР- ТР спектра уменьшилась в 1,6 раза, наметилась тенденция к росту СПБ, ~~а LF и HF остались стабильными~~. VLF незначительно снизилась до 44%. Через 1 неделю терапии, в группе ТР+ ~~к-снижсяю~~ вклад VLF (33,5%) ~~частот~~ и выросу LF (35,4%). ~~Показатель HF оставался стабильным, нСПБ нормализовался.~~ Динамика показателей в группе ТР- через неделю терапии показала ~~стабилизацию~~ ~~уровень~~ ТР-, снижение вкладов в области VLF (до 40,4%) и LF (до 23,2%) ~~частот~~, ~~и~~ рост ~~вклада~~ в области HF (29,8%) ~~и уменьшение значения СПБ~~. Через 2 недели терапии, в группе ТР+ ~~было выявлено~~ недостоверное повышение ТР ~~с~~, пре-

обладанием вклада ~~в области~~ VLF (44,8%), ~~Значение HF осталось стабильным~~ ~~значение HF~~, ~~а значение LF приблизилось к исходное~~ ~~музначению LF~~, ~~Показатель СПБ уменьшился~~ ~~снижение значения СПБ~~. В ~~В~~ ~~группе~~ ТР- – достоверное снижение ТР (P<0,05), ~~при росте вклада в области~~ VLF (51,7%), ~~снижении вклада HF (14,3%) и сравнительной стабилизации~~, ~~уровня LF~~ ~~сравнительно стабильный показатель LF и~~ ~~еннижение HF~~, ~~Показатель СПБ сместился~~ ~~значение СПБ~~ в сторону симпатической активации. Анализ данных СА ВСП через 4 недели наблюдения в группе ТР+ выявил рост общей мощности спектра (P<0,05), нормализацию СПБ, уменьшение доменов в VLF (30,2%) и HF (27%) без значимого увеличения домена в области LF. Показатели СА ВСП в группе ТР- характеризовались достоверным снижением общей мощности спектра (P<0,05), увеличением спектра в области VLF (53,1%) и уменьшением вклада в области HF (13,3%). Значения СПБ изменились в сторону повышения активности симпатической системы (табл. 3).

Полученные нами результаты подтверждают высокую клиническую эффективность амлодипина у пожилых пациентов с АГ, показанную [4, 8, 9 и др.]. В литературе, однако, не нашли отражения вопросы, касающиеся влияния препарата на ОИКЖ, а также зависимости результатов терапии (в том числе, касательно изменений спектральных показателей ВСП) от реакций на него ТР ВСП в ОФП. Эти данные имеют научный и практический интерес, так как, с одной стороны, повышение качества жизни пациентов считается одной из главных стратегий ведения любого пациента и, с другой, ВРС признан важным прогностическим показателем большинства сердечно-сосудистых нарушений, в том числе и АГ [6, 10, 11].

Притом, что исходное клиническое состояние и значения ОИКЖ в группах пожилых пациентов АГ с разными реакциями на препарат в ОФП, равно как и степень повышения ОИКЖ по итогам терапии, в группах пациентов с ТР-. Эти данные могут расцениваться, как достаточность монотерапии амлодипином в выбранной дозе у пациентов с отрицательной реакцией и как необходимость увеличения его дозы или комбинирования с другими гипотензивными препаратами у пациентов с ТР+. Соответствие изменений ТР и спектральных показателей ВСР в обеих группах по итогам терапии, направление их изменений в ОФП с амлодипином показывает наследование этих реакций, что является основанием для разработки на базе техноло-

пожилых пациентов с АГ с ТР+ и ТР- оказались подобными, понижение ДАД наступало более рано и общий гипотензивный эффект оказывался более значимым в группе паци-  
гии ВСР методов ее прогнозирования и планирования. Пациентам, показывающим отрицательную реакцию ТР ВСР в ОФП, необходимо с самого начала проводить монотерапию амлодипином, тогда как у пациентов с положительной реакцией лучше с самого начала либо увеличить дозу препарата, либо добавить еще один гипотензивный препарат. Встречные изменения ТР ВСР в группах пациентов ТР+ и ТР- могут расцениваться как оптимизирующие влияние амлодипина на НГР.

Таблица 3

Спектральные показатели ВСР в группах пациентов до лечения и на этапах наблюдения (M±δ)

Этапы наблюдения	ТР, мсек <sup>2</sup>		VLF, мсек <sup>2</sup>		LF, мсек <sup>2</sup>		HF, мсек <sup>2</sup>		LF/HF	
	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-
До лечения	342,1±164,0	944,5±515,9	121,2±88,0	433,8±321,1	77±35,8	290,1±192,7	115±76,2	178,2±104,7	0,96±0,94	2,28±2,03
ОФП	595,7±273,2*	598,6±240,9*	248,6±184,5*	263,6±165,2	136,1±75,2	173,3±98,2	167,6±115,9	110,3±66,7	1,07±0,65	2,43±2,6
1 неделя терапии	415,8±338,8	588,7±496,6	139,4±121,5	237,9±137,4	147,2±163,6	136,6±118,9	117,3±126,5	175,4±337,8	1,76±1,7	1,98±1,35
2 недели терапии	497,2±346,8	447,2±208,1*	222,8±191,9	231,5±113,9	125,1±125,3	110,6±72,2*	140,3±135,5	63,9±61,7*	1,23±0,8	2,8±2,7
4 недели терапии	744,3±495,1*	454,5±347,8*	225,2±128,8*	241,7±220,4	186,7±138,6*	116,5±78,1*	201,4±171,8	60,8±38,8*	1,45±1,04	3,32±3,32

\* - P<0.05 по сравнению с данными до начала терапии

### Выводы

1. Использование метода СА ВСР позволяет выделить два типа индивидуальных реакций НГР пожилых пациентов с АГ на амлодипин, заключающихся в снижении и повышении общей мощности спектра ВСР. Данные реакции проявляются уже после однократного приема препарата (ОФП) и наследуются при длительной терапии.
2. Притом, что исходно пожилые пациенты по ОИКЖ и клиническим признакам АГ

являются подобными друг другу вне зависимости от типа реакций, более быстрый и более существенный гипотензивный эффект достигается у пациентов с отрицательной реакцией ТР ВСР в ОФП.

3. У пациентов с отрицательной реакцией ТР ВСР в ОФП с амлодипином возможна монотерапия данным препаратом в дозе 5 мг, тогда как пациенты с положительной реакцией требуют увеличения дозы либо его комбинирования с другим гипотензивным препаратом.

4. Встречные изменения ТР ВСР в группах пациентов с ее отрицательной и положительной реакцией в ОФП могут расцениваться как результат оптимизирующего влияния амлодипина на НГР.
- Перспективы дальнейших исследований в данном направлении.** Полученные результаты показывают целесообразность продолжения исследований в этой области с учетом совокупности других определяющих течение АГ у пожилых факторов, таких, как пол и возраст пациентов, степень и стадия АГ, ФК СН и др.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.N. et al. // *Lancet*. 2000. Vol. 356. P. 1949-1954.
2. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., та інші. // *Вісник дніпропетровського університету*. 2000. вып. 2. С.21-23.
3. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. 2003. P. 1011-1053.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабаева Е.Н. // *Кардиология*. 1998. № 2. С. 66-72.
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. // *J Clin Hypertens*. 2002. № 4. P. 1-12.
6. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков: «Основа». 2000. 87 с.
7. Lindholm L.H., Hansson L. // *Blood Press*. 1996. Vol.5. P.300-304.
8. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К. и др. // *Укр. кардіол. журн*. 2001. №4. С. 43-48.
9. CAMELOT: Comparison of amlodipin versus enalapril to limit occurrences of thrombosis. Data on file. - N.Y.: Pfizer Inc. 1999. 386 p.
10. Arteaga W., Windle J.// *Archives of Internal Medicine*. 1995. №.155. P. 2086-2091.
11. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *Eur Heart J*. 1996. № 17. P. 354-381.

## ЗАГАЛЬНА ПОТУЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ

*Л.В. Ануфрієва, М.І. Яблучанський, О.Ю. Бичкова*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно спостерігали 20 пацієнтів з артеріальною гіпертензією I-III стадії, середній вік (63,25±5,4) років, оцінювали показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, загальний індекс якості життя (ЗІЯЖ) і показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) до лікування, на тлі терапії й у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з амлодипіном. По реакції загальної потужності (ТР) спектра ВСР в ГФП усі пацієнти були розділені на 2 групи: з позитивною та негативною реакцією ТР. Незалежно від типу реакції ТР ВСР в ГФП і на тлі терапії у всіх пацієнтів відзначено достовірне підвищення ЗІЯЖ і висока клінічна ефективність амлодипіна. Найбільш виражений і ранній гіпотензивний ефект відзначався в групі пацієнтів з негативною реакцією ТР ВСР.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, антагоністи кальцію, варіабельність серцевого ритму, загальна потужність спектра, якість життя

## TOTAL POWER OF HEART RATE VARIABILITY AND CLINICAL EFFECIANCY OF AMLODIPIN IN ADVANCED PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*L.V. Anufrieva, M.I. Yabluchansky, O.Yu. Bychkova*  
N. Karazin Kharkiv National University

### SUMMARY

Twenty patients (average age 63,25±5,4 years) with arterial hypertension I-III stage were outclinic observed. Estimated parameters were levels systolic and diastolic blood pressure, frequency of heart beats, general index of quality of life (GIQL) and parameters of a spectral analysis heart rate variability (HRV) before treatment, on a background of therapy and in acute pharmacological test (APT) with amlodipin. Depending on

reaction of total power (TP) of a spectrum HRV in APT all patients were divided into 2 groups: with positive and negative reaction TP. Irrespective of a type of reaction TP HRV in APT and on a background of therapy at all patients were marked authentic rising GIQL and high clinical efficiency amlodipin. The most expressed and the early hypotensive effect were marked in group of the patients with negative reaction TP HRV.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, calcium channel blockers, heart rate variability, total power of heart rate spectrum, quality of life

УДК 616.12-008.318

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.А. Водяницкая<sup>1</sup>, Н.И. Яблчанский<sup>2</sup>, Н.В. Макиенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центральная клиническая больница №5, Харьков;

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Представлены данные о возможном применении электрической кардиоверсии (ЭК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Конверсия синусового ритма (СР) в этих группах была в 82,3%. В клинической практике отсутствуют надежные предикторы конверсии СР при рутинных исследованиях и потому следует применять ЭК для пациентов с неэффективной фармакологической терапией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** электрическая кардиоверсия, фибрилляция предсердий

### ВВЕДЕНИЕ

Восстановление синусового ритма (СР) при наличии фибрилляции предсердий (ФП) это проблема, которую достаточно часто приходится решать в клинической практике. Электрическая кардиоверсия (ЭК) является высокоэффективным методом конверсии ритма сердца [1, 3, 5, 8, 13, 15], особенно это касается резистентной персистирующей фибрилляции предсердий (ПФП) [16, 18]. При ПФП с помощью ЭК восстановление СР достигается в 65-90% случаев [2, 8, 9, 10, 15]. При комбинации ЭК с антиаритмическими препаратами процент конверсии увеличивается [11, 14, 17]. Данные литературы относительно эффективности ЭК и факторах влияющих на ее результат неоднозначны. Если с фармакологическими препаратами удается восстановить ритм в 40-70% [5, 8], на что обычно требуется время, то с помощью ЭК можно быстро и в большинстве случаев безопасно восстановить СР [5, 7, 8, 15].

**Целью** настоящей работы была оценка эффективности и безопасности применения ЭК у пациентов с ПФП, определение факторов, влияющих на результат ЭК.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 53 случаев ЭК у пациентов с ПФП, поступивших в реанимационное отделение Центральной Клинической больницы № 5. Средний возраст пациентов составил 57,6 лет (минимальный 34, максимальный 74 года). Из них мужчины составляли 67,9%, женщины 32,1%. По нозологии основную массу (94,4%) составили

пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ) – 50 человек, у 3 человек (5,7%) аритмия была идиопатического характера.

Продолжительность аритмологического анамнеза колебалась от нескольких часов до

года, у 2 больных она носила бессимптомный характер.

Критерии отбора пациентов для ЭК при наличии ПФП соответствовали рекомендациям Европейского Общества Кардиологов [15].

У 13,25% (7 чел) аритмия выявлена впервые и они не получали предшествующей антиаритмической терапии. Остальные пациенты на догоспитальном либо госпитальном этапах лечились медикаментозно, однако конверсии ритма не произошло, в связи с чем было принято решение о проведении ЭК.

В первые часы после госпитализации всем пациентам проводилось полное физикальное, ЭКГ, лабораторное и ультразвуковое исследование. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «SIM 5000 Plus» (Italia). ЭК проводилась с использованием дефибриллятора «ДИ-С-04», генерирующего одиночные импульсы тока, имеющие форму затухающего колебательного разряда.

Перед ЭК все больные, согласно рекомендациям [4, 6, 12], получали антикоагулянтную терапию, непосредственно перед ЭК в/в капельно вводилась поляризующая смесь и амиодарон (10 мг /кг веса).

После ЭК проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ. Если в течение суток сохранялся синусовый ритм - ЭК считали эффективной.

Статистическая обработка результатов проводилась на ЭВМ с использованием пакета программ «STATISTICA FOR WINDOWS» фирмы StatSoft Inc. Версия 6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов (табл. 1) показал высокую эффективность и безопасность ЭК. Восстановление синусового ритма после ЭК произошло у 83,0%.

Таблица 1

**Эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с нарушением ритма сердца**

	Всего	Эффективность		Количество разрядов у лиц с эффективной ЭК (n=51)			
		Эффективно	Неэффективно	1	2	3	4
Абс	53	44	9	32	7	2	3
%	100	83,0	17,0	72,7	15,9	4,5	6,8

По данным ряда авторов [2,4,8,15] при ПФП эффективность ЭК составляет в среднем 70%, однако предшествующее использование амиодорона в нашем исследовании, вероятно позволило повысить эффективность ЭК. Аналогичное улучшение результата описано и в литературе [1, 3, 11, 14, 15, 17]. У большинства пациентов с восстановленным СР 72,7% конверсия ритма наблюдалась уже после первого разряда, однако

при его неэффективности наносились повторные разряды. После второго разряда ритм восстановился еще у 15,9%. Максимальное количество нанесенных электрических разрядов составило 4, что позволило восстановить СР еще у 3 пациентов. Причем у них была ПФП, выявленная впервые при плановом профосмотре. Характеристика пациентов перед ЭК представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Характеристика пациентов перед электрической кардиоверсией**

	Всего	Пол		Длительность аритмии до ЭК в днях			ЧСС до ЭК			Размер левого предсердия в см	
		м	ж	< 48 час	> 48 час -30 суток	>30 суток	<100	100 -130	>130	до 4	>4
Абс	53	36	17	12	14	27	19	22	12	32	21
%	100	67,9	32,1	22,6	26,4	50,1	35,9	41,5	22,6	60,4	39,6

При оценке длительности аритмологического анамнеза у лиц, подвергшихся ЭК оказалось, что в сроки до месяца было только 26 пациентов, причем из них о продолжительности аритмии до 48 часов сообщили около половины. Более половины всех пациентов, которым была проведена ЭК (50,1%) составили лица с длительностью ФП более 1 месяца.

Возможно, именно сроки от начала аритмии до момента попытки ее восстановления и были тем фактором, который объясняет неэффективность медикаментозного воздействия. 5 пациентам (9,4%) ЭК проводилась повторно. У них были самые короткие сроки от момента начала приступа аритмии до момента поступления в стационар (от нескольких часов до 1 суток), что возможно было связано с предшествующим опытом и пониманием пациентов о необходимости восстановления ритма. У всех 5 человек повторная ЭК была эффективной.

Оценивая частоту желудочкового ритма

на момент кардиоверсии следует отметить, что у 19 (35,9%) пациентов частота сердечных сокращений была менее 100 в мин. 34 (64,1%) больных имели высокочастотную аритмию. У них ЧСС составляла более 130, а у одного из них достигала 280 в мин.

В литературе продолжает дискутироваться влияние размера левого предсердия на успех ЭК. Нами проводился отбор пациентов для ЭК, согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов [15], где не рекомендуется проведение ЭК у пациентов с величиной левого предсердия более 4,5 см. Тем не менее, более чем у трети пациентов (39,6%) размер левого предсердия был умеренно увеличен и составил более 4 см, а у одного он был равен 5 см. Однако, мы не наблюдали влияния этого показателя на успех восстановления синусового ритма. Также отсутствовала корреляция между эффективностью ЭК и частотой желудочковых сокращений на момент проведения кардиоверсии, артериальным давлением, наличием

или отсутствием зон дискинезии миокарда и полом больных. Каких-либо значимых осложнений в момент проведения ЭК не регистрировалось. Вместе с тем, следует отметить, что рецидив аритмии до момента выписки из стационара отмечен у 4 человек (7,5%) в сроки от 2 до 18 суток после восстановления синусового ритма.

## ВЫВОДЫ

1. При тщательном отборе пациентов и опытным медперсоналом ЭК имеет высокий уровень конверсии ритма, особенно с предварительным введением амиодарона.
2. При ЭК у лиц с фибрилляцией предсердий на восстановление синусового ритма не влияют пол, возраст, умеренно увеличенное левое предсердие, длительность аритмии, уровень артериального давления и ЧСС накануне кардиоверсии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батушкин В. // Доктор. 2000. № 4. С. 40-44.
2. Коцута В.І., Клінічні аспекти відновлення синусового ритму при рефракторних формах фібриляції та тріпотіння передсердь у хворих на ІХС: Автореф. дис. канд. мед. наук. // - Вінниця, 1998. 23 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб: Гиппократ. 1992. 544 с.
4. Кушаковский М.С. // Вестник аритмологии. 1998. №7. С. 56-64.
5. Нетяженко В.З. Алгоритм діагностики та лікування аритмій. // Актуальні питання діагностики та лікування аритмій. Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. 1998. С. 176-193.
6. Пархоменко А.Н. // Український кардіологічний журнал. 2002. № 2. С.4-14.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. №5. С. 50-51.
8. Татарский Б.А., Нефедова Н.В. // Вестник аритмологии. 2000. № 19. С. 95-99.
9. Чирейкин Л.В., Татарский Б.А. // Вестник аритмологии. 1999. № 12. С. 5-20.
10. Campbell R.W.F. // Eur Heart J. 1998 (Suppl E). P. E41-E45.
11. Galve E., Rius N., Ballester R. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. P. 1079-1082.
12. Golzari H., Cebul R., Bahler R. // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 125. P. 311-323.
13. Kassotis J., Costeas C., Blitzer M. // PACE. 1998. Vol. 21. P. 736-743.
14. Kerin N., Fattel K., Naini M. // Arch. Intern. Med. 1996. Vol. 156. P. 49-53.
15. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W.F. et al. // Eur. Heart J. 1998. Suppl 19. P. 1294-1320.
16. Mandel W. // Clin. Cardiol. 1994. Vol. 17. P. 16-20.
17. Sagrista-Sauleda J. // Amer. J. Cardiology. 1992. Vol. 123. P. 1536-1542.
18. Van Gelder I., Crijns H., Van Gilst W. et al. // Am. J. Cardiol. 1991. Vol. 68. P. 41-46.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРИЧНОЇ КАРДІОВЕРСІЇ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

*Н.А. Водяницька<sup>1</sup>, М.І. Яблучанський<sup>2</sup>, Н.В. Макієнко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Центральна клінічна лікарня №5, Харків;

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Представлені дані про можливе застосування електричної кардіоверсії (ЕК) у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП). Конверсія синусового ритму (СР) в цих групах досягнута у 82,3%. В клінічній практиці відсутні надійні предиктори конверсії СР при рутинних дослідженнях і тому слід застосовувати ЕК для пацієнтів з неефективною фармакологічною терапією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** електрична кардіоверсія, фібриляція передсердь



## EFFECT OF ELECTRICAL CARDIAC VERSION IN ATRIUM FIBRILLATION

*N.A. Vodyanytskaya<sup>1</sup>, M.I. Yabluchansky<sup>2</sup>, N.V. Makienko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital № 5, Kharkiv; <sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

### SUMMARY

The data are presented on the potentialities of the surface electrical cardiac version in the patients with atrium fibrillation. The rate of sinus rhythm restoration in this group was 82,3%. There aren't reliable predictors of restoration sinus rhythm in routing clinical practice. Electrical cardiac version should be used for patients with ineffective pharmacological therapy.

**KEY WORDS:** electrical cardiac version, atrium fibrillation

УДК: 616.12-008.46-036.12-073-085

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СРЕДИ РАЗНОВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Е.В. Игнаткина, И.Д. Федько, Н.В. Лысенко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

В течение года в амбулаторных условиях наблюдались 76 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) II-III функциональных классов. Средний возраст пациентов составил  $67,3 \pm 8,6$  лет. Средняя продолжительность СН по всей группе составила  $5,9 \pm 3,7$  года. СН была вызвана разными формами хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией разной степени тяжести и их сочетанием. Поставлена цель изучить эффективность терапии СН эналаприла малеатом (ЭМ) и метопрололом (МТ) по влиянию на показатели гемодинамики и вариабельности сердечного ритма (ВСР) для разработки предложений по повышению ее эффективности с учетом возраста пациентов. Полученные нами данные показали, что снижение показателей ВСР, наблюдающееся с постарением, усугубляется при СН. ЭМ является препаратом, способным улучшать показатели гемодинамики вне зависимости от возраста пациента, а его позитивное воздействие на ВСР проявляется в большей степени среди лиц зрелого возраста. В то время как моделирующее влияние МТ отмечается среди всех пациентов с СН вне зависимости от возраста.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, возраст, эналаприл малеат, метопролол

Постановка проблемы в общем виде. Рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (СН), обусловленный тенденцией к постарению населения, является одной из основных проблем в современной кардиологии и геронтологии [1-3].

Связь с заданиями. Работа выполнена в рамках научного направления МОН Украины, № госрегистрации 010U003327 «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» кафедры внутренних болезней.

Анализ последних исследований и публикаций. В последние годы в клинике СН значительное внимание уделяется нейрогуморальной регуляции, для оценки которой приоритетное значение получила вариабельность сердечного ритма (ВСР) [4, 5] На настоящее время существуют данные, показывающие взаимосвязь между снижением показателей ВСР и неблагоприятным прогнозом течения и исхода различных заболеваний, причем более существенно они сжи-

жаются у лиц старших возрастных групп [8, 9]. При этом, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, повышающие мощность ВСР, положительно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов [10, 11].

Выделение нерешенных вопросов. Нами не найдено исследований, в которых оценивается эффективность терапии пациентов с СН ингибиторами АПФ и бета-блокаторами с учетом возраста пациентов.

Цель статьи. Поставлена цель изучить эффективность терапии СН представителем ингибиторов АПФ эналаприла малеатом (ЭМ) и бета-блокаторов – метопрололом (МТ) по влиянию на показатели гемодинамики и ВСР для разработки предложений по повышению ее эффективности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение года в амбулаторных условиях наблюдались 76 пациентов с СН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца.

Средний возраст пациентов составил  $67,3 \pm 8,6$  лет. Средняя продолжительность СН по всей группе составила  $5,9 \pm 3,7$  года. СН была вызвана разными формами хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией (АГ) разной степени тяжести и их сочетанием.

В исследование не включались лица, страдающие клапанными пороками сердца, эндокринной патологией, ожирением III-IV степени, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, онкопатологией. гким течением. Среди лиц группы 2 в большем проценте случаев встречался перенесенный инфаркт миокарда и более высокий ФК стенокардии напряжения, а в группе 1 - тяжелая АГ.

До включения в исследование все пациенты и лица контрольной группы обследованы по стандартной клинической схеме, включающей интервьюирование и объективное исследование, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование сердца и почек. До начала обследования в течение 24 часов все они находились в состоянии психоэмоционального покоя, не принимали кофе, алкоголя и медикаментов. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования выполнялись в утренние часы.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом сканнере «Radmir» харьковского НИИ радиотехнического оборудования с определением стандартных кардиометрических параметров. В исследовании использовали толщину миокарда в диастолу в области задней стенки левого желудочка (ТЗС, мм) и фракцию выброса (ФВ, %) [6].

Изменения состояния нейругуморальной регуляции НГР оценивали по данным спектрального анализа (СА) ВСР, проводимого при помощи компьютерного электрокардиографа «Cardiolab+» в горизонтальном положении [7]. Обработке подвергали средние 5 минут 7-минутной мониторной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучались ТР – общая мощность спектра ( $\text{мсек}^2$ ), VLF – мощность спектра в области очень низких частот ( $\text{мсек}^2$ ), LF – мощность спектра в области низких частот ( $\text{мсек}^2$ ) и HF – мощность спектра в области высоких частот ( $\text{мсек}^2$ ), отношение LF/HF (безразм). АД измеряли методом Короткова.

Всем пациентам до начала терапии после

В соответствии с целью исследования пациенты были поделены на 3 группы 3Н группу 1, состоящую из 20 лиц зрелого возраста, группу 2 – 40 пациентов пожилого и группу 3 – 26 человек старческого возраста. Группу контроля составили 26 лиц того же возраста без кардиальной патологии с теми же критериями исключения. Длительность течения СН была больше в группе 3. Различия в ФК СН и ее стадиях между пациентами групп 2 и 3 выявлено не было, тогда как в группе 1 было больше пациентов с более лефармакологическая проба (ОФП) с ЭМ, который в последствии назначался с дозировки 2,5 мг на ночь. При хорошей переносимости и в отсутствии злокачественной гипотензии доза препарата постепенно увеличивалась и составила в среднем 15 мг в сутки. При необходимости пациенты в качестве терапии получали диуретики и препараты нитрогруппы. На фоне стабилизации клинического состояния после уточнения базисной дозы ЭМ пациентам назначался МТ, начиная с 6,25 мг с постепенным еженедельным титрованием дозы препарата под контролем ЧСС и АД.

В начале обследования, перед терапией МТ, через год лечения комбинацией МТ и ЭМ регистрировались показатели гемодинамики и СА ВСР. Лицам группы контроля проводили обследование однократно.

Статистическая оценка результатов гемодинамических и эхокардиографических показателей осуществлена на основе параметрических критериев (математическое ожидание – М и стандартное отклонение –  $\delta$ ). Данные СА ВСР обрабатывались непараметрическими методами с расчетом медианы –  $Me$ , максимального и минимального значений, 25% и 75% процентилей. Достоверность различий между группами в параметрической статистике определялась с помощью критерия Стьюдента и непараметрической – Т-критерия Вилкоксона. Расчет статистических показателей производился с помощью Microsoft Excel for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гемодинамические показатели у пациентов с СН в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы и до и на этапах терапии представлены в табл. 1, 2. В группах контроля по всем гемодинамическим показателям не было найдено существенных различий.

Таблица 1

Изменение АД, ЧСС, ТЗС и ФВ ЛЖ в группах контроля

Показатели	Возраст
------------	---------

	Зрелый		Пожилой		Старческий	
	М	$\sigma$	М	$\sigma$	М	$\sigma$
САД, мм.рт.ст.	128	10	122	9	117	10
ДАД, мм.рт.ст.	82	7	75	9	76	9
ЧСС, уд/мин	78	11	77	16	67	17
ТЗС ЛЖ, мм	9,4	0,1	9,0	0,1	9,2	0,1
ФВ, %	53,4	6,3	51,2	7,4	49,6	6,8

У пациентов с СН все из изученных показателей отличались от таковых в контроле, а по своим абсолютным значениям были большими у лиц группы 1. Различия обусловлены большей частотой встречаемости и пы 1, тогда как через год лечения с присоединением МТ нормализовала АД во всех группах до значений, наблюдавшихся в контрольной. ТЗС ЛЖ в группе 1 достоверно снижалась, а в группах 2 и 3 практически не изменялась через год терапии. ФВ ЛЖ до-

более высокой степенью АГ в группе 1. На фоне проводимого лечения у пациентов всех групп происходило заметное снижение АД и ЧСС. На фоне терапии ЭМ снижение показателей АД было выше среди пациентов груп-

стверно увеличивалась в группе 1, при этом среди пациентов группы 2 и 3 данный показатель имел лишь тенденцию к увеличению.

Таблица 2

## Изменение АД, ЧСС, ТЗС и ФВ в группах пациентов с СН до и на этапах терапии

Показатели	Этапы наблюдения	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		М	$\sigma$	М	$\sigma$	М	$\sigma$
САД, мм.рт.ст.	До начала терапии	168	32	155	31	148	37
	Терапия ЭМ	148	23	144	25	142	32
	1 год терапии ЭМ+МТ	124	22	130	20	121	18
ДАД, мм.рт.ст.	До начала терапии	96	13	94	12	89	23
	Терапия ЭМ	90	13	90	12	93	18
	1 год терапии ЭМ+МТ	79	11	80	12	81	10
ЧСС, уд/мин	До начала терапии	89	17	89	16	96	12
	Терапия ЭМ	88	16	86	16	90	20
	1 год терапии ЭМ+МТ	76	13	77	13	77	12
ТЗС ЛЖ, мм	До начала терапии	12,8	0,8	12,9	0,8	13,0	0,7
	1 год терапии	12,2	0,9	12,6	0,9	12,9	0,8
ФВ, %	До начала терапии	43,9	13,0	40,9	12,8	44,7	12,7
	1 год терапии ЭМ+МТ	47,2	13,5	42,2	13,1	45,9	12,9

Спектральные показатели ВСР, отражающие состояние НГР в контрольной группе лиц и у пациентов с СН на этапах терапии, приведены в табл. 3, 4. Возрастные различия в них у лиц контрольной группы состояли в достоверно более высокой величине ТР и большем доминировании LF над HF в её структуре среди лиц зрелого возраста над лицами старческого и пожилого.

Все из показателей, кроме LF/HF, вне зависимости от возраста изначально достоверно были более высокими в группах контроля того же возраста. Различия в исходных данных показателей СА ВСР между группами пациентов заключались в большей ТР и наименьшем значении LF/HF в группе 1 и

большем доле участия VLF домена в её структуре в группе 3. Достоверной разницы между другими показателями найдено не было.

Этап терапии ЭМ привел к достоверному увеличению ТР в группе 1, тогда как среди пациентов групп 2 и 3 она не имела тенденции роста. Кроме того, в группах 1 и 2 отмечалось снижение соотношения LF/HF, а в группе 3 оно увеличилось.

Терапия ЭМ и МТ через год привела к росту ТР в сравнении с показателями, наблюдавшимися до ее начала у всех пациентов. При этом произошло пропорциональное увеличение всех ее доменов и снижение соотношения LF/HF.

Таблица 3

## Спектральные показатели ВСР в группах контроля (максимальное и минимальное значения, процентиля, %)

Возраст	Показатели	Значение		Процентили		
		Минимальное	Максимальное	25	50	75
Зрелый	ТР, мсек <sup>2</sup>	780	2963	933	1479	1994

	VLF, мсек <sup>2</sup>	128	1722	338	689	896
	LF, мсек <sup>2</sup>	50	1001	190	276	533
	HF, мсек <sup>2</sup>	88	1131	179	298	498
	LF/HF, безразм.	0,2	2,7	0,8	1,1	1,7
Пожилой	TP, мсек <sup>2</sup>	509	2690	722	1246	1865
	VLF, мсек <sup>2</sup>	122	1677	456	754	898
	LF, мсек <sup>2</sup>	45	950	171	262	569
	HF, мсек <sup>2</sup>	34	977	79	189	343
	LF/HF, безразм.	0,6	3,5	1,5	1,9	2,2
Старческий	TP, мсек <sup>2</sup>	527	2254	758	1076	1621
	VLF, мсек <sup>2</sup>	104	1692	349	556	873
	LF, мсек <sup>2</sup>	55	825	168	269	465
	HF, мсек <sup>2</sup>	101	1238	189	279	461
	LF/HF, безразм.	0,2	2,9	0,8	1,3	2,1

Таблица 4

**Спектральные показатели ВСР в группе контроля и у пациентов с СН на этапах терапии  
(максимальное и минимальное значения, процентиля, %)**

Группа	Показатели ВСР	Этап наблюдения	Значение		Процентили		
			Минимальное	Максимальное	25	50	75
1	TP, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	258	1452	487	796	1076
		Терапия ЭМ	201	1390	649	996	1171
		1 год терапии ЭМ+MT	210	1979	596	1113	1249
	VLF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	131	1035	280	372	727
		Терапия ЭМ	170	986	427	596	743
		1 год терапии ЭМ+MT	176	1322	276	519	764
	LF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	33	345	118	140	226
		Терапия ЭМ	20	392	84	188	345
		1 год терапии ЭМ+MT	22	397	123	188	313
	HF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	13	203	47	72	93
		Терапия ЭМ	11	334	33	60	171
		1 год терапии ЭМ+MT	12	197	81	150	214
LF/HF, безразмер.	До начала терапии	0,8	6,1	1,8	2,1	3,4	
	Терапия ЭМ	1,5	11,7	1,3	1,7	3,5	
	1 год терапии ЭМ+MT	0,3	4,3	1,2	1,5	1,8	
2	TP, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	89	1875	426	565	748
		Терапия ЭМ	149	1420	405	585	950
		1 год терапии ЭМ+MT	210	2402	405	901	1241
	VLF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	415	201	260	326	505
		Терапия ЭМ	96	1069	239	401	632
		1 год терапии ЭМ+MT	101	1603	261	508	684
	LF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	174	24	94	169	195
		Терапия ЭМ	19	399	54	137	185
		1 год терапии ЭМ+MT	22	604	96	140	286
	HF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	81	49	44	60	90
		Терапия ЭМ	9	312	31	42	79
		1 год терапии ЭМ+MT	16	89	54	60	66
LF/HF, безразмер.	До начала терапии	2,4	0,8	1,3	2,4	3,3	
	Терапия ЭМ	0,9	9,5	1,5	1,8	3,8	
	1 год терапии ЭМ+MT	0,4	9	1,2	1,5	1,8	
3	TP, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	148	2022	437	507	779
		Терапия ЭМ	210	1909	352	510	828
		1 год терапии ЭМ+MT	208	2806	386	916	1179
	VLF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	74	780	200	416	487
		Терапия ЭМ	90	1517	214	370	486
		1 год терапии ЭМ+MT	40	1400	256	480	725
	LF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	24	978	84	157	235
		Терапия ЭМ	22	578	96	126	165
		1 год терапии ЭМ+MT	27	906	74	135	277
	HF, мсек <sup>2</sup>	До начала терапии	9	418	33	60	101
		Терапия ЭМ	12	176	26	48	115
		1 год терапии ЭМ+MT	6	481	35	78	171
LF/HF, безразмер.	До начала терапии	0,9	6,4	2,2	2,7	3,5	
	Терапия ЭМ	0,2	5,8	1,4	3,3	4,4	
	1 год терапии ЭМ+MT	0,9	5,7	1,1	1,4	1,8	

## ВИВОДИ

Полученные нами данные подтвердили [8, 9], что снижение показателей ВСП, наблюдающееся с постарением, усугубляется при СН.

Полученный среди пациентов группы 3 под влиянием терапии ЭМ более низкий рост параметров ВСП полностью сопоставим с показателями гемодинамики этого этапа лечения – в данной возрастной группе они оказались хуже, чем среди группы лиц зрелого и старческого возраста. Через год комбинированной терапии ТР во всех группах увеличилось с СН вне зависимости от возраста.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении заключаются как в поиске препаратов, способствующих более быстрому улучшению состояния НГР среди пациентов старческого возраста, так и в изу-

лась, однако не достигла средневозрастных показателей лиц группы контроля. Рост ТР ВСП сопровождался уменьшением соотношения LF/HF и нормализацией гемодинамических показателей.

Таким образом, ЭМ является препаратом, способным улучшать показатели гемодинамики вне зависимости от возраста пациента, а его позитивное воздействие на ВСП проявляется в большей степени среди лиц зрелого возраста. В то время как моделирующее влияние МТ отмечается среди всех пациен-

чении влияния других лекарственных средств на показатели гемодинамики и ВСП у пациентов с СН для разработки новых предложений по повышению ее эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. // Русский медицинский журнал. 2002. №5. С. 12-17.
2. Dargie HJ; McMurray JJ; McDonagh TA. // J Intern Med Apr. 1996. № 239 (4). P 309-315.
3. Kannel WB, Belanger AJ. // Am Heart J. 1999. № 121. P. 951-957.
4. Soejima K; Akaishi M; Meguro T. et al. // Jpn Circ J. 2000. Jan. № 64(1). P. 32-38.
5. Nippon Ronen Igakkai. Heart rate variability analysis and neurobehavioral function in community-dwelling older people aged 75 or older Zasshi. 2002. Sep. № 39(5). P. 520-526.
6. Яблучанский Н.И., Вакуленко И. П., Мартыненко А. В, и др. Интерпретация в клинической физиологии сердца. (Для настоящих врачей). - Харьков: изд-во Национального университета внутренних дел. 2001. 168 с.
7. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381.
8. Migliaro ER; Contreras P; Bech S. et al. // Braz J Med Biol Res. 2001 Apr. № 34(4). P. 493-500.
9. Agelink MW, Malessa R, Baumann B. // Clin Auton Res. 2001. Apr. № 11(2). P. 99-108.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. // N Engl J Med. 1991. № 325. P. 293-302.
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 2. № 2.

## ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ ТА МЕТОПРОЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ СЕРЕД РІЗНОВІКОВИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*О.В. Ігнаткіна, І.Д. Федько, Н.В. Лисенко*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

## РЕЗЮМЕ

Протягом року в амбулаторних умовах велося спостереження за 76 хворими на хронічну серцеву недостатність (СН) II-III функціональних класів. Середній вік хворих був  $67,3 \pm 8,6$  років. Середня тривалість СН  $5,9 \pm 3,7$  року. СН була викликана різними формами хронічної ішемічної хвороби серця, артеріальною гіпертензією різного ступеню важкості та її сполученням.

Метою спостереження було вивчення ефективності впливу терапії СН еналаприла малеатом (ЕМ) та метопрололом (МТ) на клініко-гемодинамічні показники та варіабельність серцевого ритму (ВСП) для розробки пропозицій по її покращенню в залежності від віку пацієнта.

Результати показали, що зниження показників ВСП, що має місце з підвищенням віку хворих, при СН стає ще більшим. ЭМ є препаратом, що може покращувати клініко-гемодинамічні показники без залежності від віку пацієнта, а його позитивний вплив на ВСП проявляється більше серед хворих зрілого віку. В той час, як модулюючий вплив МТ відмічається серед усіх пацієнтів з СН без залежності від віку.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, варіабельність серцевого ритму, вік, еналаприлу малеат, метопролол

## THE INFLUENCE OF ENALAPRIL MALEAT AND METOPROLOL TREATMENT ON HEMODYNAMICS AND HEART RATE VARIABILITY INDECES AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN DIFFERENT AGES GROUP

*O.V. Ignatkina, I.D. Fedko, N.V. Lysenko*  
V.N. Karazin Kharkiv National University

### SUMMARY

During 1 st year in polyclinic 76 patients with chronic heart failure (HF) II-III FC were observed. Mean age of patients  $67,3 \pm 8,6$  years-old and they had a HF during  $5,9 \pm 3,7$  years. Various forms of chronic ischemic disease, arterial hypertension and its combination were reason of HF. The point of investigation was to study the efficiency in HF influence on its treatment by HF by enalapril maleat (EM) and metoprolol (MT) on hemodynamics parameters and heart rate variability (HRV) among patient groups of different ages. The results we achieved, show, that the decrease of HRV parameters, caused by aging, is growing with HF appearance. EM is a medicine able to increase hemodynamical parameters without dependence of patient's age, and its positive influence on HRV shown most among middle-aged persons. The modelling influence of MT shown between all of the patients with HF not depending of their age

**KEY WORDS:** chronic heart failure, heart rate variability, age, metoprolol, enalapril maleat

УДК: 616.831-005

## ВЛИЯНИЕ ПЕРЕПАРАТА ЭНЕЛБИН НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ АНГИОЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Р.В. Капустин*

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков;  
Харьковская областная клиническая больница

### РЕЗЮМЕ

В ходе исследования установлено, что энеלבин (нафтидрофурил) нормализует показатели нейрогуморального гомеостаза у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Препарат энеלבин является лекарственным средством выбора в лечении дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** энеלבин, дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия, серотонин, норадреналин, адреналин

### ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современной неврологии [7].

Одним из клинических проявлений цереброваскулярных нарушения служат хронические нарушения мозгового кровообращения в виде дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии, описанной Г.А. Коганом и В.М. Максудовым (1958 г) [5].

Несмотря на большое количество исследований посвященных проблеме дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии все еще остаются открытыми некоторые вопросы патогенеза и лечения данной патологии головного мозга [8].

В настоящее время, большое значение в

механизмах формирования хронических нарушений мозгового кровообращения при дается изменениям нейрогуморального гомеостаза, а в частности обмену катехоламинов и серотонина [6].

Это связано с ответственностью этих систем за функциональное и морфологическое состояние экстра- и интракраниальных сосудов, процесса ликвородинамики, а также формирования атерогенеза и тромбообразования [2].

Для лечения хронических цереброваскулярных заболеваний головного мозга широко применяются лекарственные препараты, блокирующие серотониновые рецепторы [4].

К этой группе лекарственных препаратов относится нафтидрофурил.

Его лекарственной формой служит энеלבин, производства фирмы «LECIVA», Чехия.

Энелбин оказывает спазмолитическое действие на гладкомышечные клетки артерий, снижает тонус артерий и периферическое сосудистое сопротивление. Блокируя серотониновые рецепторы (5-HT<sub>2</sub>-рецепторы) в гладкомышечных клетках артерий и тромбоцитах, он оказывает вазодилатирующее и антиагрегационное действие. Энелбин служит антагонистом никотина и брадикинина, стимулирует внутриклеточный энергетический метаболизм (в том числе и в нейронах). Он увеличивает обеспеченность тканей кислородом, улучшает утилизацию глюкозы и повышает уровень АТФ [11].

Однако в литературе отсутствуют данные о влиянии нафтидрофурила (энелбина) на параметры нейрогуморального гомеостаза у

Основное сосудистое заболевание согласно классификации ВОЗ, составляет гипертоническая болезнь второй-третьей стадии [9].

Субъективная симптоматика дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии представлена головной болью (60), головокружением (48), нарушением памяти (60), ухудшением сна и работоспособности (60). Кроме того, все пациенты жаловались на боли в области сердца.

Объективно у данных пациентов были выявлены следующие клинические синдромы: ликворной гипертензии (54), вестибуло-стволовой (48), вазовегетативный (60), астенический (60) и синдром ранних мнестических расстройств (43).

Все пациенты были разделены на две группы.

В первую группу вошли 30 пациентов, получавших традиционное лечение (препараты, улучшающие мозговое кровообращение, ноотропные средства и гипотензивные средства), во вторую – 30 пациентов, помимо традиционных лекарственных форм, получающие энелбин, в дозе 200 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки.

Клиническая эффективность действия препарат оценивалась в баллах - от 0 до 3, где 0 - обозначало отсутствие положительного эффекта, 1 - соответствовал незначительному улучшению состояния больных, 2 - улучшению в неврологическом статусе и 3 - регрессу неврологической симптоматики.

Нами проводилась оценка состояния церебральной гемодинамики с помощью метода ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗДПГ), на аппарате ТС 2-64 фирмы ЕМЕ (Германия), с датчиками 4 МГц и 8 МГц. Измерялась линейная скорость мозгового кровотока по средней мозговой артерии. Этот выбор обусловлен тем, что эта артерия является самым крупным внутречерепным сосудом, она принимает в себя 90%

больных с цереброваскулярными нарушениями разного генеза.

**Целью работы** является оценка влияния препарата энелбин на нарушенный нейрогуморальный гомеостаз и параметры мозговой гемодинамики у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, вызванной гипертонической болезнью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 больных (30 мужчин и 30 женщин, в возрасте 50-60 лет) у которых, согласно классификации ишемических поражений головного мозга была диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия второй стадии [10].

крови из внутренней сонной артерии и проходит перпендикулярно чешуе височной кости, что уменьшает погрешность при вычислениях линейной скорости кровотока [3].

В крови обследованных людей определяли концентрации серотонина, норадреналина и адреналина.

Концентрацию серотонина в крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, по методике С.Б. Ахмеджаковой [1]. Уровни содержания норадреналина и адреналина в крови определяли флуорометрическим способом на спектрофотометре «НІТАСНІ» МРФ-4А (для норадреналина длина волны возбуждения равна 395 нм, длина волны люминисценции – 485 нм; для адреналина – соответственно 445 нм и 490 нм).

Клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования проводили до и после проведенной терапии данными лекарственными препаратами.

В группу контроля вошли 30 практически здоровых людей, идентичных по полу, возрасту и образованию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность нафтидрофурила (энелбина) у больных с дисциркуляторной гипертонической ангиоэнцефалопатии проявлялась (по убыванию значимости) в улучшении настроения, работоспособности, исчезновении головных болей, головокружений, шаткости при ходьбе, улучшению внимания.

Следует отметить, что у больных в первой клинической группе клинический эффект оценивался нами в 2 балла: сохранялась симптоматика ликворной гипертензии, вестибуло-стволовых и ранних мнестических расстройств, тогда как во второй – данные клинические синдромы подвергались регрессу (3 балла).

У больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией второй стадии регистрировалось равномерное симметричное снижение линейной скорости мозгового кровотока по средней мозговой артерии ( $37,5 \pm 10,0$  см/сек, против  $51,0 \pm 2,0$  см/сек; при  $p < 0,001$ ).

На фоне проводимой терапии, как в первой, так и во второй клинических группах линейная скорость мозгового кровотока увеличивалась, и составляла соответственно -  $40,2 \pm 10,0$  см/сек и  $51,2 \pm 10,0$  см/сек, против  $37,5 \pm 10,0$  см/сек; при  $p < 0,05$ .

Исходные показатели содержания в крови обследованных пациентов серотонина, норадреналина и адреналина представлены в таблице.

Анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что концентрация серотонина в крови обследованных больных превышала его нормальные значения ( $0,57 \pm 0,03$  нмоль/л против  $0,32 \pm 0,01$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ).

На фоне проводимого лечения у пациентов первой клинической группы содержание серотонина существенно не менялось, тогда как во второй - его значения приближались к норме ( $0,36 \pm 0,05$  нмоль/л против  $0,57 \pm 0,03$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ).

Содержание норадреналина и адреналина у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией второй стадии снижалось, что свидетельствовало об угнетении симпатического звена вегетативной нервной системы.



Таблиця

**Содержание серотонина, норадреналина и адреналина в крови пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения**

Вещество	Группы пациентов			
	Группа контроля	Больные с хроническими нарушениями мозгового кровообращения		
		До лечения	После лечения	
			1-я группа	2-я группа
Серотонин (нмоль/л)	0,32±0,01	0,57±0,03; p<0,001	0,46±0,03; p<0,001	0,36±0,05; p<0,05
Норадреналин (нмоль/л)	5,1±0,1	4,5±1,0	4,8±0,5	5,0±0,2
Адреналин (нмоль/л)	2,5±0,2	2,2±0,2	2,2±0,2	2,9±0,2

У пациентов первой клинической группы (на фоне комплексной, консервативной терапии) концентрации норадреналина и адреналина существенно не менялись, тогда как у больных во второй группе приближались к их нормальным значениям (для норадреналина – 5,0±0,2 нмоль/л против 4,6±1,0 нмоль/л, для адреналина – 3,0±0,2 нмоль/л против 2,2±0,2 нмоль/л; при их нормальных значениях соответственно 5,1±0,1 нмоль/л и 2,5±0,2 нмоль/л).

Таким образом, использование препарат эзелбин в комплексном лечении больных дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, обусловленной гипертонической болезнью ведет к улучшению параметров мозговой гемодинамики, нормализации биохимических параметров нейрогуморального гомео-

стаза, что в свою очередь приводит к уменьшению неврологического дефицита у этих пациентов.

### ВЫВОДЫ

- 1 Эзелбин является препаратом выбора для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных гипертонической болезнью.
- 2 Он способен восстанавливать измененные параметры мозговой гемодинамики и системы нейрогуморального гомеостаза у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией.
- 3 Рекомендуемая доза нафтидрофурила (эзелбина) у пациентов с данной цереброваскулярной патологией составляет 200 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджакова С.Б., Балаболкин И.И. // Лабораторное дело. 1991. № 11. С. 10-13.
2. Бархатова В.П. // Неврология и психиатрия им. Корсакова. 1990. № 7. С. 32-36.
3. Борисенко В.В., Верещагин Н.В., Никитин Ю.М. // Неврология и психиатрия им. Корсакова. 1991. № 7. С. 40-43.
4. Бурчинский С.Г. // Журнал практического врача. 2002. № 1. С. 7-10.
5. Бурцев Е.М. // Неврология и психиатрия им. Корсакова. 1998. № 6. С. 45-48.
6. Винничук С.М. Сосудистые заболевания нервной системы. - К.: Наукова думка. 1999. 250 с.
7. Иванов А.П., Курако Ю.Л. // Український медичний часопис. 2001. №5. С. 19-27.
8. Ищенко М.М., Корольков А.С. // Врачебное дело. 1994. № 5-6. С. 144-146.
9. Малая Л.Т., Хворостинка В.Н. Терапия. - Харьков: Факт. 2001. 1032 с.
10. Радзевич А.Э. // Харьковский медицинский журнал. 1996. №3. С. 16-20.
11. Wiernsperger N.F. // J. Cardiovascular Pharmacology. 1994. № 3. P. 37-43.

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЕНЕЛБІН НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ДИСЦІРКУЛЯТОРНІЙ АНГІОЕНЦЕФАЛОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*Р.В. Капустін*

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, Харків;  
Харківська обласна клінічна лікарня

### РЕЗЮМЕ

У ході дослідження було встановлено, що езелбін (нафтидрофурил) нормалізує показники нейрогуморального гомеостазу у хворих на хронічні порушення мозкового кровообігу. Препарат езелбін з'являється лікарським засобом вибору у лікуванні дисциркуляторної ангиоенцефалопатії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** езелбін, дисциркуляторна ангиоенцефалопатія, серотонін, норадреналін, адреналін

## **INFLUENT ENELBIN ON NEUROHYMORAL HOMEOSTASIS AT DYSCIRCULATION ENCEPHALOPATHY CAUSED BY HYPERTONIC ILLNESS**

*R.V. Kapustin*

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology AMS of Ukraine, Kharkiv;  
Region Clinical Hospital, Kharkiv

---

### **SUMMARY**

During research it was established, that the enelbin (naftidrofuril) normalized parameters neurohymoral homeostasis at patients with chronic infringements of brain blood circulation. The preparation the enelbin is a medical product of a choice in treatment dyscirculation encephalopathy.

**KEY WORDS:** enelbin, dyscirculation encephalopathy, serotonin, noradrenalin, adrenaline

УДК: 616.36-612.1

## **ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

*С.Б. Лавелин,<sup>1</sup> С.Н. Панчук,<sup>1</sup> О.В. Гололобова<sup>2</sup>*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,<sup>1</sup>  
Харьковская медицинская академия последипломного образования<sup>2</sup>

---

### **РЕЗЮМЕ**

Представлены результаты исследования изменений временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) в условиях относительного покоя и с применением активной ортостатической пробы у 26 пациентов с вирусными гепатитами (ВГ). Показано что параметры ВСР в клиностазе слабо коррелируют с клиническими или биохимическими проявлениями ВГ. Показатели ВСР в ортостазе имеют средние и высокие положительные корреляционные зависимости с уровнями прямого и непрямого билирубина сыворотки крови. Полученные результаты показали необходимость целенаправленного изучения ВСР при ВГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирусный гепатит, нейрогуморальная регуляция, вариабельность сердечного ритма

Постановка проблемы. Несмотря на достижения современной медицины, вирусные гепатиты (ВГ) остаются одним из самых сложных и актуальных вопросов инфекционной патологии. Из-за несоблюдения санитарных норм и противоэпидемического режима ежегодно регистрируются вспышки вирусного гепатита А (ВГА). Особую проблему представляют ВГ с парентеральным механизмом передачи, количество регистрируемых случаев которых постоянно увеличивается. Во многом это связано с ростом числа лиц, употребляющих внутривенно наркотические препараты, а также с нарушением правил стерилизации медицинских инструментов. ВГ характеризуются многообразием клинических форм. Поражение печени приводит к нарушению белково-синтетической, дезинтоксикационной, экскреторной систем. Вирусный гепатит В (ВГВ) опасен возможностью развития особо тяжелых – фульминантных форм, печеночной энцефалопатии, гепатоцеллюлярной карциномы, угрозой хронизации (в 5-10% случаев) [1]. Для вирусного гепатита С (ВГС) характерны

переход в хроническую форму (в 70-80% случаев) и развитие цирроза печени [1].

Связь с научным или практическим заданием. Работа выполнена в соответствии с темой НИР Министерства образования и науки Украины: „Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма. Разработка стандартных протоколов проведения функциональных проб и анализа данных исследования вариабельности сердечного ритма”, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. Центральные и местные регуляторные системы при ВГ изучались достаточно много. В этих исследованиях [2,3,4] показано, что повреждение печеночной ткани приводит к повышению синтеза, в первую очередь Купфферовскими клетками, провоспалительных цитокинов, которые, помимо индукции воспаления, активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [4]. Кортизол и катехоламины, в свою очередь, обладают иммуносупрессивным действием, модифицируя иммунный ответ [5]. Наруше-

ние на любом из этапов регуляции приводит или к недостаточно выраженному иммунному ответу с угрозой хронизации или к гиперреакции с развитием тяжелого, фульминантного гепатита [6]. В соответствии с данными [7], ментальный стресс и уровень кортизола обратно взаимосвязаны с титром поствакцинальных антител к ВГВ. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как показателя нейрогуморальной регуляции у пациентов с заболеваниями печени, в основном проводилось по двум направлениям: кардиогенные эффекты (тахикардия и аритмии) интерферонотерапии и значимость метода в оценке гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с циррозом печени. В работах по первому направлению получены противоречивые результаты: одни исследователи не обнаруживают влияния лечения интерфероном на показатели ВСР [8], тогда как другие указывают на наличие такого влияния в течение первых 1-2 недель терапии [9]. По второму направлению, напротив, получены сходные результаты, свидетельствующие, что цирроз печени характеризуется снижением общей мощности спектра ВСР за счет всех его составляющих [10,11], а информативность метода в оценке гепатоцеллюлярной недостаточности выше, чем показателей холестаза [12].

Нерешенные вопросы данной проблемы. Нами не найдено работ, касающихся сопоставления линических и биохимических данных пациентов с острым ВГ и показателями ВСР.

Целью данной работы является измерение временных и спектральных показателей ВСР и определение их корреляции с клиническими и биохимическими показателями больных острым ВГ для изучения возможности их последующего использования в повышении качества диагностики и контроля эффективности терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 26 пациентов (14 мужчины и 12 женщин) в возрасте 22-45 лет, находившихся в отделении инфекционных гепатитов областной клинической инфекционной больницы с различными типами острого ВГ: у 11 пациентов – ВГА, у 10 – ВГВ и у 5 – ВГС. Этиология ВГ подтверждалась данными иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции. Все пациенты имели среднюю степень тяжести желтушной формы ВГ.

В клиническом статусе оценивали наличие/отсутствие астеновегетативного синдрома, диспепсии, артралгии, гипертермии, кожного зуда. Состояние ткани печени исследо-

вали по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ), прямой (ПБ) и непрямои фракции билирубина (НПБ), определяемых, соответственно, по методу Райтмана-Френкеля и Эндрашека-Грофа [13].

Временной и спектральной анализ ВСР проводили при помощи программно-аппаратного комплекса "Cardio CE" в положениях лежа - клиностаз и в активной ортостатической пробе (АОП) - ортостаза [14]. Обработке подвергали средние 5 минут 7-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучали следующие показатели: ЧСС - частота сердечных сокращений; SDNN - стандартное отклонение NN интервалов (нормальных интервалов RR); RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; pNN50 - процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более, чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи; TP - общая мощность спектра ( $\text{мсек}^2$ ), мера общего уровня нейрогуморальной регуляции; VLF ( $\text{мсек}^2$ ) - мощность спектра в области очень низких, мера мощности гуморальной регуляции; LF ( $\text{мсек}^2$ ) - мощности низких частот и HF ( $\text{мсек}^2$ ) - высоких частот, отражающие, соответственно, уровни симпатических и парасимпатических влияний на сердце; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато-парасимпатический баланс (СПБ). У всех был синусовый ритм. В исследование не включали пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, заболеваниями центральной и периферической нервной систем.

Частота клинических симптомов и синдромов оценивалась в абсолютных числах (Абс.) и процентном отношении (%). Для биохимических данных, показателей ВСР и их разницы в клино-, ортостазе ( $\Delta$ ) рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для установления связи клинических и биохимических показателей со значениями ВСР рассчитывались коэффициенты корреляции ( $r$ ) по методу Пирсона. Выделяли низкую ( $r < 0,7$ ), среднюю ( $r = 0,7-0,9$ ) и высокую ( $r > 0,9$ ) положительную и отрицательную корреляционную зависимость между изучаемыми параметрами [15]. Оценку достоверности определяли с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались значения  $p < 0,05$ . База данных и расчет статистических показателей проводилась в таблицах Microsoft Excel 2000.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине у пациентов с

ВГА и ВГВ (табл. 1) практически всегда присутствовал астеновегетативный синдром, часто отмечались гипертермия и диспепсия, реже – зуд кожи. Артралгия была только у больных с ВГВ. Пациенты с ВГС имели скудную клиническую симптоматику, наиболее часто у них встречался астеновегетативный синдром, реже – гипертермия и диспепсия.

У всех пациентов определялось повыше-

ние в сыворотке крови показателей АЛТ, ПБ и НПБ. Самые высокие значения АЛТ и НПБ были у пациентов с ВГВ, ПБ с ВГА (табл. 2).

В клиностазе исследование ВСР выявило преобладание HF составляющей спектра ВСР. В ортостазе произошло некоторое падение TP за счет HF-составляющей, что характеризовалось увеличением значения LF/HF (табл. 3).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ВГ

Синдромы и симптомы	ВГА		ВГВ		ВГС	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астеновегетативный синдром	10	91	10	100	4	80
Гипертермия	6	55	8	80	1	20
Диспепсия	9	82	6	20	1	20
Зуд кожи	2	18	1	10	-	-
Артралгия	-	-	4	40	-	-

Таблица 2

Значения биохимических показателей (M±SD)

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС
АЛТ, ммоль/ч*л	2,6±1,2	3,2±1,2	2,1±1,0
ПБ, мкмоль/л	75,4±55,3	35±15	28±10,4
НПБ, мкмоль/л	32,1±25,6	49±26,7	35±15,2

Таблица 3

Значения показателей ВСР в клино-, ортостазе (M±SD), Δ

Показатели	Клиностаз	Ортостаз	Δ ВСР
ЧСС уд/мин	67,3±14,3	96,3±24,5	30,5±14,6
mRR, мс	929,0±202,6	673,3±237,1	-268,8±83,2
SDNN, мс	39,7±16,7	34,0±13,3	-8,0±12,2
RMSSD, мс	41,7±25,2	18,1±19,5	-25,5±25,6
pNN50, %	25,1±22,8	6,7±17,4	-19,0±24,3
TP, мс <sup>2</sup>	1731,6±1246,2	1249,0±813,1	-582,5±1068,3
VLF, мс <sup>2</sup>	491,6±308,3	504,9±343,2	-27,4±413,7
LF, мс <sup>2</sup>	357,6±204,3	327,6±285,4	-42,6±334,2
HF, мс <sup>2</sup>	811,2±908,4	212,0±283,7	-629,3±1015,1
LF/HF	0,8±0,5	2,6±1,5	1,7±1,8

Таблица 4

Коэффициент корреляции\* значений ВСР с клиническими показателями ВГ

Показатели	Клиностаз					Ортостаз					Δ ВСР				
	Астеновегетативный син-м	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия	Астеновегетативный синдром	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия	Астеновегетативный синдром	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия
ЧСС уд/мин	-0,08	-0,04	0,55	0,08	-0,27	-0,07	-0,17	0,67	0,46	-0,32	0,02	0,10	0,62	0,61	-0,28
mRR, мс	0,14	0,10	-0,68	-0,14	0,24	0,13	0,27	-0,62	-0,36	0,19	-0,08	-0,26	-0,62	-0,53	-0,07
SDNN, мс	0,01	0,26	-0,24	0,11	0,59	0,37	0,65	-0,50	0,09	0,28	0,31	-0,15	-0,24	0,02	-0,56
RMSSD, мс	0,26	0,42	-0,24	0,15	0,68	0,23	0,36	-0,56	-0,21	-0,07	-0,15	-0,49	-0,49	-0,29	-0,69
pNN50, %	0,33	0,44	-0,25	0,17	0,64	0,16	0,31	-0,24	-0,20	-0,16	0,02	0,03	-0,11	-0,54	0,72
TP, мс <sup>2</sup>	0,06	0,28	-0,19	0,02	0,76	0,39	0,63	-0,52	0,12	0,29	0,17	-0,22	-0,18	0,11	-0,76
VLF, мс <sup>2</sup>	-0,39	0,00	-0,58	-0,22	0,14	0,29	0,59	-0,44	0,19	0,40	0,54	0,32	0,09	0,41	0,25
LF, мс <sup>2</sup>	-0,07	0,12	0,05	0,20	0,52	0,37	0,30	0,00	0,20	-0,17	0,36	-0,06	-0,05	0,05	-0,50
HF, мс <sup>2</sup>	0,22	0,31	0,02	0,10	0,67	0,24	0,36	-0,85	-0,26	-0,13	-0,17	-0,42	-0,30	-0,16	-0,72
LF/HF	-0,62	-0,59	0,24	-0,31	-0,37	0,28	0,20	0,57	0,75	-0,23	0,44	0,43	0,40	0,82	-0,05

\* – значения r<0,39 не достоверны

При проведенні кореляційного аналізу (табл. 4) було виявлено, що показателі ВСР в кліностазі мають низкий  $r$  з клінічними проявленнями ВГ. В ортостазі, середній негативний  $r$  виявлен тільки між HF і наявністю диспепсії (-0,85).

В кліностазі показателі ВСР мали низкі  $r$  со всіма біохімічними параметрами (табл. 5). В ортостазі декілька показателів ВСР мали середні позитивні  $r$  з рівнем ПБ – mRR (0,81), RMSSD (0,86), HF (0,84) і НПБ – RMSSD (0,81), pNN50 (0,81);

високий позитивний  $r$  був тільки між pNN50 і ПБ (0,91).  $\Delta$ ВСР мали низкі  $r$ , крім значення  $\Delta$ LF/HF, який характеризувався середнім позитивним  $r$  з рівнем АЛТ (0,84).

Отримані нами результати свідчать про більшу кореляційну взаємозв'язок клінічних і біохімічних проявлень ВГ з показателями ВСР в ортостазі, ніж в кліностазі. Інтерпретація отриманих даних ускладнена через відсутність на даний час подібних досліджень.

Таблиця 5

Коефіцієнт кореляції показателів ВСР з даними біохімічних досліджень

Показателі	Кліностаз			Ортостаз			$\Delta$ ВСР		
	АЛТ	ПБ	НПБ	АЛТ	ПБ	НПБ	АЛТ	ПБ	НПБ
ЧСС уд/мин	-0,08	-0,59	-0,66	0,34	-0,62	-0,64	0,54	-0,50	-0,48
mRR, мс	0,02	0,72	0,75	-0,24	0,81	0,77	-0,52	0,53	0,34
SDNN, мс	0,49	0,48	0,54	0,22	0,54	0,68	-0,37	0,00	0,09
RMSSD, мс	0,54	0,50	0,60	-0,17	0,86	0,81	-0,68	0,19	0,04
pNN50, %	0,53	0,53	0,63	-0,18	0,91	0,81	-0,69	0,16	-0,02
TP, мс <sup>2</sup>	0,45	0,44	0,50	0,21	0,55	0,73	-0,36	-0,05	0,01
VLF, мс <sup>2</sup>	0,03	0,63	0,50	0,27	0,49	0,74	0,31	-0,06	0,27
LF, мс <sup>2</sup>	0,51	0,25	0,34	0,06	-0,06	0,11	-0,27	-0,15	-0,06
HF, мс <sup>2</sup>	0,50	0,24	0,37	-0,21	0,84	0,74	-0,56	0,05	-0,11
LF/HF	-0,48	-0,49	-0,60	0,71	-0,31	-0,15	0,84	-0,10	0,09

\* – значення  $r < 0,39$  не достовірні

## ВИВОДИ

1. Показателі ВСР в кліностазі слабо корелюють з клінічними або біохімічними проявленнями ВГ.
2. Показателі ВСР (mRR, RMSSD, HF, pNN50) в ортостазі мають середній і високої ступені позитивні кореляційні залежності з рівнями ПБ

і НПБ сироватки крові.

3.  $\Delta$ LF/HF має середню позитивну кореляційну залежність з рівнем АЛТ сироватки крові.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати показали необхідність цільового дослідження ВСР при ВГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Возианова Ж.И. Інфекційні та паразитарні захворювання. - К.: «Здоров'я». 2001. Т. 1. 457 с.
2. Knapp S., Hennig B.J., Frodsham A.J., et al. // Immunogenetics. 2003. № 55(6) P. 362-369.
3. Wang JY, Liu P. // World J Gastroenterol. 2003 Sep 9 (9). P. 2009-2011/
4. Mark G. Swain // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000. № 279(6). P. 1135-1138.
5. Frieri M. // Allergy Asthma Proc. 1999. № 20. P. 147-159.
6. Schiodt F.V., Lee W.M. // Clin Liver Dis. 2003. № 7(2). P. 331-349.
7. Burns V.E., Drayson M., Carroll D. // Psychophysiology. 2002. № 39. P. 361-368.
8. Fukuhara M., Matsumura K., Ohmori S., et al. // Am J Hypertens. 1999. №12(5). P. 519-523.
9. Kondo Y., Yukinaka M., Nomura M., et al. // J Gastroenterol. 2000. № 35(2). P. 127-135.
10. Dillon J.F., Plevris J.N., Nolan J., et al. // Am J Gastroenterol. 1994. №89(9). P. 1544-1547.
11. Iga A., Nomura M., Sawada Y., et al. // J Gastroenterol Hepatol. 2003. № 18(6). P. 651-659.
12. Coelho L., Saraiva S., Guimaraes H., et al. // Rev Port Cardiol. 2001. № 20(1). P. 25-36.
13. Камышников В.С. Клинико-біохімічна лабораторна діагностика: Справочник. В 2 томах. Изд. 2-е. - Минск: Интерпрессервис. 2003. 958 с.
14. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: «Основа». 2000. 87 с.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: Гэотар Медицина. 2000. 256 с.

## ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

С.Б. Лавелін,<sup>1</sup> С.М. Панчук,<sup>1</sup> О.В. Гололобова<sup>2</sup>  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,<sup>1</sup>  
Харківська медична академія післядипломної освіти<sup>2</sup>

## РЕЗЮМЕ

Представлені результати дослідження змін часових і спектральних показників варіабельності сер-

цевого ритму (ВСР) в умовах відносного спокою та застосовую активну ортостатичну пробу у 26 пацієнтів з вірусними гепатитами (ВГ). Показано, що параметри ВСР у кліностазі слабо корелюють з клінічними або біохімічними проявами ВГ. Показники ВСР в ортостазі мають середню та високу позитивну кореляційну залежність з рівнями прямого і непрямого білірубину сироватки крові. Отримані результати показали необхідність цілеспрямованого вивчення ВСР при ВГ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вірусний гепатит, нейрогуморальна регуляція, варіабельність серцевого ритму

## **HEART RATE VARIABILITY INDICES IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS**

*S.B. Lavelin,<sup>1</sup> S.N. Panchuk,<sup>1</sup> O.V. Gololobova<sup>2</sup>*

*V.N. Karazin Kharkov National University,<sup>1</sup> Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education<sup>2</sup>*

### **RESUME**

The results of research of time and spectral domains of heart rate variability (HRV) changes in 26 patients with viral hepatitis (VG) in the state of relative rest and with the orthostatic test are presented. It is shown that the HRV parameters in clinostasis have minor correlation with the clinical or biochemical parameters of VG. The HRV indexes in orthostatic test have middle and high positive correlation with the levels of direct and indirect bilirubin of blood serum. Our results showed the necessity of the purposeful study HRV at VG.

**KEY WORDS:** viral hepatitis, neurogumoral regulation, heart rate variability

*УДК: 618.177:515.43:616.718.19*

## **ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА С ГЕСТОДЕНОМ ЛОГЕСТА У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ**

*И.В. Лахно, Е.С. Проценко, В.А. Федорищева, А.Э. Ткачев*

*Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина;*

*Харьковский городской клинический родильный дом с неонатальным стационаром*

### **РЕЗЮМЕ**

Синдром хронических тазовых болей сопровождается эндокринными нарушениями, в основе которых лежит локальное прогестеродефицитное состояние и избыточный уровень простагландинов. Нами было обследовано 66 пациенток с синдромом хронических тазовых болей, которым проводили гистологическое исследование соскобов слизистой матки с типированием рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Также была изучена терапевтическая эффективность препарата Логест сравнительно с традиционной терапией данной патологии. Установлено, что у большинства пациенток с синдромом хронических тазовых болей эндометрий был в состоянии гиперплазии с выраженным уменьшением рецепторов к прогестерону. Нами доказано, что применение Логеста способствует более быстрому восстановлению структуры эндометрия и уменьшению болевой симптоматики, чем препараты натурального прогестерона.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром хронических тазовых болей, гиперпластические процессы эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, Логест

Наличие болевого синдрома у обширного контингента гинекологических больных, который невозможно связать со структурно-морфологическими изменениями репродуктивной системы, обуславливает необходимость разработки оптимальных подходов к лечению этой патологии. При этом существующие лечебные мероприятия направлены на нормализацию функционального состояния центральной нервной системы, улучшение микроциркуляции и трофических процессов в малом тазу, ликвидацию венозного застоя во внутренних женских гениталиях, восстановление количества и структуры рецепторов к половым стероидным гор-

монам, а также коррекцию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла [1, 3, 4, 6]. В патогенезе синдрома хронических тазовых болей значительная роль отводится нарушениям венозного кровотока, чему нередко способствует варикозное расширение вен или тромбоз крупных вен малого таза [4, 8]. Ухудшение венозного оттока от матки сопровождается повышением ее тонуса, что усугубляет расстройства гемодинамики [4, 6, 87]. Возникающая ишемия тканей вызывает синтез и высвобождение тканевых аллогенных веществ: серотонина, гистамина, ацетилхолина, каллидина, брадикинина, ионов  $K^+$  и  $H^+$ , а также простагландинов. Повы-

шенный уровень простагландинов в соответствии с теорией «качелей» Арпада Чапо блокирует синтез и биологические эффекты прогестерона [1, 6, 9]. Поэтому синдрому хронических тазовых болей всегда сопутствуют эндокринные нарушения в виде расстройств гормонального гомеостаза, приводящего к гиперпластическим процессам эндометрия [1, 5, 6, 8]. Вызывает интерес состояние рецепторного аппарата эндометрия, а также возможности его коррекции на фоне синдрома хронических тазовых болей.

В последние годы был разработан дифференцированный подход к выбору прогестагенных препаратов для коррекции недостаточности лютеиновой фазы цикла, который определяется тропностью к специфическим прогестероновым рецепторам и взаимодействием с неспецифическими рецепторами андрогенов, эстрогенов, кортизола и альдостерона [2, 6]. Известно, что максимальным средством к рецепторам прогестерона и отсутствием влияния на эстрогеновые, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы обладают гонановые производные 19-нортестостерона [1, 6, 9]. Их тропность к рецепторам андрогенов обеспечивает регуляторные влияния, проявляющиеся в улучшении настроения, повышения «жизненного тонуса» и либидо у гинекологических пациенток с нарушениями психо-эмоционального статуса [5, 6].

Важной особенностью прогестагенного препарата является возможность его применения с минимальной дозой эстрогенов, с которыми связывают целый ряд осложнений использования комбинированных ральных контрацептивов. По-видимому, препарат фирмы «Шеринг» (Германия) Логест, содержащий в качестве прогестагенного компонента гестоден и всего лишь 20 мкг этинилэстрадиола может соответствовать вышеизложенным требованиям.

Целью исследования было определение уровня рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии пациенток с синдромом хронических тазовых болей, а также изучение клинической эффективности препарата Логест у данной категории больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 98 пациенток, находившихся на лечении в гинекологических отделениях Харьковского городского клинического родильного дома с неонатальным стационаром, которые были поделены на несколько клинических групп. К I (контрольной) группе были отнесены 32 пациентки репродуктивного возраста без хронических тазовых болей и нарушений менстру-

альной функции. Группа II состояла из 34 женщин с синдромом хронических тазовых болей, которые получали традиционное лечение: седативную (персен, валериана), гормональную (утрожестан по 1 капсуле 2 раза в сутки во II фазу цикла), иммуностимулирующую («Иммунал», полибиолин, циклоферон), метаболическую терапию (актовегин в капсулах, поливитамины, хофитол в таблетках), свечи с кетопрофеном в прямую кишку, тампоны с троксевазином во влагалище. Пациенткам III группы (32 наблюдения) с синдромом хронических тазовых болей в указанном комплексе терапии вместо утрожестана назначали Логест по схеме с 1 дня менструального цикла.

Помимо общеклинического обследования всем пациенткам проводили трансвагинальное сканирование органов малого таза на аппарате «Easaote Biomedica» AU4 (Италия), гистологическое исследование соскобов из полости матки, до и в динамике проводимого лечения, полученных методом цуг-биопсии в фолликулиновую или позднюю лютеиновую фазы менструального цикла, с последующим определением тканевых рецепторов к эстрадиолу прогестерону иммуногистохимическим методом. Гистохимическое исследование проводили с помощью наборов Estrogen Receptor/Progesterone Receptor Kit фирмы «DAKO Corp.» (Германия). Об уровне тканевых рецепторов судили по их экспрессии в строме и железах эндометрия.

Оценку количественных характеристик тканевых рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии приводили при микроскопии по методике Donald P. Mc Donnell [7]. Согласно этой методике уровень рецепторов оценивали по бальной шкале: слабая экспрессия - 1 балл, умеренная - 2 балла, выраженная - 3 балла.

Результаты обработаны статистически в соответствии с критерием Стьюдента. Динамику изменений состава рецепторов эндометрия в процессе лечения оценивали непараметрически по критерию Уилкоксона-Мане-Уитни. Также оценивали уровень личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа клинических данных было установлено, что наиболее характерными жалобами у пациенток II и III клинических групп были наличие «тупых» болей в нижних отделах живота и пояснице, обильные менструации, болезненные половые сношения, плохое настроение, повышенная утомляемость. Отмечено повышение

уровня личностной тревожности по Спилбергу-Ханину. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 0,5$  года. При объективном обследовании и ультразвукографии органов малого таза были выявлены следующие особенности обследованных пациенток с синдромом хронических тазовых болей: болезненность при пальпации верхнего подчревного сплетения (положительный синдром Савицкого), слегка увеличенная, пастозная матка, гипертрофированная, синюшная шейка матки, варикозное расширение вен таза, синюшная слизистая влагалища, обильные водянистые бели.

В ходе проведенного гистологического исследования было установлено, что у практически всех пациенток II и III клинических групп эндометрий был в состоянии гиперплазии. При этом преобладающим вариантом была активная форма железисто-кистозной гиперплазии, что составило 76% и 67% во II и III группах соответственно. Установлено достоверное снижение прогестероновых рецепторов у последних по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ). Экспрессия эстрогенных рецепторов у пациенток с хроническими тазовыми болями была выраженной как в фолликулиновую, так и позднюю лютеиновую фазы менструального цикла. В то же самое время во II фазе цикла экспрессия рецепторов к прогестерону была, в основном, умеренная в железах и строме эндометрия. Выявленные закономерности позволяют считать, что синдрому хронических тазовых болей свойственны изменения гормонального гомеостаза эндометрия в виде локального прогестерондефицитного состояния.

Под влиянием проведенного лечения были отмечены следующие изменения структу-

ры слизистой матки (табл.). Уже во втором цикле у пациенток III группы эндометрий по гистологической структуре соответствовал ранней фолликулиновой фазе цикла, а экспрессия эстрогенных и прогестероновых рецепторов не отличалась от контрольной группы. Во II группе нормализация циклических изменений эндометрия была отмечена лишь к полугоду применения утрожестана. Уровень тканевых рецепторов к прогестерону по-прежнему оставался более низким по сравнению с контрольной группой. По-видимому, применение Логеста способствует возрастанию количества и нормализации структуры рецепторов стероидных гормонов в слизистой матки.

В ходе наблюдения за обследованным контингентом было отмечено, что болевой синдром уменьшался и полностью исчезал уже через месяц после начала лечения в III группе, чего не было установлено в группе сравнения. Уменьшение интенсивности тазовых болей сопровождалось в III группе снижением уровня личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина. Объективно при этом нами было обнаружено исчезновение синюшности, отека слизистой влагалища и шейки матки, уменьшение лейкореи. Этот факт демонстрирует нормализацию функционального состояния внутренних женских гениталий под влиянием лечения Логестом. Так же было отмечено уменьшение менструальной кровопотери уже в I цикле в III группе, чего не наблюдалось во II группе и к трем месяцам лечения. Необходимо отметить улучшение общего самочувствия и качества жизни у пациенток II группы, что проявлялось в повышении работоспособности, гармонизации супружеских и партнерских отношений.

Таблица  
Динамика количественного состава рецепторов к эстрогенам и прогестерону под влиянием лечения в соответствии с критериями

Клиническая группа	Абсолютный показатель экспрессии рецепторов		Показатель регрессии	
	До лечения	После лечения	W	P
I	3	3	-	-
II	$1,6 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	+1,2	$p < 0,05$
III	$1,6 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	+4,0	$p < 0,05$

## ВЫВОДЫ

1. Синдром хронических тазовых болей у гинекологических пациенток сопровождается разбалансировкой влияния половых стероидных гормонов, что выражается в гиперпластических процессах эндометрия со значительным снижением

количества прогестероновых рецепторов.  
2. Применение комбинированного орального контрацептива Логеста способствует более быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой матки и количества рецепторов к прогестерону, чем препараты натурального прогестерона.



3. Выраженный прогестагенный эффект Логеста обеспечивает, по-видимому, уменьшение синтеза простагландинов и редукцию болевой симптоматики.
4. Включение Логеста в схемы традиционного лечения синдрома хронических тазовых болей позволяет улучшить психоэмоциональное состояние и «качество жизни» обширному контингенту гинекологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. - СПб.: Невский диалект. 2001. 336 с.
2. Лахно И.В., Гуцол А.А., Царев К.В. и др. // Материалы научно-практической конференции «Современные направления развития эндокринологии». - Харьков, 2003. С. 120-121.
3. Манухин И.А., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. - М.: МИА. 2001. 247 с.
4. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю. и др. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. - СПб.: Элби. 2000. 137 с.
5. Серова Т.А. Здоровье женщины: менструальный цикл и гормоны в классической и нетрадиционной медицине. - Ростов н/Д.: Феникс. 2000. 416 с.
6. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. - К.: Заповіт. 2003. 300 с.
7. Donald P. McDonnell // Academic press. 2000. P. 3-11
8. Lescomb G.H., Ling F.W. Chronic pelvic pain // Obstet Gynecol. 1996. № 87. P. 321.
9. Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barlieri R.L. Reproductive endocrinology. Philadelphia - Tokyo: W.B. Saunders Company. 1999. 823 p.

## ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВУ З ГЕСТОДЕНОМ ЛОГЕСТА У ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

*І.В. Лахно, О.С. Проценко, В.О. Федорищева, А.Є. Ткачов*

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна;

Харківський міський клінічний пологовий будинок з неонатальним стаціонаром

#### РЕЗЮМЕ

Синдром хронічного тазового болю супроводжується ендокринними порушеннями, в основі яких лежить локальний прогестерондефіцитний стан і надмірний рівень простагландинів. Нами було обстежено 66 пацієнток з синдромом тазового болю, яким проводили гістологічне дослідження стану слизової матки з визначенням рецепторів до естрогенів і прогестерона. Також була вивчена терапевтична ефективність препарату Логест порівняннi з традиційною терапією даної патології. Встановлено, що у більшості пацієнток з синдромом хронічного тазового болю ендометрій був у стані гіперплазії зі значним зниженням рецепторів до прогестерона. Нами показано, що застосування Логеста сприяє більш швидкому відновленню структури ендометрія і зменшенню больової симптоматики, ніж препарати природного прогестерона.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром хронічного тазового болю, гіперпластичні процеси ендометрія, рецептори до прогестерона і естрогенів, Логест

## THE APPLICATION OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE WITH GESTODENE LOGEST IN PATIENTS WITH CHRONIC PELVIC PAIN

*I.V. Lakhno, E.S. Protsenko, V.A. Fedorishcheva, A.E. Tkachov*

V.N. Karazin Kharkiv National University; Kharkov maternal clinic with neonatal hospital

#### SUMMARY

Chronic pelvic pain caused hormonal disorders due to local endometrial progesterone insufficiency and significant prostaglandins level. We had investigated 66 patients with chronic pelvic pain whom was performed histological investigation of endometrium with estrogens and progesterone receptor level evaluation. Also therapeutical effects of Logest comparatively with traditional treatment of pelvic pain were evaluated. It was determined that the majority of patients had endometrial hyperplasia with low progesterone receptors level. It was concluded that Logest application contributed enormously to the endometrial structure normalization and reduced pain symptoms in higher degree than natural progesterone drugs.

**KEY WORDS:** chronic pelvic pain, endometrial hyperplasia, progesterone and estrogens receptors, Logest

УДК: 616.12-008.313.2-085:615.22

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА КОМБИНАЦИЕЙ АМИОДАРОНА И КАРВЕДИЛОЛА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.В. Макиенко<sup>1</sup>, И.Г. Крайз<sup>2</sup>, А.Ю. Картвелишвили<sup>2</sup>, Н.Ю. Усань<sup>2</sup>, Н.И. Яблчанский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина;

<sup>2</sup>Центральная клиническая больница № 5, Харьков

### РЕЗЮМЕ

В пилотном исследовании рассмотрена возможность использования амиодарона и карведилола для конверсии и поддержания синусового ритма (СР) у отобранных случайным образом 3 обследуемых в стационарных условиях с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне миокардиофиброза, ИБС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности I-III ФК, I-II А стадий. Использование комбинации позволило достичь восстановления СР на 4-5 сутки первой неделе лечения. Возможно комбинация более эффективна, чем использование одного амиодарона в достижении более быстрой и эффективной конверсии СР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** персистирующая фибрилляция предсердий, фармакологическая конверсия, амиодарон, карведилол

Постановка проблемы в общем виде. Восстановление и дальнейшее поддержание синусового ритма (СР) у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) является крайне актуальным, так как на нее приходится около 40% всех нарушений ритма сердца и по частоте она находится на втором месте после экстрасистолии [1, 3]. Частые пароксизмы ФП способствуют прогрессированию сердечной недостаточности (СН) и усугублению течения многих заболеваний [4]. Фармакологическая кардиоверсия является наиболее безопасным методом восстановления ритма сердца при ФП, однако выбор антиаритмических препаратов при этом остается открытой темой. По данным исследований СТАФ, PIAF для фармакологической кардиоверсии у пациентов с признаками СН [1, 4, 8, 11] наиболее эффективно применение амиодарона, восстановление СР с использованием которого происходит у 49% - 70% пациентов [1, 8, 12].

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № государственной регистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. Среди антиаритмических препаратов, которые могут назначаться пациентам с персистирующей ФП для восстановления синусового ритма на фоне структурных заболеваниях сердца, по соотношению эффективность/безопасность длительного применения на сегодня препаратом выбора является амиодарон [1, 12]. Наиболее приемлемыми, по мнению многих авторов, для восстановления СР являются комбинации антиаритмических препаратов, таких как, хинидин-

верапамиловая [3] или дигоксина, амиодарона и/или  $\beta$ -адреноблокаторов [5].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, в которых изучалась бы возможная конверсия СР у пациентов с персистирующей ФП с помощью комбинации амиодарона и карведилола.

Формулирование цели статьи. Целью явилось изучение целесообразности комбинации амиодарона и карведилола в восстановлении СР при персистирующей ФП в пилотном исследовании на ограниченном числе пациентов. Ее предпосылкой стали наши более ранние публикации, которыми, с одной стороны, показано понижение мощности вариабельности сердечного ритма (ВСР) перед восстановлением СР амиодароном [14], и, с другой, депрессивное влияние карведилола на общую мощность ВСР [5]. Ожидали, что карведилол может потенцировать конверсивное действие амиодарона при персистирующей ФП. Кроме того, карведилол является препаратом номер один в лечении сердечной недостаточности [9, 13], которая закономерно и осложняет ФП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В стационарных условиях для пилотного исследования случайным образом отобраны 3 пациента с персистирующей ФП. У пациентки 53 лет (1) имел место миокардиофиброз изолированной формы и СН II А стадии, III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА), у пациента 77 лет (2) - ишемическая болезнь сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения III ФК и признаками СН II А стадии, III ФК, у пациента 55 лет (3) - артериальная гипертензия (АГ) уме-

ренной степени тяжести, II стадии, СН I стадии, II ФК. Аритмогенный анамнез составил у пациентки 1 три месяца, у пациента 2 – до одного месяца, у пациента 3-9 дней.

Всем обследуемым для верификации диагноза проводились стандартное клиническое исследование (клинический анализ крови и мочи, коагулограмма, сахар крови, креатинин и мочевины, электролиты крови, липидный спектр); измерение артериального систолического (САД, мм рт ст) и диастолического (ДАД, мм рт ст) давления, ЭКГ, запись ВСП, оценка общего индекса качества жизни (КЖ), эхокардиографическое (эхоКГ) исследование. До начала обследования пациенты в течение 24 часов не принимали кофе, алкоголя и медицинских препаратов. Измерение САД, ДАД проводили по методу Короткова. Оценку ЧСС и абсолютных значений общей мощности (ТР, мс<sup>2</sup>) ВСП проводили при спектральном анализе (СА) ВСП с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» в клиностазе и ортостатической пробе до и на высоте ОФП с амиодароном (через 2 часа после приема препарата 10 мг/кг в полусуточной дозировке). Обработке подвергали средние 5 минут 7-ми-нудной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Общий индекс качества жизни (КЖ) оценивали по шкале Ferrans & Power (кардиологическая версия III, институт МАРИ) до и через 2 недели терапии. ЭхоКГ исследование проводили на ультразвуковом сканнере «SIM 5000 plus» (Italia) с определением стандартных кардиометрических параметров до назначения терапии: конечно-

диастолический размер (КДД, мм) левого желудочка (ЛЖ), размер задней стенки ЛЖ в диастолу, толщину МЖП в диастолу, диаметр левого предсердия (ЛП, мм) и фракцию изгнания (ФИ, %) по принятой методике [2].

Диагноз строился на основании данных клинического исследования, измерения САД и ДАД, данных ЭКГ, ВСП и эхоКГ.

Пациентам назначалась базисная терапия: амиодарон по схеме, карведилол от 3,125 до 12,5 мг 2 раза/сут с титрованием доз, антиромботическая терапия, ингибиторы АПФ, при необходимости мочегонные препараты.

Эффективность терапии оценивали через одну и две недели от ее начала. Ее критериями являлись сроки восстановления СР, изменения выраженности клинических и гемодинамических симптомов и синдромов, а также КЖ каждого пациента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о КЖ и гемодинамических показателях пациентов с персистирующей ФП до и на этапах лечения представлены в таблице 1. Все они имели тахисистолическую форму персистирующей ФП. Исходно общий индекс КЖ был низким у всех из них с варьированием СН в пределах СН I - II А стадий, II - III ФК. У двух пациентов АД находилось в пределах физиологической нормы и у одного по уровню соответствовало умеренной степени АГ. У всех пациентов размеры ЛП находились в пределах нормы, ФВ явилась низкой у 1-го и 3-го.

Таблица 1  
Качество жизни и гемодинамические показатели у пациентов с персистирующей ФП до и через 2 недели терапии

Показатели	Этапы наблюдения	Пациенты		
		1	2	3
Общий индекс КЖ, баллы	До терапии	100	108	116
	2 недели	112	120	130
СН, ФК	До терапии	III	III	II
	1 неделя	III	III	II
СН, стадия	2 недели	II	II	I
	До терапии	II А	II А	I
САД, мм рт ст	1 неделя	I	I	I
	2 недели	I	I	I
ДАД, мм рт ст	До терапии	130	130	150
	1 неделя	126	130	142
ЧСС в мин	2 недели	120	130	130
	До терапии	80	80	100
Размер левого предсердия, мм	1 неделя	80	80	90
	2 недели	76	80	80
Фракция изгнания, %	До терапии	104	156	147
	1 неделя	63	68	60
Размер левого предсердия, мм	2 недели	59	61	60
	До терапии	36	37	39
Фракция изгнания, %	2 недели	35	36	38
	До терапии	48	66	48
Фракция изгнания, %	2 недели	53	69	55

На фоне двухнедельной терапии амиодароном и карведилолом произошло повышение

общего индекса КЖ: у 1-го и 2-го - на 12 баллов, у 3-го - на 14 баллов. Комбинация

препаратов у всех пациентов способствовала переходу СН в более низкий ФК (до II и I ФК, I стадии СН). У 3-го пациента на фоне терапии произошла стабилизация АД на уровне от 150/100 до 130/80 мм рт ст. На 1-ой и 2-ой неделях приема препаратов ЧСС находилась в пределах эусистолии. При повторном эхоКГ исследовании через 2 недели отмечена тенденция к росту ФВ (у 1 пациента – на 5%, у 2-го - на 3%, у 3-го - на 7%).

До назначения терапии у всех пациентов

ТР ВСП (табл. 2) явилась высокой, что характерно для ФП. Активный ортостаз характеризовался повышением ЧСС и снижением ТР спектра ВСП. На высоте ОФП с амиодароном у всех исследуемых наблюдалась тенденция к снижению ЧСС и повышению ТР. Активный ортостаз, как и до проведения ОФП, сопровождался сохранением реакции ЧСС и ТР, что свидетельствовало о частичном сохранении частотоадаптивных реакций у этих пациентов, показанных ранее [7].

Таблица 2

Показатели ВСП у пациентов с персистирующей ФП до и на этапах терапии

Показатели	Пациенты	Этапы наблюдения							
		До терапии		ОФП		1 неделя терапии		2 недели терапии	
		лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	стоя	Лежа	Стоя
ЧСС в мин	1	96	99	89	94	63	65	59	65
	2	153	156	146	149	68	79	61	69
	3	147	158	144	158	60	65	60	62
ТР, мс <sup>2</sup>	1	19690	16519	21161	17738	991	654	990	451
	2	5844	5639	5988	5702	1373	188	324	287
	3	3639	2455	5743	2495	573	963	533	986

В течение 1 недели (у 1-го пациента на 5 день, у 2-го – на 4-день, у 3-го-на 5 день) терапии у всех пациентов была зарегистрирована конверсия СР, при этом ЧСС у каждого из них явилась эусистолической. ТР спектра ВСП характеризовалась значительным понижением значений у всех исследуемых. Реакция на активный ортостаз приводила к повышению ЧСС у всех пациентов, тогда как реакция ТР спектра ВСП оказалась неодинаковой, со снижением у 1 и 2-го и повышением у 3-го пациента.

Терапия в течение 2 недель способствовала поддержанию синусового ритма у всех пациентов, при этом повторных пароксизмов зафиксировано не было. ЧСС находилась в пределах эусистолии. ТР спектра ВСП сопровождалась снижением только у 2-го пациента, тогда как у 1-го и 3-го – существенно не изменялась. Реакция ЧСС на ортостаз сохранялась. Отличий в реакции ТР при недельном и двухнедельном курсе терапии не произошло.

В соответствии с рекомендациями Рабочей группы по нарушению ритма Украинского научного общества кардиологов, для восстановления СР возможно применение комбинации антиаритмических препаратов, в частности препаратов III и II классов [6].

Высокая эффективность амиодарона (от 49% до 70%) у пациентов с персистирующей ФП показана в многочисленных клинических исследованиях [1, 5, 12]. Эффективность амиодарона оказалась выше по сравнению с другими классами антиаритмических препаратов даже в тех случаях, когда этот препарат назначался после того, как была констатирована неэффективность иных

средств [1, 12]. Учитывая минимальное влияние амиодарона на сократимость миокарда, Европейское общество кардиологов считает его эффективным и безопасным препаратом у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, которая является противопоказанием к назначению препаратов I и III класса (соталола).

Использованный нами карведилол, как препарат II класса, у пациентов с персистирующей ФП, считается, что не имеет самостоятельного значения в конверсии СР [1]. Хотя по данным [8, 11] эффект от  $\beta$ -адреноблокаторов и наблюдается у некоторых пациентов, но в целом частота его не отличается от действия плацебо [1, 4]. У пациентов с персистирующей ФП эти препараты допускают использовать с целью уменьшения частоты желудочковых сокращений вследствие блокирования проведения значительной части импульсов через атрио-вентрикулярный узел [1, 4].

В соответствии с фармакологическими эффектами и показаниями к применению карведилола (стабильная стенокардия и артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) [9, 10, 13], нет оснований не использовать его у пациентов с персистирующей ФП, осложнившей течение ИБС и АГ, а также усугубившей СН.

Изменения СА ВСП при использовании карведилола у пациентов с персистирующей ФП ранее не были изучены. Используемый для терапии артериальной гипертензии при синусовом ритме карведилол, как показано в одной из наших работ [6], способствовал понижению ТР спектра ВСП в ходе терапии, которое по полученным нами ранее данным

[6] являється очень важним умовою успішної фармакологічної конверсії СР. Сохранение реакцій ЧСС и ТР спектра ВСР на ортостаз у наблюдаваних нами пацієнтів с персистирующей ФП до начала терапії, можливо, позитивно впливає на конверсію СР.

Антиаритмічний ефект препаратів слід оцінювати уже через кілька годин приєму, що показано в нашому дослідженні у пацієнтів с ФП в ОФП с аміодароном: отмечена тенденція к уреженію ЧСС у всіх пацієнтів. По различным данным время восстановления СР на фоне фармакологічної кардиоверсії (при приєму препаратів внутрь) составляет от 7 до 15 суток [1,3,4,12]. В данных случаях конверсія СР по временному фактору произошла гораздо раньше (на 4-5 дни терапії).

## ВИВОДИ

1. Комбінація аміодарона и карведилола

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безюк Н.Н. // Український медичний часопис. 2000. Т. 9/10 №5 (19). С.49-56.
2. Бобров В.А., Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. Руководство по клинической эхокардиографии. - Харьков. 1995. 166 с.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. - Санкт-Петербург.: Фолиант. 1999. 175 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Медикаментозная терапия больных с мерцанием предсердий (по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов от 2001г.). // Рекомендации. 2002. Том 4. №3. С. 36-44.
5. Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Укр. наукового товариства кардіологів. "Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь". - Київ. 2002. 48 с.
6. Яблучанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В., и др. // Укр. Кардіол. журнал. 2003. №1. С. 115-119.
7. Яблучанский М.І., Мартим'янова Л.О. // Галицький лікарський вісник. 2001. № 4 (8). С. 118-120.
8. Hohnloser S.H, Kuck K.H, Lillenthal J. // Lancet. 2000. № 356. P. 1789-1794.
9. Fung J.W., Chan S.K., Yeung L.Y., et al. // Eur J Heart Fail. 2002. Aug; 4 (4)-. P. 489-494.
10. Gibbs C.R., Davies M.K., Lip G.Y.H. // BMJ. 2000. № 320. P. 495-498.
11. Nichol G., McAlister F., Pham B., Laupacis A. et al. // Heart. 2002. № 87. P. 535-543.
12. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Solomou M.C., et al. // Amer. J. Cardiol. 1999. № 83 (1). P.58-61.
13. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., et al. // Am. Heart J. 2000. V. 139.№6. P. 1088-1095.
14. Yabluchansky M. // First hrvcongress.org. www.hrvcongress.org 2001.

## КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ КОМБІНАЦІЄЮ АМІОДАРОНУ ТА КАРВЕДІЛОЛУ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧІЙ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

*Н.В. Макієнко<sup>1</sup>, І.Г. Крайз<sup>2</sup>, Г.Ю. Картвелишвили<sup>2</sup>, Н.Ю. Усань<sup>2</sup>, М.І. Яблучанский<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

## РЕЗЮМЕ

У пілотному дослідженні розглянута можливість використання аміодарону та карведилолу для конверсії та підтримки синусового ритму (СР) у отриманих випадковим образом 3 досліджених в стаціонарних умовах з персистоючою фібриляцією передсердь (ФП) на фоні міокардіофіброзу, ІХС, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності І-ІІІ ФК, І-ІІ А стадій. Використовування комбінації дозволило досягнути відновлення СР на 4-5 добу першої неділі лікування. Робиться висновок, що комбінація, можливо, більш ефективна, ніж використання одного аміодарону, у досягненні більш швидкої та ефективної конверсії СР.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** персистоюча фібриляція передсердь, фармакологічна конверсія, аміодарон, карведилол

## **CLINICAL CASES OF SINUS RATE RECOVERY BY AMIODARONE AND CARVEDILOL COMBINATION AT PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION**

*N.V. Makienko, I.G. Krayz, A.Yu. Kartvelishvili, N.Yu. Usan, M.I. Yabluchansky*  
<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University; <sup>2</sup> Central Clinical Hospital № 5, Kharkiv

### **SUMMARY**

In pilot research the feasibility of amiodarone and carvedilol combination for conversion and maintenance of a heart rate (HR) in 3 casually selected patients with a persistent atrial fibrillation (AF), elapsing on a background of a myocardiofibrosis, IHD, arterial hypertension and of a heart failure I-III FC, I-II stages observed in hospital conditions is reviewed. Usage of this combination has allowed reach recovery HR for 4-5 days on the first week of treatment. We may suppose that the combination of these medicines, probably, is more effective, in achievement of more fast and effective conversion comparing to usage of single amiodarone.

**KEY WORDS:** persistent atrial fibrillation, pharmacology conversion, amiodaron, carvedilol

УДК: 612.017:618.1

## **СОСТОЯНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА**

*Н.Н. Попов, А.С. Овчаренко*  
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### **РЕЗЮМЕ**

В работе показано, что лимфоциты больных комбинированными формами генитального эндометриоза характеризуются низкой аффинностью рецепторного аппарата, малой плотностью экспрессии молекул CD3 и Ig на клеточной мембране, нарушением белок-липидных взаимодействий и микровязкости мембраны. В сыворотке больных выявляется повышенное количество р-белков. Проведенный корреляционный анализ полученных данных с показателями функциональной активности лимфоцитов позволил сделать вывод о том, что изменение структурно-функциональных свойств мембраны клеток и их рецепторного аппарата, а также повышенный шеддинг рецепторов являются одной из причин снижения иммунореактивности организма.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунитет, лимфоциты, эндометриоз

### **ВВЕДЕНИЕ**

Эндометриоз занимает третье место среди гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [1, 2, 3]. Около 30-40% больных эндометриозом страдают бесплодием и 30% не вынашивают беременности. Все это указывает на то, что эндометриоз является не только медицинской, но и важной социальной проблемой. В последнее время появляется все больше свидетельств об злокачествлению очагов эндометриоза с развитием эндометриоидных карцином. Все это делает особенно важной проблему своевременной диагностики и адекватной терапии эндометриоза на самых ранних стадиях его развития. Применяющееся в настоящее время хирургическое и гормональное лечение, как правило, сопровождается серьезными нарушениями генеративной функции женщин, большим количеством осложнений и побочных эффектов, а главное, не предупреждает развитие нового эндометриоидного процесса. Эффективность этих методов ле-

чения составляет 40-70% [1, 2, 4]. В последние годы установлено, что иммунные механизмы играют важную роль в развитии эндометриоидного процесса и его генерализации [2, 3, 5, 6, 7, 8]. Установлено, что развитие комбинированных форм генитального эндометриоза происходит на фоне депрессии клеточного звена иммунитета, снижения общего и специфического литического потенциала Т-клеток и НК-лимфоцитов, снижение местных иммунных реакций [3, 9, 10]. Учитывая это, исследователи в последние годы ведут активный поиск эффективных методов иммунокорректирующей терапии, направленной на повышение надзорной функции иммунной системы и включение естественных механизмов в подавление возникновения и развития эндометриоидных гетеротопий [11, 12, 13, 14]. Принимая во внимание, что эффективная патогенетическая иммунотерапия может строиться только с учетом механизмов иммунных расстройств, целью настоящей работы явилось изучение состояния рецепторного аппарата лимфоидных клеток, с

которым, как известно, связана их функциональная активность, способность к развитию и реализации иммунных реакций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ состояния рецепторного аппарата лимфоцитов проведен у 66 женщин, страдающих комбинированными формами генитального эндометриоза. У всех больных диагноз верифицирован лапароскопически и гистологически. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

О состоянии рецепторного аппарата лимфоцитов судили по их розеткообразующей способности, морфофункциональному показателю аффинности рецепторов, интенсивности флюоресценции клеток, обработанных анти – CD3 и анти – IgG- антителами, меченными ФНТЦ, уровню содержания р-белков в плазме крови. Структурно-функциональные свойства мембран лимфоцитов изучали с помощью зондов АНС, МНКС, ГГБАК. Для всех вышеперечисленных реакций – лимфоциты выделяли из периферической крови на градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл.

Розеткообразующую активность лимфоцитов изучали в спонтанном тесте с эритроцитами барана (Jondal et.al, 1972) [15] и в реакции активного розеткообразования (Felsburg et.al, 1976) [16].

Морфофункциональный показатель аффинности (МПА) рецепторов лимфоцитов вычисляли по результатам спонтанного и «активного» Е-розеткообразованная [17]. В приготовленных и окрашенных мазках подсчитывали 100 лимфоцитов с различным количеством фиксированных на их мембране эритроцитов. В нуль-группу относили свободные лимфоциты, в 1 гр. – лимфоциты с тремя эритроцитами, во 2 гр. – лимфоциты, присоединившие более чем три эритроцита, в 3 гр. – «полные» розетки. Порядковый номер группы умножали на число составляющих ее лимфоцитов. Результаты произведений этих групп суммировали и сумму делили на 100. Полученная в результате деления величина и составляла МПА.

Интенсивность флюоресценции клеток после обработки их анти-CD3 и анти-IgG-антителами, меченными ФНТЦ, измеряли в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ-Р8 с помощью приемника света ФЭУ-79 и регистрирующего прибора – электрометрического усилителя У5-7. Обработку клеток антителами проводили в соответствии с методикой выявления маркеров – рецепторов клеток методом мембранной иммуофлюоресценции [18]. Интенсивность свечения клеток выражали в отн.ед. Весь диапазон флюорес-

ценции клеток делили на три равные части, которые оценивали как слабую, средней интенсивности и сильную флюоресценцию: 0,05-0,20 отн.ед. считали слабой, 0,21-0,40 отн.ед. – средней, 0,41-0,60 отн.ед. – сильной флюоресценцией. В каждом образце изучали 200 клеток.

Р-белки в плазме крови определяли по методу, предложенному А.Я.Кульбергом в соавт. [19].

Состояние белок-липидных компонентов мембраны лимфоцитов оценивали спектрофлуориметически по интенсивности флюоресценции зондов [20]. Зонд АНС (анилинонафталинсульфокислота) флюоресцирует только при адсорбции его белками; МНКС (2-метил-5-нитроизокарбостирил) – при растворении в полярных липидах; ГГБАК (7-гидрокси-6-гексил-3 (2-бензимидазолин-аминокумарин) обладает липофильными свойствами и за счет боковой цепи способен проникать в липидный слой мембраны, где переходит в флюоресцирующую таутомерную форму. Показатели выражали в относительных единицах.

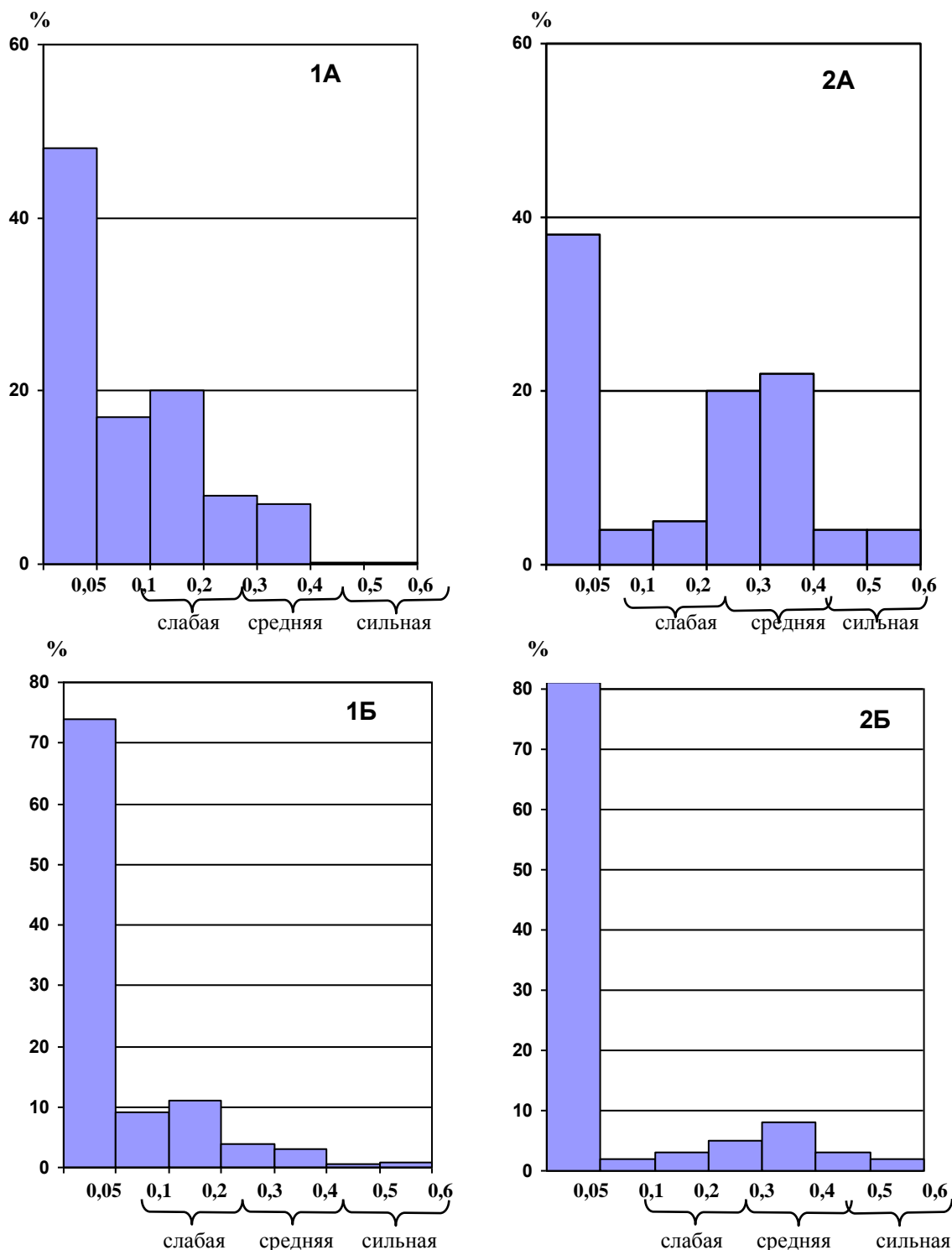
Полученные данные подвергали общей статистической обработке и корреляционному анализу. Для этой цели использовали пакет прикладных программ STATGRAPHICS. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все данные в таблицах приведены в виде среднего арифметического значения  $M$  и среднего квадратичного отклонения  $m$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что розеткообразующая способность лимфоцитов больных комбинированными формами генитального эндометриоза существенно ниже, чем женщин контрольной группы. Лимфоциты больных формировали  $53,1 \pm 1,8\%$  спонтанных Е-розеток,  $21,6 \pm 0,9\%$  активных Е-розеток. Морфофункциональный показатель аффинности (МФА) рецепторов лимфоцитов в изученных реакциях составлял  $11,6 \pm 0,6$  отн.ед. и  $6,3 \pm 0,4$  отн.ед. У женщин контрольной группы эти показатели соответственно равнялись  $63,8 \pm 2,1\%$  (Е-РОК) и  $35,6 \pm 1,6\%$  (Еакт-РОК); МПА –  $26,3 \pm 1,4$  ед. и  $14,6 \pm 0,9$  ед. При оценке интенсивности флюоресценции клеток, обработанных анти - CD3 и анти – IgG- антителами, меченными ФНТЦ, было установлено, что цитограммы лимфоцитов больных эндометриозом и здоровых женщин существенно различаются (рис.). Как видно на рисунке, в суспензии лимфоцитов больных практически отсутствуют клетки с высокой степенью

флюоресценции, в 1,6 раза снижено количество  $Ig^+$ -клеток и в 2,8 раза  $CD3^+$ -клеток со средней степенью флюоресценции, а преобладающее число  $Ig^+$ -клеток (73%) и  $CD3^+$ -клеток (71%) характеризуется слабой флюоресценцией. Среди лимфоцитов здоровых женщин, напротив, основной процент флюоресцирующих клеток (57,8%  $Ig^+$  и 67,7%  $CD3^+$ ) расположен в зоне средней интенсив-

ности флюоресценции и незначительный процент (15,8%  $Ig^+$ -клеток и 16,1%  $CD3^+$ -клеток) в зоне слабой флюоресценции. Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе больных у преобладающего числа лимфоцитов рецепторы экспрессированы с низкой плотностью и проявляют малую аффинность.



**Рис.** Распределение лимфоцитов, обработанных анти-CD3 (А) и анти-Ig (Б) – антителами, меченными ФИТЦ, в зависимости от интенсивности их флюоресценции. 1- лимфоциты больных эндометриозом; 2- лимфоциты здоровых женщин. По оси ординат процент флюоресцирующих клеток, по оси абсцисс – интенсивность флюоресценции клеток, отн.ед.



При исследовании уровня р-белков в плазме крови было обнаружено, что их содержание в 1,23 раза выше у больных эндометриозом, чем у здоровых женщин. Уровень р-белков ( $\log_2$ ) у больных составляет  $14,27 \pm 0,94$ , у здоровых женщин –  $11,31 \pm 0,87$  ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных эндометриозом интенсифицирован, по сравнению с нормой, шеддинг клеточных рецепторов. Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие тесной связи между уровнем р-белков в плазме крови и снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Наличие структурных перестроек в мембранах лимфоцитов больных эндометриозом нами было подтверждено в исследованиях с использованием флуоресцентных зондов (табл.). При добавлении к лимфоцитам больных зонда АНС, который связывается с белковыми компонентами мембран клеток, наблюдается уменьшение флуоресценции клеток на 26,1%, по сравнению с клетками здоровых женщин; зонда МНКС, растворимого в полярных липидах – снижение на 41,2%; зонда ГГБАК, обладающего липофильными свойствами, - повышение интенсивности флуоресценции на 32,6%.

Таблица  
**Интенсивность флуоресценции АНС-, МНКС-, ГГБАК-обработанных лимфоцитов больных и здоровых женщин**

Зонд	Больные	Здоровые женщины
АНС	$134175,9 \pm 604,3^*$	$181564,2 \pm 631,5$
МНКС	$30007,2 \pm 201,4^*$	$51032,7 \pm 235,6$
ГГБАК	$1744,2 \pm 146,3^*$	$1315,4 \pm 109,7$

\*-  $p < 0,05$  по сравнению с показателями здоровых женщин

Полученные данные, а именно сниженная, по сравнению с нормой, способность лимфоцитов больных к формированию Е-розеток, низкая аффинность их рецепторного аппарата, низкая плотность рецепторов на

клеточной мембране, а также нарушение белок-липидных взаимодействий и микровязкости мембран в совокупности с повышенным содержанием р-белков в плазме крови свидетельствует о том, что снижение функциональной активности лимфоцитов у больных эндометриозом, по-видимому, связано с изменением структурно-функционального состояния мембран клеток и их рецепторного аппарата, а также повышенным шеддингом рецепторов. Как известно, рецепторы играют центральную роль во взаимодействии с антигеном, в кооперации клеток, в их активации и реализации всех видов иммунных реакций. Следует учитывать, что р-белки являются также универсальными эндогенными модуляторами, способными управлять метаболической активностью клеток, подавлять иммунные реакции, а также выступать одной из основных первопричин сдвигов в иммунном гомеостазе и биологическом равновесии в организме.

## ВЫВОДЫ

1. Лимфоидные клетки больных комбинированными формами эндометриоза характеризуются рядом изменений мембранно-рецепторного комплекса: нарушение белок-липидных взаимодействий и микровязкости клеточных мембран сочетаются с выраженным шеддингом и низкой аффинностью рецепторного аппарата.
2. Уровень р-белков сыворотки больных эндометриозом превышает их концентрацию у здоровых женщин.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении состоит в поиске иммунофрегающей терапии больных генитальным эндометриозом, позволявшей бы направленно модулировать выявленные иммунологические нарушения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриозная болезнь (этиопатогенез, особенности диагностики и лечения). - Витебск. 2000. 115 с.
2. Адамян Л.В., кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. - М.: Медицина. 1998. 320 с.
3. Драмлян А.Ф. Новые подходы к патогенезу, диагностике и тактике ведения больных с наружным генитальным эндометриозом. Автореферат докт. дис. 1996. 76 с.
4. Радецкая Л.Е. Эндометриоз, патогенез и принципы лечения. Автореферат докт. дис.. 2001.
5. В.В.Чоп'як, В.М. Беседін, О.В.Беседін./Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2000. №4. С.111-114.
6. Старцева Н.В., Швецов М.В. // Материалы Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. Москва. 1996. С. 63-64.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. - М.: Медицина. 1995. 309 с.
8. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Григорьева В.В. и др. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. №3. С. 40-43.
9. Н.Н.Попов, А.С.Овчаренко. // Проблемы экологии и медицины. 2002. Т 6. № 6. С. 21-24.
10. Овчаренко А.С. // Проблемы экологии и медицины. 2002. Т 6. № 5. С. 26-28.
11. Ткаченко Э.Р., Сулейманова Н.С., Куявская Д.В., и др. // Тезисы докл. Пути развития современной гинекологии. - М. 1995. с. 151.

12. Сельков С.А., Ярмолинская М.М., Григорьева В.В. и др. // Terra Medica. 1998. №1. С. 36-37.
13. Супрун Л.Я., Радецкая Л.Е., Кузьмина О.Н. // Актуальные проблемы иммунологии и аллергологии. Гродно. 1995. С. 62-63.
14. Грищенко В.І., Попов М.М., Щербина М.О. и др. Спосіб корекції дисфункції імунної системи у хворих ендометріозом // Декларацийний патент на винахід 31736А/А61В17/42. 2000 р.
15. Jondal M., Holm G., Wigzell H. // J. Exp. Med. 1972. Vol. 136. №1. P. 207-215.
16. Felsburg P.J., Edelman R., Oilman R.H. // The Journal of Immunology. 1976. Vol. 16. № 4. P. 110-113.
17. Шабалин В.Н, Иваненко Т.В., Скокова Т.В., и др. // Иммунология. 1990. № 6. С. 30-32.
18. В.Штерх, И.Эмрих. Определение клеточных маркеров методом мембранной иммуофлюоресценции. Иммунологические методы. Под редакцией Г.Фриммеля. -М.: Медицина. 1987. С. 254-268.
19. Кульберг А.Я., Бортова Л.М., Кулагина Н.Н и др. Определение Р-белков в сыворотке (плазме) крови человека. Метод. Рекомендации. - Москва. 1994. 41 с.
20. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. - Москва. 1980.

## **СТАН РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЛІМФОЦИТІВ ХВОРИХ КОМБІНОВАНИМИ ФОРМАМИ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ**

*М.М. Попов, А.С. Овчаренко*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

---

### **РЕЗЮМЕ**

У роботі показано, що лімфоцити хворих комбінованими формами генітального ендометріозу характеризуються низкою афінністю рецепторного апарату, малою щільністю експресії молекул CD3 та Ig на клітинній мембрані, порушенням білок-ліпідних взаємодій і мікрівязкості мембрани. У сироватці хворих виявляється підвищена кількість р-білків. Проведений кореляційний аналіз отриманих даних з показниками функціональної активності лімфоцитів дозволив зробити висновок, що зміна структурно-функціональних властивостей мембрани кліток і їхнього рецепторного апарату, а також підвищений шедінг рецепторів є одними з причин зниження імунореактивності організму.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ендометріоз, імунореактивність, імунокомпетентні клітини

## **THE LYMPHOCYTES RECEPTORS STATE OF PATIENT WITH COMBINED FORMS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS**

*N.N. Popov, A.S. Ovcharenko*

*V.N. Karazin Kharkiv National University*

---

### **SUMMARY**

The work shows, that lymphocytes of the patients with the combined forms of genital endometriosis are characterized by low affinity of receptors, small density expression of CD3 and Ig molecules on a cell membrane, infringement of proteine-lipid interactions and microviscosity of a membrane. In serums of patients the increased quantity of p-proteins was observed. The correlation analysis of the received data with parameters of functional activity lymphocytes has allowed to make a conclusion about the change of structurally-functional properties of a membrane and receptors of them. The last and also raised shedding of receptors are some of the reasons of reduction of immunoreactivity.

**KEY WORDS:** endometriosis, immunoreactivity, immunocompetent cells

*УДК 615.835.3:616.12-009.72:616.13-008.318:616.839*

## **ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

*А.В. Степанов*

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Центральная клиническая больница № 5*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Представлены результаты исследования изменений временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) во время сеансов гипербарической оксигенации (ГБО) у пациен-

тов с различными клиническими формами ИБС. Протокол ГБО для всех групп: замещение 5 мин; компрессия 15 мин до 1,4 ата; изопрессия 30 мин; декомпрессия 10 мин. Отмечено увеличение общей мощности нейрогуморальной регуляции под влиянием ГБО и повышение тонуса парасимпатического и снижение тонуса симпатического отдела автономной нервной системы. Сделано предположение, что по сравнению с временными, спектральные показатели LF(LFn), HF(HFn) и соотношение LF/HF, более тонко отражают изменение баланса автономной нервной системы и состояние адаптации к гипероксии под влиянием ГБО. На основании динамики показателей ВСР выявлено, что у пациентов с инфарктом в анамнезе толерантность к гипероксии ниже. Выбранный протокол ГБО эффективен и безопасен у пациентов со стабильной стенокардией 1-2 ФК и острым инфарктом миокарда на этапе стационарной реабилитации (27±9 день от начала заболевания). Наименьшая толерантность к выбранному протоколу ГБО выявлена у пациентов со стабильной стенокардией 3-4 ФК и нестабильной стенокардией, и они нуждаются в индивидуализации протокола путём оценки динамики показателей ВСР в течение сеанса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипербарическая оксигенация, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, вариабельность сердечного ритма, автономная нервная система

Постановка проблемы. Несмотря на существенное снижение смертности от ИБС и инсульта, сердечно-сосудистые заболевания остаются ее главной причиной в большинстве промышленно развитых стран. При больших успехах в лечении, смертность от ИБС возможно снизить еще больше, обращая внимание не только на пациентов повышенного риска, но и в ранние стадии заболевания [1]. Важную роль в патогенезе прогрессирования ИБС отводят эндотелиальной дисфункции, которая обостряет атеросклеротический процесс и дестабилизирует атеросклеротическую бляшку, способствует гипертрофии и постинфарктному ремоделированию миокарда левого желудочка, снижающих "коронарный резерв" с повышением потребности миокарда в кислороде и усугублением ишемии миокарда [2, 3]. Вследствие особенностей лежащих в основе метода, ГБО кроме устранения гипоксии может препятствовать формированию атеросклеротических изменений, особенно на ранних этапах их развития [4].

Связь с научным или практическим заданием. Работа выполнена в соответствии с темой НИР Министерства образования и науки Украины: „Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма. Разработка стандартных протоколов проведения функциональных проб и анализа данных исследования вариабельности сердечного ритма”, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато разрешение данной проблемы. ГБО при различных клинических формах ИБС давно применяется в повседневной практике [5]. Актуальность проблемы возросла в связи с данными об эффективном комбинировании тромболитической терапии с ГБО в лечении острого инфаркта миокарда ОИМ [6]. Доказано, что ГБО, увеличивая рО<sub>2</sub> в ишемизированных тканях, может восстановить функцию гибернирующих миокардиоцитов [7]. Однако ГБО ока-

зывает влияние и на организм в целом, в частности на автономную нервную систему (АНС) [8], состоянию которой в последние десятилетия придается большое значение. Доказана существенная связь между балансом АНС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть, и предполагается, что воздействие, нормализующее баланс в АНС, является положительным [9]. Определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как маркера состояния АНС общепризнанно [10, 11] и использование метода во время сеансов ГБО относительно просто и высоко информативно [12, 8].

Нерешенные вопросы данной проблемы. Описана парасимпатикотония под влиянием ГБО у здоровых (водолазы) [13] и у пациентов с различной патологией [8]. Имеются данные о проведении вариационной пульсометрии при ГБО у пациентов с ИБС [14], нами описаны изменения временных и спектральных показателей ВСР под влиянием ГБО у пациентов с ИБС, однако влияние ГБО на показатели ВСР у пациентов с различными клиническими формами ИБС не изучалось.

Целью данной работы было исследование изменений временных и спектральных показателей ВСР под влиянием лечения методом ГБО у пациентов с различными клиническими формами ИС для выбора его оптимального протокола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили у 48 пациентов (23 мужчины и 25 женщин) кардиологического отделения с различными клиническими формами ИБС. У всех больных был синусовый ритм. В исследование не включали пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, заболеваниями центральной и периферической нервной систем.

Пациенты были разделены на 6 групп (табл. 1). В первую группу вошли пациенты с ОИМ на 27±9 день от начала заболевания;

во вторую с нестабильной стенокардией (НС), прогрессирующая стенокардия напряжения; в третью пациенты со стабильной стенокардией (СтС) 1-2 функционального класса (фк); в четвертую со СтС 3-4 фк. В пятую и шестую группу вошли соответ-

ственно пациенты с ИБС без ОИМ в анамнезе и с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (перенесшие инфаркт более 8 мес. назад) В эти группы отобраны пациенты одинаковой степени тяжести и возраста.

Таблица 1

**Характеристика исследуемых групп**

№	Группы пациентов	Количество пациентов м/ж	Возраст	Количество сеансов ГБО
1.	Острый инфаркт миокарда	6/2	57±10	43
2.	Нестабильная стенокардия	2/4	65±7	40
3.	Стабильная стенокардия 1-2 ФК	3/7	58±8	43
4.	Стабильная стенокардия 3-4 ФК	3/3	66±7	37
5.	ИБС без инфаркта в анамнезе	3/7	60±6	59
6.	Постинфарктный кардиосклероз	6/3	61±5	45

Протокол ГБО для всех групп: замещение 5 мин; компрессия 15 мин до 1,4 атмосферы технической абсолютной (ата); изопрессия 30 мин; декомпрессия 10 мин. Сеансы ГБО проводились каждому пациенту в одно время суток. Использовались одноместные лечебные барокамеры “ОКА-МТ” и “БЛКС-301”.

В течение каждого сеанса ГБО проводилось мониторингирование ЭКГ, не прямое измерение АД систолического (АДс) и диастолического (АДд) до (I) и после (III) ГБО в положении на спине. ВСР анализировалась на 5-минутном участке ЭКГ по общепринятой методике [10] программно-аппаратным комплексом «Cardiolab+» перед сеансом (I), на 1-й минуте изопрессии (II), и в конце изопрессии на 40-й минуте (III) перед декомпрессией. Для определения ВСР использовали показатели временного и частотного анализа. Спектральный анализ проводили с использованием быстрого преобразования Фурье. В проведенном исследовании мы руководствовались общепринятой интерпретацией показателей ВСР [10, 12].

Оценка достоверности различий средних определялась с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались значения  $p < 0.05$ . База данных и расчет статистических показателей производился в таблицах Microsoft Excel 2000.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 2-3 и на рисунках 1-3. В первой группе отмечалось уменьшение ЧСС и недостоверное снижение АДс и повышение АДд (табл. 2). Увеличились значения всех временных показателей - MRR, SDNN, RMSSD, HRVTi и значительно PNN50 (в III на 283%). Значительно увеличилась общая мощность спектра и абсолютная мощность отдельных его компонентов (рис. 2). Изменение LFn и HFn было разнонаправлено, но одинаково по величине и соответственно достоверно уменьшилось на 9% и увеличилось на 12% только в III. Отношение LF/HF так же достоверно уменьшилось на 33% только в III.

Таблица 2

**Изменение показателей ВСР в течение сеанса ГБО у пациентов с ОИМ и НС (M ± SD)**

Показатели	Первая группа, n = 43			Вторая группа, n = 40		
	I	II	III	I	II	III
ЧСС уд/мин	68,1±6,8	62,5±6,3	60,8±6,1	64,3±6,0	58,5±4,2	57,4±4,3
АДс, мм. рт.ст	124,6±14,0	-	120,9±13,6*	127,8±19,2	-	125,1±20,4
АДд, мм. рт.ст	78,3±12,7	-	79,0±12,3*	80,4±14,8	-	79,4±13,0*
MRR, мс	889±85	967±97	993±94	939±85	1029±70	1049±76
SDNN, мс	34,2±11,2	47,0±12,8	51,5±12,9	25,4±10,9	32,7±13,4	35,3±14,0
RMSSD, мс	25,3±11,8	36,0±13,7	40,9±15,4	22,9±20,3	30,9±25,9	34,8±25,2
PNN50, %	4,88±5,49	13,53±12,89	18,71±15,52	5,11±11,92	10,57±17,66	11,70±17,14
HRVTi	8,50±1,91	10,83±2,62	11,89±2,52	6,47±2,47	8,09±2,70	8,06±2,81
TP, мс <sup>2</sup>	1220±871	2277±1257	2710±1362	681±554	1150±853	1327±1004
VLF, мс <sup>2</sup>	645±385	1200±736	1393±766	302±242	472±316	486±329
LF, мс <sup>2</sup>	326±360	562±440	629±411	133±169	228±268	321±378
LFn, %	56,3±15,3	54,2±15,0*	51,2±15,6	47,8±21,4	44,1±21,6*	46,5±19,9*
HF, мс <sup>2</sup>	250±218	514±428	687±546	244±404	449±689	519±771
HFn, %	43,6±15,3	45,7±15,0*	48,7±15,6	52,1±21,4	55,8±21,6*	53,6±19,9*
LF/HF	1,98±2,31	1,58±1,59*	1,33±0,95	1,32±1,10	1,10±0,92*	1,16±0,87*

\* - изменения недостоверны

Во второй группе отмечалось уменьшение ЧСС и снижение АДс и недостоверное АДд. Увеличились значения всех временных показателей - MRR, SDNN, RMSSD, HRVTi и PNN50 (рис. 1) У пациентов этой группы при исходно более низких значениях (почти в 2 раза) общей мощности спектра и отдельных его компонентов, так же отмечено их

значительного увеличения под влиянием ГБО. Изменение LFn и HFn имели сходную с первой группой тенденцию, но были недостоверны. Обращает на себя внимание двухфазность динамики показателей LFn и HFn (рис. 3). Уменьшение LF/HF было недостоверно.

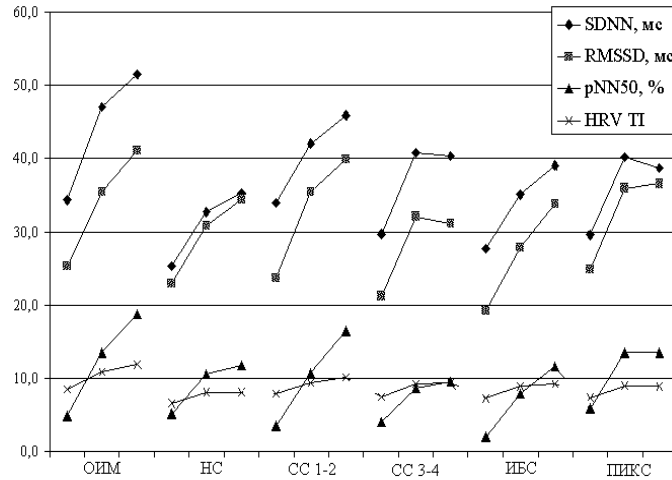


Рис.1. Изменение временных показателей ВСР под влиянием ГБО

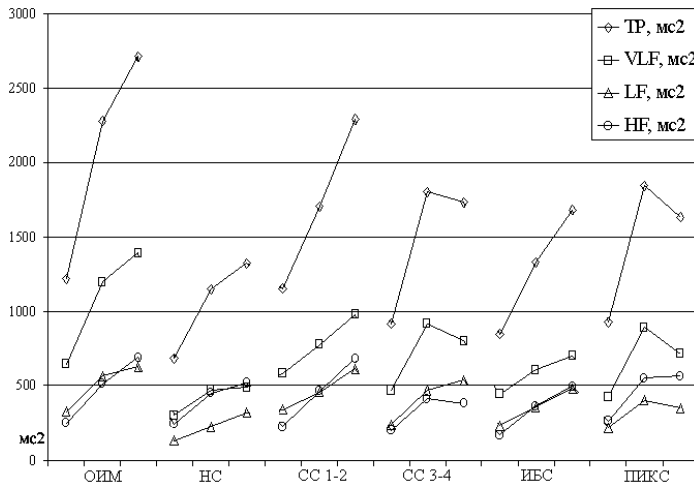


Рис. 2 . Изменение спектральных показателей ВСР под влиянием ГБО

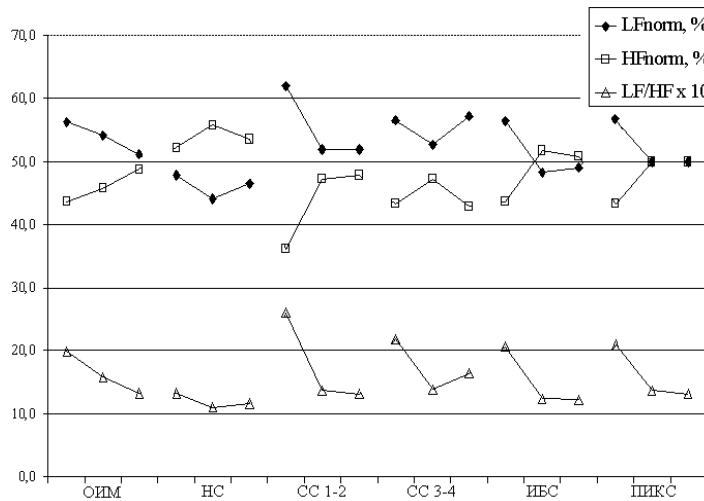


Рис. 3. Изменение LFn и HFn под влиянием ГБО. Отношение LF/HF увеличено в 10 раз для удобства отображения

В третьей группе отмечалось уменьшение ЧСС и снижение АДс и недостоверное АДд (табл. 3). Увеличились значения всех временных показателей - MRR, SDNN, RMSSD, HRVTi и ещё более значительно, чем в первой группе PNN50 (в III на 367%). Значительно увеличилась общая мощность спектра и абсолютная мощность отдельных его компонентов. Изменение LFn и HFn, как

и в первой группе, было разнонаправлено, соответственно снизившись на 16% и увеличившись на 31% во II, без дальнейшей динамики в III. Отношение LF/HF значительно уменьшилось уже во II, составив в III 50% от исходного значения. Необходимо отметить наибольшую динамику LF/HF и HFn из всех обследуемых групп.

Таблица 3

## Изменение показателей ВСП в течение сеанса ГБО у пациентов СтС 1-4 фк (M ± SD)

Показатели	Третья группа, n = 43			Четвёртая группа, n = 37		
	I	II	III	I	II	III
ЧСС уд/мин	65,5±8,8	59,7±6,9	57,6±7,1	68,9±9,8	61,4±6,2	59,4±6,4
АДс	127,4±16,6	-	123,9±16,1	124,4±18,6	-	123,2±17,1*
АДд	80,00±10,4	-	78,9±10,1*	75,3±9,2	-	75,4±9,1*
MRR, мс	925±125	1012±117	1049±126	888±125	988±104	1022±116
SDNN, мс	33,9±12,4	42,0±16,9	45,9±15,9	29,7±9,3	40,8±15,7	40,2±13,8
RMSSD, мс	23,8±15,2	35,4±27,0	40,0±20,9	22,2±11,9	32,0±15,9	31,0±13,8
PNN50, %	3,53±6,54	10,73±13,7	16,5±18,1	3,95±5,67	8,62±10,2	9,42±10,88
HRVTi	7,87±2,68	9,39±3,02	10,07±3,59	7,52±2,46	9,28±3,49	9,32±3,31
TP, мс <sup>2</sup>	1152±782	1708±1083	2287±1453	914±649	1800±1518	1729±1274
VLF, мс <sup>2</sup>	580±447	776±421	976±586	469±340	916±1059	804±659
LF, мс <sup>2</sup>	339±311	459±433	617±466	241±229	468±443	541±503
LFn, %	62,0±19,1	51,8±16,1	51,9±15,4	56,6±20,3	52,7±16,0*	57,1±14,9*
HF, мс <sup>2</sup>	226±253	463±433	685±650	203±227	415±410	383±361
HFn, %	36,0±17,0	47,3±15,1	47,8±15,2	43,3±20,3	47,2±16,0*	42,8±14,9*
LF/HF	2,60±2,21	1,37±0,95	1,30±0,75	2,18±2,22	1,39±0,93	1,64±0,95*

\* - изменения недостоверны

В четвёртой группе отмечалось уменьшение ЧСС и отсутствие динамики АДс и АДд. Значения всех временных показателей достоверно увеличились в II без существенной динамики в III, а SDNN, RMSSD даже несколько регрессировали. Значительно увеличилась общая мощность спектра и абсолютная мощность его компонентов. Изменения LFn и HFn были недостоверны, но в II имели всё же сходную тенденцию с первой группой. Обращает на себя внимание двухфазность динамики показателей LFn и HFn – недостоверное изменение в II с регрессом практически до исходных значений в III. Отношение LF/HF уменьшилось в II на 36% с последующим регрессом к III (недостоверно).

В пятой и шестой группах (табл. 4) отмечалось уменьшение ЧСС, АДс и АДд (в пятой не достоверно). Сопоставимо увеличились в двух группах значения всех временных показателей (MRR, SDNN, RMSSD, HRVTi), исключая PNN50 увеличившийся в III шестой группы на 467%. Общая мощность спектра и абсолютная мощность отдельных его компонентов также сопоставимо увеличилась в обеих группах. Изменения LFn и HFn были разнонаправлены и сопоставимы по величине. Достоверные изменения были и в пятой и в шестой группах во II (LFn уменьшилось соответственно на 14% и 12%, а HFn увеличилось соответственно на 18% и 15%). В III наблюдался регресс изме-

нений, и достоверными значения остались только в пятой группе. Отношение LF/HF больше уменьшалось в пятой группе.

Результаты нашего исследования выявили у пациентов с ИБС снижение общей мощности НГР и тонуса парасимпатического (ПС) отдела АНС, о чём свидетельствуют низкие значения соответственно SDNN, TP и RMSSD, PNN50.

Лечение методом ГБО значительно увеличивало мощность НГР (возросли SDNN, TP и компоненты - VLF, LF, HF) и усиливало тонус ПС АНС. На ваготонию указывало увеличение HFn, снижение отношения LF/HF, а также увеличение RMSSD и значительное PNN50. Выбранный протокол ГБО снижает также симпатический (С) тонус, о чём говорит снижение величины LFn, но с нашей точки зрения, менее выражено. Эти данные были описаны ранее нами и другими авторами [12, 13, 15].

Проведенное исследование выявило различную реакцию на лечение методом ГБО у пациентов в зависимости от клинической формы ИБС. Наиболее адекватная реакция на выбранный протокол ГБО отмечена у пациентов первой и третьей групп, что выражалось в значительном повышении общего уровня НГР, нормализацией баланса АНС с тенденцией к ваготонии. Подобная реакция в этих двух группах связана, на наш взгляд, с изначально более высоким у входящих в них пациентов резервом НГР.

Для пациентов с ОИМ это объяснимо началом курса ГБО на этапе стационарной реабилитации на фоне адекватной медикаментозной терапии и строгого режима бытовых нагрузок и питания.

Наиболее низкий исходный уровень НГР отмечен у пациентов четвертой и, особенно, второй группы, что вполне объяснимо, так как это наиболее тяжелый контингент больных. В этих группах под влиянием ГБО достоверно увеличивалась мощность НГР. Несмотря на то, что общая тенденция к ваготонии в динамике баланса АНС сходна с таковой для первой и третьей групп (снижение LFn, LF/HF и повышение HFn) достоверные изменения не получены. Можно предположить, что двухфазная динамика показателей

ВСР или даже регресс изменений к III в четвертой группе свидетельствует о напряженной компенсаторных механизмов к гипероксии.

У пациентов пятой и шестой групп ГБО достоверно увеличивала мощность НГР. Однако к концу изопрессии (III) некоторые показатели ВСР регрессировали, и более выражено спектральные в шестой группе.

Усиление тонуса ПС АНС зафиксировано сразу же после повышения давления в барокамере с последующим ослаблением в конце изопрессии, также более выраженном в шестой группе. При одинаковой тяжести ИБС в группе пациентов, перенесших инфаркт, предположительно более низкая толерантность к гипероксии.

Таблица 4

Изменение показателей ВСР под влиянием ГБО у пациентов с ИБС без инфаркта в анамнезе и с постинфарктным кардиосклерозом (M ± SD)

Показатели	Пятая группа, n = 59			Шестая группа, n = 40		
	I	II	III	I	II	III
ЧСС уд/мин	66,8±7,9	60,2±6,6	59,2±6,4	64,0±8,1	58,5±6,2	57,0±6,7
АДс, мм.рт.ст	125,7±15,6	-	122,0±14,3	129,3±24,3	-	124,3±22,2
АДд, мм.рт.ст	78,9±9,8	-	78,0±9,2*	80,6±15,2	-	77,9±13,6
MRR, мс	911±107	1006±107	1025±106	952±125	1039±113	1067±131
SDNN, мс	27,7±10,7	35,0±12,0	39,0±15,2	29,6±11,6	40,2±18,9	38,7±15,8
RMSSD, мс	19,1±9,2	27,8±13,5	33,8±17,1	24,8±20,3	35,9±24,8	36,6±25,6
PNN50, %	2,05±4,25	7,80±11,67	11,64±15,69	5,82±11,55	13,41±17,09	13,52±17,00
HRVTi	7,18±2,52	8,87±2,73	9,27±3,33	7,30±2,77	8,93±3,57	8,87±3,34
TP, мс <sup>2</sup>	845±698	1330±989	1679±1281	927±675	1845±1593	1631±1165
VLF, мс <sup>2</sup>	448±429	609±407	704±555	429±349	890±1054	714±628
LF, мс <sup>2</sup>	230±269	358±401	482±477	222±238	404±441	353±275
LFn, %	56,3±19,9	48,2±18,5	49,0±17,2	56,5±21,4	49,9±18,7	50,0±18,2*
HF, мс <sup>2</sup>	167±192	362±372	493±509	265±394	550±662	563±768
HFn, %	43,6±19,9	51,7±18,5	50,9±17,2	43,4±21,4	50,0±18,7	49,9±18,2*
LF/HF	2,07±2,07	1,23±0,96	1,22±0,82	2,09±2,07	1,37±1,26	1,31±1,09

\* - изменения недостоверны

Изложенные результаты согласуются с имеющимся опытом лечения больных с ИБС методом ГБО [5, 12, 14, 16]. Общеизвестно снижение общей мощности НГР и тонуса парасимпатического (ПС) отдела АНС у больных ИБС [11, 17]. У пациентов со всеми клиническими формами ИБС и особенно с ОИМ имеется снижение тканевого уровня кислорода, которое наиболее эффективно устранимо дополнением медикаментозного лечения методом ГБО [6, 7, 16]. Однако эффективность протокола ГБО у больных различной тяжести и нозологии может быть различна [8, 15], а у больных с ИБС при снижении сократительной способности левого желудочка может привести даже к острой сердечной недостаточности [18].

Таким образом, проводя лечение методом ГБО пациентам с ИБС, возможно не только скорректировать тканевую гипоксию, но и баланс АНС [14], определение которого методом ВСР может давать интегральную оценку индивидуальной адекватности сеанса ГБО, что отражено в литературе очень мало [8, 12,

15]. При мониторинговании сеанса ГБО временные показатели и абсолютные значения спектральных показателей хорошо отражают общую тяжесть состояния пациента, но показатели LFn, HFn и LF/HF более пригодны для наблюдения за динамикой состояния в течение сеанса [12, 15].

## ВЫВОДЫ

1. Спектральные показатели LFn, HFn и LF/HF, на основании которых оценивался симпатовагальный баланс, возможно, адекватнее отражают реакцию на протокол ГБО, чем другие показатели ВСР, и их можно использовать в оценке ее влияния на НГР и состояние АНС у пациентов с ИБС.
2. У пациентов с различными клиническими формами ИБС лечение выбранным протоколом ГБО (1,4 ата, 60 мин) увеличивает общую мощность НГР и сдвигает баланс АНС в сторону парасимпатикотонии.
3. Выбранный протокол (1,4 ата, изопрес-

- сія 30 мин, общее время 60 мин) ГБО эффективен и безопасен у пациентов со СС 1-2 ФК и ОИМ на этапе стационарной реабилитации.
4. Во время лечения данным протоколом ГБО у пациентов с НС и СС 3-4 ФК у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении с пациентами без ОИМ в анамнезе толерантность к гипероксии ниже, а отмеченный регресс в изменениях показателей ВСП к концу сеанса, возможно, отражает начало токсического действия гипероксии.
  5. Наименьшая толерантность к выбранному протоколу ГБО вследствие изначально-

но более выраженного нарушения НГР выявлена у пациентов с СС 3-4 и НС, и они нуждаются в индивидуализации сеанса ГБО путём оценки динамики показателей ВСП в течение сеанса.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо продолжить изучение влияния различных протоколов ГБО у пациентов с различными клиническими формами ИБС. Необходимо изучить влияние выбранного протокола ГБО у пациентов с различной степенью тяжести сердечной недостаточности. Важным является дальнейшая разработка индивидуализации протокола ГБО по данным изменения показателей ВСП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. E. Deanfield, Valentin Fuster, Mathieu Ghadanfar et al. // Укр. кардіол. журнал. 2002. № 1. С.106-110.
2. Escobar E. // J Hum Hypertens. 2002. Mar. № 16. Suppl. 1. P. 61-63.
3. Белов Ю.В., Вараксин В.А. // РМЖ. 2000. № 10. С. 469-472.
4. Базилевская М.Г., Куртасов А.А., Королев А.В. и др. Оценка лечебных возможностей гипербарической оксигенации у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей. / В кн.: По пути реформ и преобразований. - Ростов-на-Дону. 1997. С.37-38.
5. Серяков В.В., Феофанова И.Д. // Анестезиол. и реаниматол. 1997. № 2. С. 31-33.
6. Y. Stavitsky, A.H. Shandling, M.H. Ellestad, et al. // Cardiology. 1998. № 90. P. 131-136.
7. Swift P.C., Turner J.H., Oхer H.F., et al. // Am Heart J. 1992. № 124(5). P. 1151-1158.
8. Воробьев К.П. // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. 2000. №3. С. 65-74
9. Nolan J., Batin Ph.D., Andrews R. et al. // Circulation. № 98(15). P. 1510-1516.
10. 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. № 93. P.1043-1065.
11. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: «Основа». 2000. 87 с.
12. Степанов А.В. // Международный медицинский журнал. 2002. № 3. С.18-22.
13. Lund V, Kentala E, Scheinin H, et al. // Acta Physiol Scand. 2000 Sep; № 170(1). P. 39-44.
14. Серяков В.В., Сидоренко Б.А., Ефуни С.Н. // Кардиология. 1992. № 1. Т 32. С. 50-53.
15. Воробйов К.П. // Одеський медичний журнал. 2002. № 1(69). С. 71-75.
16. Жданов Г.Г., Соколов И.М. // Анестезиол. реаниматол. 2001. Май Июнь № 3. С. 51-53.
17. Burger A.J., Kamallesh M. // Am J Cardiol. 1999. № 83(4). P. 596-598, A8
18. Weaver LK, Churchill S. // Chest. 2001 Oct. № 120(4). P. 1407-1409.

## ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ВПЛИВОМ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОБОБИ СЕРЦЯ

*А.В. Степанов*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Центральна клінічна лікарня № 5*

### РЕЗЮМЕ

Представлено результати дослідження змін тимчасових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму (ВСП) під час сеансів гіпербаричної оксигенації (ГБО) у пацієнтів з різними клінічними формами ІХС. Протокол ГБО для всіх груп: заміщення 5 хв; компресія 15 хв до 1,4 ата; ізопресія 30 хв; декомпресія 10 хв. Відзначено збільшення загальної потужності нейрогуморальної регуляції під впливом ГБО і підвищення тонузу парасимпатичного і зниження тонузу симпатичного відділу автономної нервової системи. Зроблено припущення, що в порівнянні з тимчасовими, спектральні показники LF(LFn), HF(HFn) і співвідношення LF/HF, більш тонко відбивають зміни балансу автономної нервової системи і стан адаптації до гіпероксії під час ГБО. На підставі динаміки показників ВСП виявлено, що в пацієнтів з інфарктом в анамнезі толерантність до гіпероксії нижче. Обраний протокол ГБО ефективний і безпечний у пацієнтів зі стабільною стенокардією 1-2 ФК і гострим інфарктом міокарда на етапі стаціонарної реабілітації (27±9 день від початку захворювання). Найменша толерантність до обраного протоколу ГБО виявлена в пацієнтів зі стабільною стенокардією 3-4 ФК і нестабільною стенокардією, і вони мають потребу в індивідуалізації протоколу шляхом оцінки динаміки показників ВСП протягом сеансу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпербарична оксигенація, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, стенокардія, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система



## CHANGES OF HEART RATE VARIABILITY IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DURING SESSION OF HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY

A.V. Stepanov

V.N. Karazin Kharkiv National University, Central Clinical Hospital № 5

### SUMMARY

The results of the study of heart rate variability during sessions of hyperbaric oxygenation therapy (HBOT) in the patients with angina pectoris and acute myocardial infarction (AMI) demonstrated in the article. Protocol HBOT are: 1,4 ata, 60 min. We observed significant increase under HBOT the total power, parasympathetic activity and decrease the sympathetic activity. We hypothesized that LF(LFn), HF(HFn), LF/HF ratio useful to control balance of the autonomic nervous system under influence of the HBOT. Selected protocol was safe and effective for patient with stable angina I-II functional class NYHA and AMI (HBOT started on 27±9 day after AMI occur). The least tolerance to the chosen protocol HBOT is revealed at the patients with stable angina III-IV functional class NYHA and unstable angina, and they require an individualization of the protocol according of dynamics of HRV during a session. The patients with the history of AMI had the lower tolerance to hyperoxia.

**KEY WORDS:** hyperbaric oxygenation therapy, angina pectoris, acute myocardial infarction, heart rate variability, autonomic nervous system

УДК 575.113.1:616.692

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ ПО ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ

Т.Н. Сулима, Н.В. Багацкая

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Харьков

### РЕЗЮМЕ

На основании медико-генетического обследования 260 мальчиков-подростков с задержкой полового развития (ЗПР) и 90 здоровых сверстников выделены дерматоглифические маркеры, позволяющие еще на доклиническом этапе прогнозировать развитие болезни. Представлен алгоритм выявления лиц с повышенным «риском» появления задержки полового развития.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** задержка полового развития, дерматоглифические маркеры, дискриминантный анализ

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в прогнозировании заболеваний мультифакториальной природы у человека широко используются такие достаточно известные генетические маркеры, как антигены системы HLA, ABO, MN, P, Rh. Использование же дерматоглифики в качестве объективных критериев прогнозирования заболеваний полигенной природы и, в частности, задержки полового развития (ЗПР) у мальчиков-подростков, имеет некоторые особенности [1]. Это обусловлено тем, что эффективность применения дерматоглифического метода в медико-генетической диагностике во многом зависит от информативности выявленных «маркеров» заболевания. Маркеры наследственной предрасположенности (МНП) представляют собой особый паттерн, состоящий из ряда качественных и количественных дерматоглифических признаков, выделенных при проведении генетического обследования мальчиков-

подростков с ЗПР. Для того чтобы паттерн был признан маркером наследственной предрасположенности к изучаемому заболеванию, необходимо строгое математическое обоснование его принадлежности конкретному больному, который является носителем данного маркера.

Это явилось основанием для проведения данного исследования, целью которого было выделение дерматоглифических маркеров предрасположенности к ЗПР у мальчиков и построение алгоритма их использования в прогнозировании формирования данного заболевания у подростков.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование дерматоглифических показателей проведено у 260 мальчиков-подростков 14-17 лет с задержкой полового развития (ЗПР) (I-я группа) и 90 сверстников с нормальным физическим и половым развитием, I и II групп здоровья (II-я группа), украинцев и русских, обследованных в лабо-

ратории медицинской генетики ИОЗДП АМНУ на протяжении 1995 – 2000 годов. Расшифровка дерматоглифических отпечатков проводилась по методике, предложенной Н. Cummins, Ch. Midlo [2] с учетом унифицированной Лондонской классификации по дерматоглифике [3]. Для анализа использовались 28 количественных (расстояния между пальцевыми и осевыми трирадиусами, углы, гребневой счет на ладонях и пальцах) и 8 качественных (узоры на ладонях, окончания главных ладонных линий) показателей дерматоглифики.

Разделение подростков обеих групп на классы «носителей МНП» и «не носителей МНП» было проведено при помощи дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ позволяет проводить линейное преобразование многомерного пространства исходных признаков, проверку гипотезы об объединении носителей этих признаков в кластеры, выделение наиболее информативных признаков с последующим извлечением алгоритма апостериорной классификации объектов – носителей признаков [4].

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета программ STATGRAPHICS (Manugistic Inc. США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении настоящего исследования мы исходили из того, что для формирования ЗПР у мальчиков необходимо как наличие наследственной предрасположенности, так и факторов внешней среды. Известно, что негативные средовые факторы, к которым относятся сложные социально-экономические условия и неполноценное питание, токсические вещества и болезнетворные микробы, психогенные и другие физические и химические воздействия, мо-

гут являться теми факторами риска, которые способствуют проявлению наследственной предрасположенности к данной патологии [5].

В качестве рабочей гипотезы мы предположили, что не все больные мальчики-подростки могут иметь МНП к ЗПР. Следует также отметить, что и среди здоровых подростков могут быть носители МНП, однако заболевание у них в силу ряда причин не сформировалось.

Поэтому, мы заведомо предположили, что не все больные с ЗПР могут иметь маркеры наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Справедливо также и то, что среди здоровых испытуемых могут находиться такие подростки, у которых есть МНП, но болезнь в силу ряда причин не получила развития.

На первом этапе работы мы провели исследование, чтобы ответить на вопрос, являются ли отобранные нами дерматоглифические показатели той необходимой и достаточной информацией, которая позволяет утверждать, что подростки с ЗПР и здоровые пробанды принадлежат к различным классам. При проведении дискриминантного анализа дерматоглифических признаков была построена диаграмма рассеяния объектов обеих групп в плоскости дискриминантных функций (рис.). Диаграмма свидетельствует о том, что не все объекты из I-й группы принадлежат первому классу «носителей МНП», а также, что не все объекты из II-й группы принадлежат ко второму классу, т.е. «не носителей МНП». В результате проведенного анализа объекты, не принадлежащие своему классу, были переведены нами в третий класс.

Оказалось, что в I-й группе 73% мальчиков являются «носителями МНП», а в контрольной группе 50% мальчиков не имеют МНП к ЗПР.

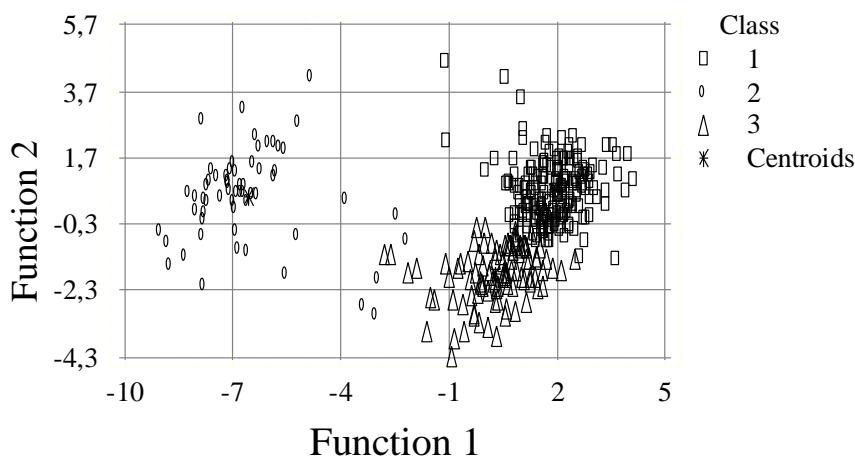


Рис. Рассеяние объектов в плоскости дискриминантных функций

Используя данные дерматоглифического обследования этих подростков, принадлежащих к первому и второму классу, нами

была построена новая модель дискриминации объектов на два класса, параметры которой представлены в таблице 1.

Таблица 1

Статистические характеристики модели классификации объектов на два класса

Дискриминантная функция	Общность	Информативность в %	Каноническая корреляция	Критерий Хи-квадрат	Статистическая значимость (p)
1	12,55	100,0	0,95	626,91	0,0000

Как следует из таблицы 1, дискриминантная функция 1 статистически значимо описывает процесс разделения объектов I-ой и II-ой группы на два класса. В рамках этой модели правильно классифицированы 99,21% объектов.

Анализ стандартизованных коэффициентов этой дискриминантной функции показал, что из 36 первоначально взятых дермато-

глифических признаков, только 23 вносят существенный вклад в дискриминацию объектов т.е. имеют статистически значимые значения ( $p < 0,05-0,001$ ). Именно эти признаки были отобраны как компоненты паттерна МНП к ЗПР. Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции представлены в таблице 2.

Таблица 2

Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функций

Дерматоглифические показатели	Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции
Окончание главных ладонных линий в полях на левой руке:	
А в 3 поле	-0,74
А в 4 поле	0,83
В в 5' поле	0,11
на правой руке:	
А в 4 поле	-0,11
Расстояния (мм) на левой руке:	
ad	-0,15
ct	-0,79
bt	-1,08
dt	-0,93
at	1,37
Расстояния (мм) на правой руке:	
ad	0,27
ct	0,91
bt	0,42
at	-1,65
Углы на левой руке:	
atd	-0,66
btc	-0,55
ctd	0,57
dat	0,54
Углы на правой руке:	
atd	-0,71
dat	0,1
Гребневой счет на ладони левой руки:	
ab	0,52
bc	0,86
a	-0,40
на ладони правой руки:	
cd	0,19

Далее нами был сформулирован алгоритм принятия экспертного решения для прогнозирования риска развития ЗПР. Он основывается на том, что у мальчиков, имеющих МНП, вероятность развития ЗПР превышает 95%.

Математически алгоритм принятия экспертного решения можно представить в следующем виде:

$$f(x) = \max f_j(x) \quad (j=1,2), \text{ где } f_j(x) = C_j^T x_i - w_{0j}$$

$x_i$  – вектор положения испытуемого в пространстве дерматоглифических признаков,

$C_j^T$  – матрица коэффициентов функций классификации ( $j = 2$ ),

$w_{0j}$  – постоянная составляющая j-й функции классификации.

Матрица коэффициентов и постоянных составляющих для вычисления функций классификации представлены в таблице 3.

## Коэффициенты функций классификации

Дерматоглифические показатели		Коэффициенты функций классификации	
		C <sub>1,i</sub>	C <sub>2,i</sub>
X <sub>1</sub>	Окончание главных ладонных линий в полях на левой руке: А в 3 поле	49,85	81,69
X <sub>2</sub>	А в 4 поле	4,19	-28,89
X <sub>3</sub>	В в 5 <sup>о</sup> поле	-2,89	-4,89
X <sub>4</sub>	на правой руке: А в 4 поле	17,78	20,82
X <sub>5</sub>	Расстояния (мм) на левой руке: ad	1,76	2,07
X <sub>6</sub>	ct	0,49	0,80
X <sub>7</sub>	bt	5,90	6,92
X <sub>8</sub>	dt	-2,37	-1,54
X <sub>9</sub>	at	-0,66	-2,05
X <sub>10</sub>	Расстояния (мм) на правой руке: ad	-5,07	-5,52
X <sub>11</sub>	ct	-0,15	-0,71
X <sub>12</sub>	bt	-2,06	-2,42
X <sub>13</sub>	at	4,21	5,88
X <sub>14</sub>	Углы на левой руке: atd	7,09	7,98
X <sub>15</sub>	btc	1,12	2,03
X <sub>16</sub>	ctd	-0,65	-1,73
X <sub>17</sub>	dat	4,27	3,55
X <sub>18</sub>	Углы на правой руке: atd	-1,27	-2,16
X <sub>19</sub>	dat	4,42	5,39
X <sub>20</sub>	Гребневой счет на ладони левой руки: ab	1,08	0,98
X <sub>21</sub>	bc	-1,91	-2,74
X <sub>22</sub>	a	4,61	5,63
X <sub>23</sub>	на ладони правой руки: cd	-0,91	-1,11
w <sub>0i</sub>	Постоянные составляющие	-522,68	-622,51

Следующим этапом является вычисление двух функций классификации по следующим формулам:

$$f_1 = C_{1,1} x_1 + C_{1,2} x_2 + C_{1,3} x_3 + \dots + C_{1,23} x_{23} + w_{01}$$

$$f_2 = C_{2,1} x_1 + C_{2,2} x_2 + C_{2,3} x_3 + \dots + C_{2,23} x_{23} + w_{02}$$

Для практического использования вышеописанного алгоритма прогнозирования задержки полового развития необходимо провести дерматоглифическое обследование пробанда как минимум по двадцати трем вышеперечисленным дерматоглифическим признакам. Далее необходимо вычислить две функции классификации  $f_1$  и  $f_2$  по приведенным формулам.

Если  $f_1$  больше  $f_2$  ( $f_1 > f_2$ ), то вероятность формирования развития ЗПР у пробанда достаточно велика. Если  $f_1$  меньше  $f_2$  ( $f_1 < f_2$ ), то вероятность развития ЗПР снижается.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багацкая Н.В. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Київ. 2000. Вип. 2(28). С. 37-41.
2. Cummins H., Midlo Ch. Finger prints palms and soles: An introduction to dermatoglyphics. - New York. 1961. 236 p.
3. Loesch D. // Folia Morph. 1969. Vol. 28. № 1. P. 97.

## ВЫВОДЫ

Следовательно, использование дерматоглифических маркеров повышает надежность прогнозирования ЗПР у мальчиков, особенно если в родословной имеются указания на отягощенный семейный анамнез (наличие ЗПР у родственников 1-3 степени родства, особенно отцов). Предложенный алгоритм оценки позволяет выявлять лиц повышенного «риска» к данному заболеванию еще на доклиническом этапе, что способствует проведению своевременных профилактических мероприятий у этих лиц.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении состоит в широком использовании предложенного алгоритма прогнозирования ЗПР с использованием дерматоглифических маркеров, что позволит формировать группы повышенного риска развития данного заболевания.

4. Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. - С.-Птб. 1997. 231 с.
5. Задержка полового развития мальчиков / Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П., и др. - М.: Знание. 2000.112 с.

## **ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ХЛОПЦІВ ПО ДЕРМАТОГЛІФІЧНИМ МАРКЕРАМ**

*Т.М. Суліма, Н.В. Багацька*

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, Харків

---

### **РЕЗЮМЕ**

На основі медико-генетичного обстеження 260 хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку (ЗСР) і 90 здорових однолітків визначені дерматогліфічні маркери, які дозволяють ще на доклінічному етапі прогнозувати розвиток захворювання. Надано алгоритм виявлення осіб з підвищеним ризиком появи затримки статевого розвитку.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** затримка статевого розвитку, дерматогліфічні маркери, дискримінантний аналіз

## **PREDICTION OF SEXUAL DEVELOPMENT DELAY BY DERMATOGLYPHIC MARKERS IN BOYS**

*T.N. Sulima, N.V. Bagatskaya*

Institute of Children and Adolescents Health Care of the AMS of Ukraine, Kharkiv

---

### **SUMMARY**

Dermatoglyphic markers, which permit to predict illness development at pre-clinical stage, have been revealed on the basis of medicogenetic examination of 260 adolescent boys with sexual development delay (SDD) and 90 healthy boys. The algorithm for detection of persons with high risk of sexual development delay occurrence has been given.

**KEY WORDS:** sexual development delay, dermatoglyphic markers, discriminant analysis

УДК: 616.12 – 008.46: 616.124.2] – 037

## **КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ МАНИФЕСТИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

*Е.В. Устименко*

Інститут кардіології імені акад. Н.Д. Стражеско АМН України, Київ

---

### **РЕЗЮМЕ**

Целью работы явилось изучение зависимости выживаемости пациентов с клинически манифестированной сниженной ( $\leq 40\%$ ) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ от некоторых исходных клинических показателей и спектра эхокардиографических параметров. База данных сформирована на основании обследования 225 пациентов с наличием клинических признаков ХСН с величиной ФВ ЛЖ менее 40%. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) наблюдалась у 120 больных, а ХСН на фоне ИБС – у 105 пациентов (в сочетании с артериальной гипертензией - в 75 случаях). Постоянная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 87 обследованных. Анализ выживаемости проводился при помощи программного продукта «STATISTICA for Windows. Release 5.1» (раздел Survival Analysis по методу Kaplan-Meier. Для оценки риска смерти по выборке использовался метод таблиц жизни. Выживаемость пациентов с клинически манифестированной ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ  $\leq 40\%$ ) в течение 1-го, 3-х и 5-ти лет составляет соответственно 86%, 55% и 33%. Кумулятивная выживаемость в течение 10 лет больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ обнаруживает зависимость от исходных величин КДИ, ФВ ЛЖ, КДО, КСО, отношения масса миокарда/КДО, относительной толщины стенки ЛЖ, величины систолического АД и ФК пациента и не зависит от ее происхождения (ИБС или ДКМП), величины передне-заднего размера левого предсердия, ударного и сердечного индексов, индекса массы миокарда ЛЖ и наличия постоянной формы фибрилляции предсердий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка, выживаемость, прогноз

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение предикторов выживаемости больных с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) привлекает в последнее время все большее внимание исследователей [1, 2, 3]. Такой интерес определяется, с одной стороны, необходимостью дальнейшей разработки мер направленного воздействия на конкретные звенья прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), с другой же – необходимостью совершенствования критериев индивидуально-прогнозирования таких пациентов с целью их своевременного отбора для современных хирургических методов лечения ХСН.

В имеющейся на сегодня соответствующей литературе в отдельности представлены данные о прогностической значимости клинических показателей [4, 5] и гемодинамических предикторов выживаемости [6, 7] больных с ХСН.

Исходя из вышеизложенного, **целью** работы явилось изучение зависимости выживания пациентов с клинически манифестированной сниженной ( $\leq 40\%$ ) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ от некоторых исходных клинических показателей и спектра эхокардиографических параметров, отражающих состояние его насосной, систолической функции и выраженность ремоделирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База данных сформирована на основании обследования 225 пациентов с наличием клинических признаков ХСН в возрасте от 20 до 75 лет (в среднем –  $52,15 \pm 0,59$ ), находившихся на лечении в отделе сердечной недостаточности Института кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины за период с 1991 по 2000 гг. Диагноз ХСН устанавливался по клиническим критериям Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, а функциональный класс – по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца. По данным стандартного эхокардиографического исследования у всех пациентов величина ФВ ЛЖ была менее 40%. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) наблюдалась у 120 больных, а ХСН на фоне ИБС – у 105 пациентов (в сочетании с артериальной гипертензией – в 75 случаях). Перенесенный инфаркт миокарда – у 35 человек. Постоянная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 87 обследованных (39%), у 138 пациентов сохранялся синусовый ритм. У 121 человека диагностирована IIА стадия ХСН, у 104 – IIБ стадия. В исследование не включали пациентов с ХСН III стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, IV ФК стенокардии (по

классификации Канадской ассоциации кардиологов), нестабильной стенокардией, вторичными артериальными гипертензиями, заболеваниями почек с нарушением их азотовыделительной функции, клапанными пороками и воспалительными поражениями сердца, эндокринными заболеваниями (гипер- и гипотиреоз, сахарный диабет). При помощи стандартной эхокардиографии измеряли и определяли (Е.С. Рей, к.м.н. В.Н. Чубучный, к.м.н. Е.В. Дмитриченко) следующие параметры: переднее-задний размер левого предсердия по его короткой оси (ЛП), КДР, КСР, конечно- систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, толщина стенки ЛЖ (ТСт) ЛЖ в диастолу, фракция выброса (ФВ). Рассчитывали относительную толщину стенки миокарда (ОТС) (соотношение суммы толщин МЖП и ТСт к КДР) и отношение массы миокарда к КДО (Мм/КДО). Вычисляли также приведенные к площади поверхности тела следующие величины: индекс массы миокарда (ИМм), ударный индекс (УИ), индекс КДО (ИКДО), индекс КСО (ИКСО). Для ретроспективной оценки выживаемости в течение 10-ти лет состояние больных определяли путем стандартного анкетирования при повторных госпитализациях, по почте и по телефону. Анализ выживаемости проводился совместно с с.н.с. О.И. Семененко при помощи программного продукта "STATISTICA for Windows. Release 5.1" (раздел Survival Analysis). Для исследования времени выживаемости использовалась оценка по методу Kaplan-Meier [8]. Сравнение выживаемости в группах осуществлялось по F критерию Кокса, логарифмическому ранговому критерию, обобщенному критерию Вилкоксона-Гехана, критерию Кокса-Ментела и обобщенному критерию Вилкоксона-Пето.

С целью изучения зависимости 10-ти летней кумулятивной выживаемости от различных клиничко-инструментальных показателей значения каждого из последних были разделены на три приблизительно одинаковых в количественном отношении группы в пределах от наименьшего до наибольшего значения соответствующего показателя – тертили. Для оценки риска смерти по выборке использовался метод таблиц жизни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения выживаемости больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ с помощью таблиц жизни (рис.1) показал снижение выживаемости уже после первого года наблюдения (86% пациентов).

Далее выживаемость прогрессивно ухудшалась и к концу 3-го года составила 55%, а по истечении 5-ти лет наблюдения выжило 33% обследованных.

Анализ зависимости кумулятивной выживаемости больных с ХСН и СДЛЖ от исходных клинико-инструментальных показателей, разделенных на тертили, представлен в таблице. Из таблицы видно, что 10-ти летний прогноз жизни пациентов зависел от степени дилатации ЛЖ (КСО, КДО, ИКДО) и выраженности эксцентрического ремоделирования (Мм/КДО, ОТС) по данным эхокардиографии. Кумулятивная выживаемость в течение 10-ти лет явилась наиболее низкой при величинах ИКДО > 150 мл/м<sup>2</sup>, КДО >

300 мл, КСО > 220 мл, Мм/КДО > 1,3 г/мл, ОТС < 0,25 см, ФВ ЛЖ < 25%. В то же время, 10-ти летняя выживаемость больных не обнаруживала зависимости от величины ударного и сердечного индексов, индекса массы миокарда ЛЖ, передне-заднего размера левого предсердия и наличия постоянной формы фибрилляции предсердий. Из клинических показателей взаимосвязь с выживаемостью обследованных больных обнаружили уровень систолического АД (наиболее низкая – при АДс < 100 мм рт. ст.) и исходный ФК пациента (более низкая – при ФК по NYHA III – IV).

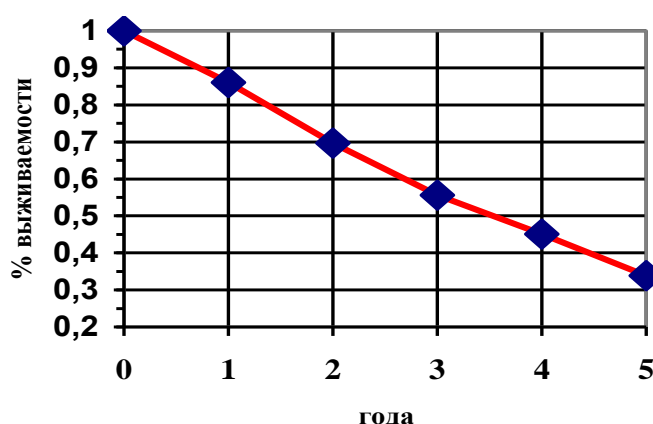


Рис. 1. Распределение времени выживаемости больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ

При изучении зависимости выживаемости пациентов с ХСН от нозологической причины последней (ИБС или ДКМП) в группе с СДЛЖ с использованием метода Kaplan-Meier не выявлено достоверной разницы в выживаемости (табл. и рис. 2). Таким обра-

зом, при снижении ФВ ЛЖ менее 40% этиология ХСН не является определяющим фактором, влияющим на прогноз жизни пациентов, что совпадает с данными других авторов [1, 9].

Таблица  
Значимость клинико-функциональных показателей у больных с СДЛЖ (ФВ ≤ 40%)

Показатель	Характеристики показателей			Вероятность расхождения кривых выживаемости (p)	Значение показателя, ассоциированное с наиболее низкой выживаемостью
	≤	Средний	>		
Индекс КСО (мл/м <sup>2</sup> )	≤ 70	70-120	> 120	0,09	—
Индекс КДО (мл/м <sup>2</sup> )	≤ 100	100-150	> 150	0,003	> 150
Ударный индекс (мл/м <sup>2</sup> )	≤ 40	40-55	> 55	0,1	—
КСО (мл)	≤ 150	150-220	> 220	0,02	> 220
Левое предсердие(см)	≤ 4,0	4,0-5,0	> 5,0	0,29	—
КДО (мл)	≤ 220	220-300	> 300	0,005	> 300
Индекс массы миокарда (г/м <sup>2</sup> )	≤ 140	140-220	> 220	0,8	—
Мм/КДО (г/мл)	≤ 1,3	1,3-1,8	> 1,8	0,046	≤ 1,3
ОТС (см)	≤ 0,25	0,25-0,3	> 0,3	0,00001	≤ 0,25
ФВ (%)	≤ 25%	25-30	30-40	0,026	≤ 25
Пост. форма ФП	есть	нет	—	0,2	—
АД сист. (мм рт. ст.)	≤ 100	100-140	> 140	0,001	≤ 100
ФК СН при поступлении	II	III, IV	—	0,001	III, IV
ФК СН при выписке	I, II	III, IV	—	0,004	III, IV
Этиология ХСН	ДКМП	ИБС	—	0,3	—

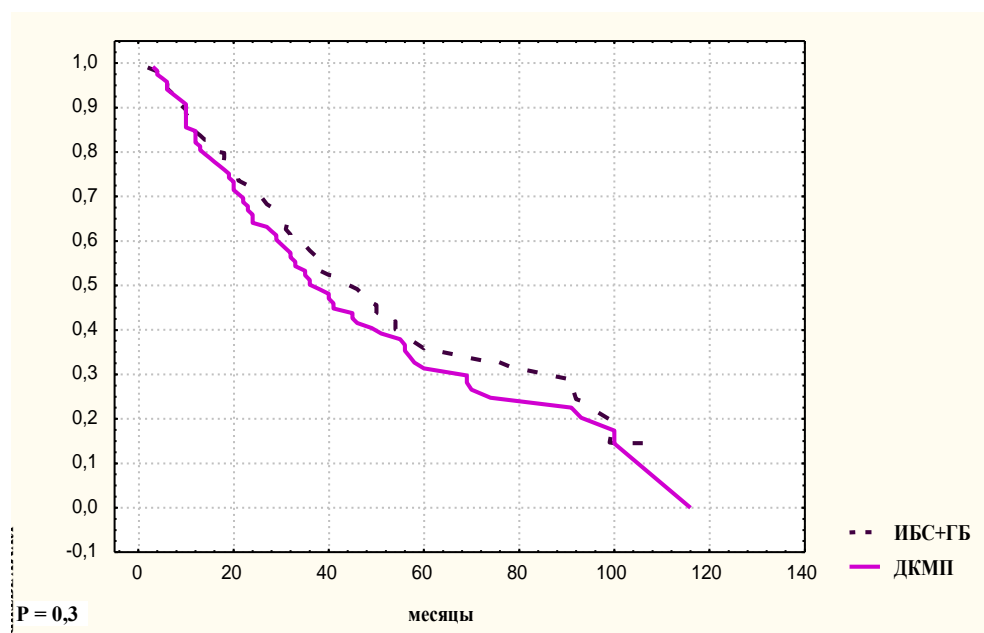


Рис. 2. Кумулятивные кривые выживаемости больных с ХСН и СДЛЖ в течение 10-ти лет в зависимости от нозологической причины

При изучении зависимости выживаемости пациентов с ХСН от нозологической причины последней (ИБС или ДКМП) в группе с СДЛЖ с использованием метода Kaplan-Meier не выявлено достоверной разницы в выживаемости (табл. и рис. 2). Таким образом, при снижении ФВ ЛЖ менее 40% этиология ХСН не является определяющим фактором, влияющим на прогноз жизни пациентов, что совпадает с данными других авторов [1, 9].

## ВЫВОДЫ

1. Выживаемость пациентов с клинически манифестированной ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ  $\leq$  40%) в течение 1-го, 3-х и 5-ти лет составляет соответственно 86%, 55% и 33%.
2. Кумулятивная выживаемость в течение 10 лет больных с ХСН и систолической

Дисфункцией ЛЖ обнаруживает зависимость от исходных величин КДИ, ФВ ЛЖ, КДО, КСО, отношения масса миокарда/КДО, относительной толщины стенки ЛЖ, величины систолического АД и ФК пациента. Она является наиболее низкой при величинах КДИ  $>150$  мл/м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ  $< 25\%$ , КДО  $> 300$  мл, КСО  $> 220$  мл, ММ/КДО  $\leq 1,3$  г/мл, ОТС  $\leq 0,25$  см, АДс  $< 100$  мм рт. ст. и III-IV ФК по NYHA.

3. Кумулятивная выживаемость больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ в течение 10-ти лет не зависит от ее происхождения (ИБС или ДКМП), величины передне-заднего размера левого предсердия, ударного и сердечного индексов, индекса массы миокарда ЛЖ и наличия постоянной формы фибрилляции предсердий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cowburn P., Cleland J., Coats A., et al. // Europ. Heart. J. 1998. Vol. 19. P. 696 - 710.
2. Cintron G., Johnson G., Francis G., et al. // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 17 - 24.
3. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Кардиология. 1995. № 11. С. 4-12.
4. Carson P., Johnson G., Dunkman B., et al. // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 102 - 110.
5. Baldasseroni S., L. De Biase, Fresco C. // Europ. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1692 - 1698.
6. Wong M., Johnson G., Shabetai R et al. // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 65-70.
7. Saxon LA., Stevenson WG., Midlekauff HR et al. // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72. P. 62-65.
8. Кокс Д.Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. -М.:Финансы и статистика. 1988. С.19-52.
9. Massie B., Conway M. // Circulation. 1987. Vol. 75. Suppl IV. P.75-78.



## КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ З КЛІНІЧНО МАНІФЕСТОВАНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

*О.В. Устименко*

Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска АМН України, Київ

### РЕЗЮМЕ

Метою даного дослідження стало вивчення залежності виживання хворих з клінічно маніфестованою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) від деяких вихідних клінічних та ехокардіографічних показників. В дослідження включено 225 пацієнтів з наявністю клінічних ознак ХСН та величиною фракції викиду (ФВ) менше 40%. Некоронарогенна ХСН (дилятаційна кардіоміопатія - ДКМП) спостерігалася у 120 хворих, а ХСН на ґрунті ІХС – у 105 пацієнтів. Постійна форма фібриляції передсердь мала місце у 87 випадках. Аналіз виживання проводився за допомогою програмного продукту "STATISTICA for Windows. Release 5.1" (розділ Survival Analysis). Для дослідження часу виживання використовувалася оцінка за методом Kaplan-Meier. Для оцінки ризику смерті по вибірці використовувався метод таблиць життя. Виживання хворих з клінічно маніфестованою ХСН та СД ЛШ протягом 1-го, 3-го та 5-го років складає відповідно 86%, 55% та 33%. Кумулятивне виживання протягом 10-ти років хворих з ХСН та СДЛШ виявляє залежності від вихідних величин індекса КДО, ФВ ЛШ, КДО, КСО, відношення маси міокарда до КДО, відносної товщини стінки ЛШ, величини систолічного АТ та ФК пацієнта за NYHA і не залежить від походження ХСН (ІХС або ДКМП), величини розміру лівого передсердя, ударного індексу, наявності постійної форми фібриляції передсердь та індексу маси міокарда.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, виживання, прогноз

## CLINICAL AND INSTRUMENTAL PREDICTORS OF SURVIVAL IN PATIENTS WITH CLINICALLY MANIFESTED LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

*H.V. Ustimenko*

M.D.Strazhesko Institute of Cardiology of Ukraine's AMS, Kyiv

### SUMMARY

The aim of the present study was to investigate the dependence of survival from clinical and echocardiographic predictors in patients with clinically manifested chronic heart failure (CHF) with left ventricular (LV) systolic dysfunction. The database represents 225 clinically manifested CHF patients with impaired ejection fraction ( $EF \leq 40\%$ ) LV systolic function. NYHA status II-IV; ischemic or/and hypertensive - 105 patients, non - ischemic - 120 patients. Chronic atrial fibrillation had 87 patients. Definition of survival was performed using Kaplan-Meier method and the method of life tables. All the calculations were made using the «STATISTICA for Windows. Release 5.1». During 1, 3 and 5th years survived accordingly 86%, 55% and 33% patients. Cumulative survival in patients with clinically manifested CHF with left ventricular systolic dysfunction during 10 years reflects dependence from end-diastolic index, EF, end-systolic volume, relative wall thickness, end-diastolic volume (EDV), myocardial mass to EDV ratio, systolic blood pressure and NYHA class of CHF and doesn't reflect dependence from the aetiology of CHF, left atria dimension, LV stroke index, LV mass index and presence of chronic atrial fibrillation.

**KEY WORDS:** chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction, survival, prognosis

УДК: 616.36-002.2-003.826-071/.072.7

## РОЛЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

*А.Ю. Филиппова*

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

### РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы различные методы диагностики неалкогольного стеатогепатиту. Клинико-биохимические исследования в диагностике стеатоза должны нести вспомогательную роль, дополняя данные ультразвукового исследования, эхоконтрольной пункционной биопсии печени, морфологических исследований ткани печени. Ультразвуковое исследование органов брюшной поло-

сти, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени, может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза. Прогноз неалкогольного стеатогепатиту зависит от выраженности гистологических изменений. Диагностика неалкогольного стеатогепатиту должна основываться на совокупности нескольких признаков: гистологической характеристике (при невозможности проведения биопсии печени – ультразвуковое исследование органов брюшной полости), отсутствии злоупотребления алкоголем, данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неалкогольный стеатогепатит, диагностика

Печень – главный орган метаболизма в организме человека, выполняющий более 70 функций и одну из основных — барьерную. Это обуславливает высокую чувствительность гепатоцитов к повреждающему действию различных токсинов, медикаментов, алкоголя, вирусов [1,2,3,5].

В настоящий момент установлено, что существует значительная часть больных с клинико-лабораторными проявлениями хронического диффузного поражения печени без наличия маркеров вирусной инфекции и генетических аномалий (болезнь Коновалова – Вильсона, идиопатический гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина), у которых этанол не может быть признан этиологическим фактором.

В связи с этим фактом стало возможным очертить самостоятельную нозологическую форму хронических поражений печени, не связанную с употреблением этанола и названную неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Впервые этот термин ввели в медицинскую лексику Ludwig и соавт. в 1980 г. Термином НАСГ принято называть хроническое поражение печени, которое именно по морфологической картине исследуемых биоптатов в первую очередь практически идентично напоминает алкогольное поражение печени.

Понятие НАСГ этиологически неоднородно. Выделяют случаи первичного и вторичного НАСГ. Первичный НАСГ наиболее часто ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет II тип, гиперлипидемия). Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарон, тетрациклин, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, нестероидные противовоспалительные препараты), синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального обсеменения кишечника [4,7].

Примерно у 42% пациентов не удается выявить факторов риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y

[7].

Последнее представление о патогенезе НАСГ позволяет выделить, как минимум, два этапа его развития:

- I этап – накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах – формирование стеатоза (теория "первого толчка");

- II этап – развитие воспаления – формирование стеатогепатита (теория "второго толчка").

Большая привлекательность выдвижения перекисного окисления липидов (ПОЛ) на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития НАСГ на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений. Альдегиды - продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондальдегид) - способны активировать звездчатые клетки печени Ито в пространстве Диссе, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов [6, 9, 10, 11].

В работе группы Pessayre и соавт. [12] было выдвинуто предположение, что наличия окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ. Однако у многих пациентов стеатоз печени никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза.

Клинические проявления НАСГ неспецифичны и не позволяют диагностировать заболевание.

На сегодняшний день представляет значительные трудности диагностика НАСГ, поскольку требует исключения других заболеваний печени и применения инвазивных методов.

Исследование клинико-биохимических маркеров поражения печени имеет низкую диагностическую значимость, так как их изменения неспецифичны и могут встречаться при различной патологии гепато-билиарной системы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, которое во многих случаях позволяет обнаружить стеатоз, используется в повсе-

дневной практике в диагностике НАСГ наиболее широко. В тоже время, данные, касающиеся сопоставления информативности данного метода и «золотого стандарта» диагностики НАСГ – пункционной биопсии с последующим морфологическим исследованием биоптата весьма противоречивы [3, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение информативности клиничко-инструментальных методов в диагностике НАСГ у пациентов с различных регионов Украины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 112 пациентов с НАСГ, которые находились на стационарном лечении в областной клинической больнице им. Мечникова, г. Днепропетровска и Украинском НИИ гастроэнтерологии с 1999 по 2002 г. Среди 112 пациентов было 59 мужчин и 53 женщины в возрасте от 35 до 67 лет. Во всех клинических случаях НАСГ сочетался с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (таблица).

Таблица

Частота и характер сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов

№	Диагноз	Мужчины	Женщины	Итого
1.	Хронический холецистит	9 (15,3 %)	16 (30,2 %)	25
2.	Желчнокаменная болезнь	6 (10,1 %)	10 (18,8 %)	16
3.	Хронический панкреатит	25 (42,4 %)	18 (34,0 %)	43
4.	Неспецифический язвенный колит	19 (32,2 %)	9 (17,0 %)	28

Верификация НАСГ осуществлялась при помощи биохимического исследования крови (изучался уровень билирубина, АЛТ, АСТ, амилазы, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, В-липопротеидов, триглицеридов, холестерина, общего белка), УЗИ органов брюшной полости, а также отсутствия злоупотребления алкоголем (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки).

В 27 случаях наличие НАСГ было подтверждено при помощи эхоконтрольной пункционной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием полутонких срезов. Сопутствующие гастроэнтерологические заболевания у обследованных пациентов находились в стадии обострения и подтверждались с учетом клиничко-анамнестических данных, общеклинических методов исследований, показателей печеночного комплекса, копроцитограммы, исследования кала на микрофлору, УЗИ органов брюшной полости, фиброколоноскопии с биопсией, гистологическим исследованием биоптата толстой кишки.

Особое внимание уделялось сбору анамнеза для выявления возможных причин НАСГ у обследованных пациентов.

Критерии исключения из исследования: уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина или щелочной фосфатазы, превышающий норму в 3 и более раз, сывороточные маркеры вирусного гепатита, употребление этанола в гепатотоксичных дозах, тяжелые хронические заболевания легких, сердца, почек и других органов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 78 (69,7%) пациентов кроме сопут-

ствующей гастроэнтерологической патологии не удалось обнаружить других причин, которые могли бы обусловить НАСГ. В остальных клинических случаях причинами провоцирующими развитие НАСГ явились: ожирение - 19 (16,9%) пациентов, бесконтрольный прием лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны) - 11 (9,8%) пациентов, сахарный диабет II типа - 4 (3,6%).

Появление основных клинических симптомов НАСГ зависело от выраженности жировой инфильтрации и основной причины ее образования. Проявление болевого синдрома в виде ощущения тяжести в правом подреберье отмечалось у 65,6±11,8%, диспептический синдром в виде тошноты, ощущения горечи во рту, отрыжки, вздутия живота, диареи или запоров - у 87,6±5,9% больных, астеновегетативный синдром в виде слабости, быстрой утомляемости, раздражительности, плохого сна, снижении трудоспособности - у 90,1±6,8%.

При проведении объективного обследования гепатомегалия выявлена у 79 (70,5%) пациентов. Печень увеличена умеренно, консистенция ее плотно-эластичная, поверхность гладкая, край закруглен, умеренная болезненность при пальпации выявлена у 53 (67,0%) из 79 пациентов с гепатомегалией. Ни в одном из клинических случаев не зафиксирована спленомегалия, что в последующем было подтверждено данными УЗИ органов брюшной полости.

Изменения со стороны функциональных проб печени было отмечено у 85 (75,8%) больных, что в основном выражалось в умеренном повышении активности аминотрансфераз АЛТ - 1,2±0,1 ммоль/ч\*л и АСТ - 0,8±

0,05 ммоль/ч\*л, общего билирубина -  $28,4 \pm 2,7$  мкмоль/л, щелочной фосфатазы -  $2,7 \pm 0,16$  мккат/л, холестерина -  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/л, В-липопротеидов -  $5,6 \pm 0,2$  г/л.

УЗИ печени выявило изменения практически во всех клинических случаях: увеличение печени - у 76 (67,8%) пациента, повышение эхогенности, нечеткость контура, неоднородность структуры печени - 109 (97,3%) больных.

В 26 (96,2%) случаях из проведенных 27 исследований эхоконтрольной пункционной биопсии печени с гистологическим исследованием полутонких срезов было достоверно определено наличие жировых капель в гепатоците. Жировые капли, состоящие в основном из триглицеридов, выявлялись в виде вакуолей различного размера в пределах цитоплазмы гепатоцитов. В воспалительном инфильтрате определялись лимфоциты и мононуклеарные клетки. Умеренные фиброзные изменения зафиксированы в 6 (22,2%) случаях, гиалиновые тельца Мэллори выявлены у 4 (14,8%) пациентов.

Проведенный детальный анализ клинико-биохимических показателей, данных УЗИ у пациентов с НАСГ не выявил достоверных отличий характерных только для стеатоза печени. Все выявленные клинические изменения могут быть также отнесены к имеющейся у всех больных патологии желудочно-кишечного и билиарного трактов. Клинико-биохимические исследования в диагностике жирового гепатоза должны по своей сути нести вспомогательную роль, дополняя дан-

ные ультразвукового исследования, эхоконтрольной пункционной биопсии печени, морфологических и морфометрических исследований ткани печени. УЗИ органов брюшной полости, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени, может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.).

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени целесообразность ее проведения все же бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности гистологических изменений; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна.

Таким образом, диагностика НАСГ должна основываться на совокупности нескольких признаков:

- гистологической характеристике (при невозможности проведения биопсии печени – УЗИ органов брюшной полости);
- отсутствии злоупотребления алкоголем (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки);
- данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. // Практикующий врач. 2002. № 1. С. 36-38.
2. Лычев В. Г. Основы клинической гастроэнтерологии. - М.: «Мед. книга»; - Нижний Новгород: «Издательство НГМА». 2000. 184 с.
3. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (перевод с английского). – Москва. 1999. С. 486-497.
4. Brenner D, Waterboer T, Choi SK. // J. Hepatol. 2000. № 32. P. 32–38.
5. Bacon B.R., Farahvash M.J. et al. //Gastroenterology. 1994. № 107. P. 1103–1109.
6. Czaja A.J. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation Liver Transpl. Surg. 1997. № 3. P. 185–186.
7. Paul Angulo, Jill C. Keach et al. // Hepatology.1999. Dec. № 30(6). P. 1356–62.
8. Zobair M. Younossi, Terry Gramlich, Bruce R. Bacon et al.//Hepatology. 1999. Oct. №30(4).P. 847–850.
9. Martin D. Weltman, Geoffrey C. Farrell et al. // Hepatology. 1998. Jan. № 27. P. 1128–1133.
10. Luke F. Hourigan, Graeme A. // Hepatology. 1999. April. № 29(4). P. 1215–1219.
11. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S et al. // Hepatology. 1996. № 23. P. 1464–1467.
12. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. // Hepatology.1997. № 26 (Suppl. 1). P. 13–22.

## РОЛЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ У ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

*О.Ю. Філіпова*

Дніпропетровська державна медична академія, Україна

### РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовано різні методи діагностики неалкогольного стеатогепатиту. Клініко-біохімічні дослідження в діагностиці стеатоза повинні нести допоміжну роль, доповнюючи дані

ультразвукового дослідження, ехоконтрольної пункційної біопсії печінки, морфологічних досліджень тканини печінки. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, при неможливості проведення гістологічного дослідження тканини печінки, може служити єдиним методом, необхідним для розпізнавання стеатоза. Прогноз неалкогольного стеатогепатиту залежить від виразності гістологічних змін. Діагностика неалкогольного стеатогепатиту повинна ґрунтуватися на сукупності декількох ознак: гістологічній характеристиці (при неможливості проведення біопсії печінки – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), відсутності зловживання алкоголем, даних відповідних досліджень, що дозволяють виключити інші хронічні захворювання печінки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неалкогольний стеатогепат, діагностика

## THE ROLE OF CLINIC, LABORATORY AND INSTRUMENTAL METHODS IN DIAGNOSTICS OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

*A.Yu. Filippova*

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

### SUMMARY

Different methods of diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis were analyzed. Clinical and biochemical examinations in diagnostics of steatosis must have supplementary role in addition to ultrasound examinations, echocontrol punctional biopsy of liver, morphological investigations of hepatic tissue. Ultrasound examination of abdominal cavity organs in case of impossibility of morphological investigation of hepatic tissue can be the single method for diagnostics of steatosis. Prediction of non-alcoholic steatohepatitis depends on expressiveness of histological changes. Diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis must be based on combination of several features: histological characteristic, ultrasound examination, absence of alcohol abuse and data of examinations, which let us exclude other chronic hepatic diseases.

**KEY WORDS:** nonalcoholic steatohepatitis, diagnostic

УДК: 616.3:616.379-008.64(048)

## НАРУШЕНИЯ СПЕКТРА МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

*В.Н. Хворостинка, О.В. Лахно*

Харьковский государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Изучалось содержание биоэлементов крови у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени и взаимосвязи между их концентрациями и системой антиоксидантной защиты. Установлено снижение концентрации калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и повышение уровня меди. Показано, что выраженность расстройств биоэлементного обмена зависит от активности патологического процесса и стадии заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, макроэлементы, хронические гепатиты, циррозы печени

Постановка проблемы в общем виде. Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) являются следствием большого количества причин, что определяет полиморфизм клинических проявлений и различную выраженность активности процесса в печеночной ткани. За последние годы изучены их новые патогенетические механизмы [1, 5, 6], в частности установлена роль эндотоксина кишечной флоры, высвобождающегося при разрушении бактерий, а также участие иммунокомпетентных клеток в процессах де-струкции гепатоцитов [2, 7]. Это послужило

основанием для разработки новых методов лечения. Одним из направлений исследований по поиску новых диагностических маркеров ХГ и ЦП может стать изучение у больных с данной патологией биоэлементов крови. Они не только играют важную роль в обеспечении метаболических процессов, характеризуют активность целого ряда ферментов [3, 4], но и определяют состояние системы антиоксидантной защиты и рецепторного аппарата клеток [1, 6]. Кроме того, участие биоэлементов в метаболических процессах зависит также от выполняющих

транспортную функцию плазменных белков [1, 2, 4], обмен которых во многом зависит от состояния печени. Именно поэтому изучение биоэлементного состава сыворотки крови больных может стать недостающим звеном в общей цепи патогенеза ХГ и ЦП, а концентрация некоторых микро- и макроэлементов позволит судить об активности и степени выраженности патологического процесса в печени.

Связь с проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках научной программы Харьковского государственного медицинского университета «Гастроэнтерология». Является фрагментом научно-исследовательской работы на кафедре факультетской терапии ХГМУ, посвященной усовершенствованию диагностики и лечению больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), № госрегистрации 018U002628.

Анализ последних исследований и публикаций. Современная концепция патогенеза ХГ и ЦП позволяет объяснить нарушения метаболических процессов, иммунного гомеостаза, активацию перекисного окисления липидов у больных [1,2,5,6]. Однако роль и место биоэлементных расстройств до сих пор остается неизученной в полной мере. Также полностью неизвестна взаимосвязь между изменениями макро- и микроэлементного состава крови, биохимическими показателями функции печени, иммунной системой и состоянием антиоксидантной защиты организма [2, 3, 4]. Вероятно, поэтому содержащие биоэлементы препараты пока еще широко не используются в лечении таких пациентов.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, в которых проведено изучение биоэлементного состава крови в зависимости от степени выраженности патологических изменений в печени при ХГ и ЦП.

Формирование цели статьи. Целью исследования явилось изучение содержания биоэлементов крови у больных ХГ и ЦП, а также взаимосвязей между их концентрациями и системой антиоксидантной защиты организма, показателями иммунитета и рутинными биохимическими маркерами печеночной патологии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Нами было обследовано 121 больной с ХГ и ЦП, находившийся на лечение в гастроэнтерологическом отделении областной

клинической больницы г. Харькова. Возраст обследованного контингента был от 19 до 65 лет. Для контроля использовали 20 практически здоровых находившихся на обследовании субъектов. Все пациенты ХДЗП были разделены на три группы 1 группа – 35 пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности (ХГУА), 2 группа – 34 пациента с хроническим гепатитом выраженной активности (ХГВА) и 3 группа – 52 пациента субкомпенсированным ЦП.

Диагноз ХГ, ЦП, а также степень активности патологического процесса, клинико-лабораторные синдромы устанавливали на основании жалоб пациента, данных анализа, результатов объективного исследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Биохимическое обследование включало в себя следующие показатели: общий белок и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТП), щелочную фосфатазу (ЩФ) и тимоловую пробу. Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) оценивали по концентрации в сыворотке крови и эритроцитах пациентов малонового диальдегида (МДА), пероксидазы, каталазы, церулоплазмينا. Показатели клеточного иммунитета (В-лимфоциты, Т-лимфоцита и их субпопуляции), определяли с помощью моноклональных антител, а гуморального - посредством изучения концентрации иммуноглобулинов А, G и М по методу Манчини на аппарате «Реагент». Биоэлементный состав крови определяли методом плазменной фотометрии с использованием приборов ПАЖ-1 и «Сатурн», оценивали концентрации калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди. Забор крови для исследования проводили натощак утром, на следующий день после поступления пациента в стационар.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью пакета программ для медико-биологических исследований с применением метода вариационной статистики, корреляционного, дисперсного и дискретно-динамического анализа. Был использован пакет программ, адаптированных для медико-биологических исследований. В работе проведено изучение степени корреляционной зависимости между микро- и макроэлементным составом крови и показателями биохимического, иммунологического исследования, а также состоянием системы ПОЛ и АОСЗ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании больных было установлено, что у большинства из них наблюдался абдоминально-болевой, диспептический и астенический синдромы, у половины пациентов имели место холестатический, энцефалопатический и эндокринный синдромы. При объективном обследовании у большинства больных отмечалось снижение массы тела, гиперемия ладоней, телеангиэктазии, «малиновый» язык, увеличение печени, а иногда и селезенки. У больных ЦП определялись признаки портальной гипертензии.

У всех больных была выявлена различ

ная степень выраженности нарушений функций печени по данным биохимического исследования (табл. 1). Нарушение пигментного обмена характеризовалось достоверным повышением содержания общего и прямого билирубина. Нарушение белкового обмена характеризовалось наличием диспротеинемии, выразившейся достоверным снижением содержания альбуминов и повышением - глобулинов в сыворотке крови. Активность АСТ, АЛТ, а также ГГТП, ЩФ была достоверно повышена у больных при всех вариантах ХДЗП. Наиболее выраженные изменения установлены у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП.

Таблица 1

Состояние белкового, пигментного, ферментного обменов у больных ХДЗП (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА n=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Общий белок (г/л)	68,7±0,2	85,69±2,2*	71,65±1,25**	73,68±3,45***
Альбумины (%)	56,55±0,98	51,15±2,01*	45,85±0,4**	38,83±0,55***
Глобулины (%)				
Альфа 1	7,69±1,14	6,8±0,86	7,75±0,52**	5,75±1,14***
Альфа 2	8,8±1,98	9,64±1,66	11,61±1,78**	11,43±0,63*
Бета	11,09±0,48	12,42±1,18*	13,6±1,02*	17,84±0,24***
Гамма	14,61±0,44	18,45±1,03*	20,76±2,51**	25,69±0,55***
Тимоловая проба (ЕД.)	2,04±0,01	3,42±0,36*	5,6±4,6**	6,8±3,3***
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,76±0,64	17,52±1,86*	23,74±0,43**	34,81±0,6***
Билирубин прямой (мкмоль/л)	4,5±1,13	9,81±1,31*	12,64±0,83**	16,75±0,69***
АСТ (ммоль.ч./л)	0,43±0,02	0,77±0,13*	1,03±0,07*	1,16±0,02*
АЛТ (ммоль.ч./л)	0,38±0,001	0,59±0,11	0,88±0,13*	0,8±0,3*
ГГТП (ммоль.ч./л)	1,75±0,19	3,64±0,21*	4,5±3,7*	6,8±1,17***
ЩФ (ЕД.)	0,65±0,15	2,21±1,72*	2,44±2,74**	2,54±2,2***

\* - достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05)

У больных ХГ и субкомпенсированным ЦП обнаруживалось нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 2). Выявлено достоверное снижение в крови содержания Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, G, а также тенденцию к достоверному повышению содержания Т-хелперов и снижению Т-супрессоров. Наиболее выраженные нарушения иммуно-

логического статуса наблюдались у больных ХГВА, ЦП и умеренные - у больных ХГУА.

При исследовании биоэлементов сыворотки крови у больных ХГУА отмечалось достоверное снижение содержания калия, натрия, магния, цинка, железа, тенденция к снижению кальция и достоверное увеличение меди (табл. 3).

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническими гепатитами и циррозами печени (M± m)

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА N=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Т-лимфоциты (%)	51,55±0,09	38,67±0,23*	35,48±0,88**	30,54±1,72***
В-лимфоциты (%)	24,42±4,70	13,63±0,41*	12,14±3,49**	10,85±0,36***
Т-хелперы (%)	34,75±0,44	36,57±0,66*	45,57±0,78**	49,68±1,53*
Т-супрессоры (%)	16,70±0,18	14,74±1,11*	9,88±0,57**	8,63±2,42*
Иммуноглобулины (г/л)				
А	2,46±0,13	4,71±0,42*	6,08±0,36**	7,48±0,88***
G	14,60±0,09	17,52±0,42*	20,58±1,48**	25,51±1,23***
М	1,22±0,09	2,63±0,71*	3,66±2,17**	4,48±2,14*

\* - достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05).

Таблица 3

**Биоэлементный состав сыворотки крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени (M±m)**

Показатели	Контрольная группа n=20	ХГУА n=35	ХГВА n=34	ЦП n=52
Калий (ммоль/л)	5,55±0,32	4,35±0,27*	3,34±0,26**	2,67±0,23*
Натрий (ммоль/л)	149,3±1,98	139,4±1,6*	133,2±1,21*	129,85±1,13***
Кальций (ммоль/л)	2,79±0,23	1,72±0,21	1,38±0,16*	0,62±0,18***
Магний (ммоль/л)	2,85±0,18	1,73±0,22*	1,34±0,21*	0,85±0,16*
Цинк (мкмоль/л)	27,5±0,32	24,7±0,31*	21,6±0,31**	19,1±3,61***
Железо (мкмоль/л)	20,9±0,27	18,28±0,24*	17,6±0,25*	15,6±0,33***
Медь (мкмоль/л)	13,8±0,68	19,3±0,72*	19,9±0,43*	15,8±0,34***

\* - достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы с контролем, (p< 0,05),

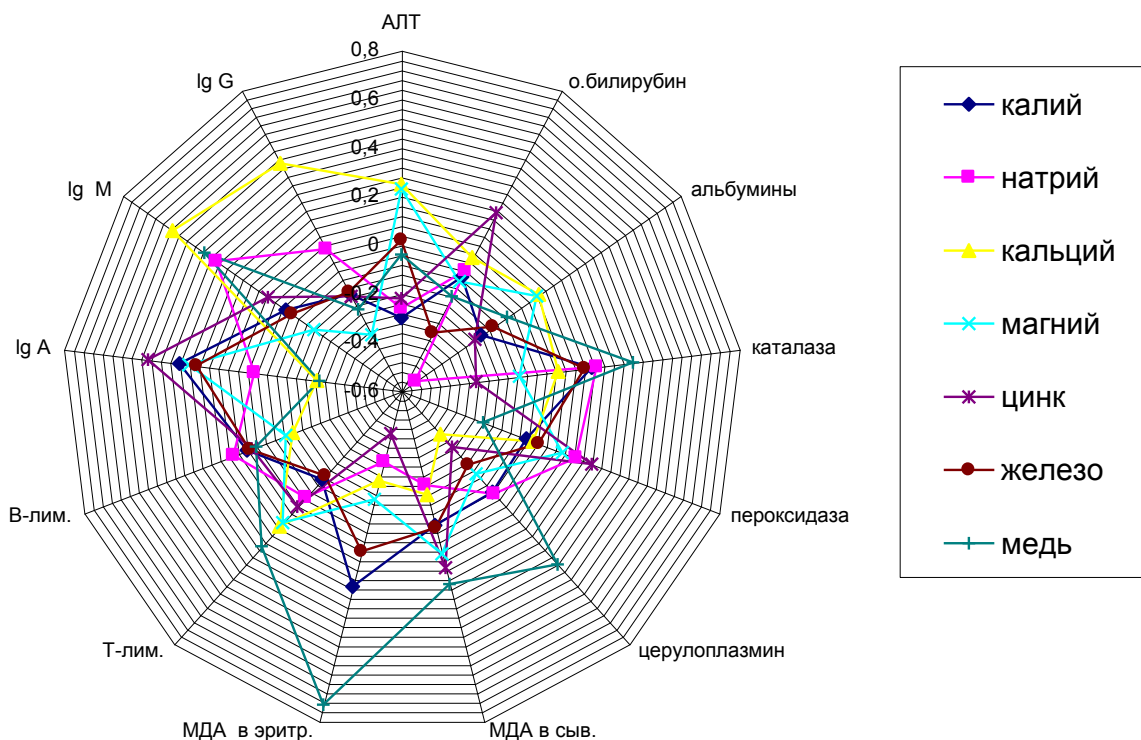
\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГУА и ХГВА, (p< 0,05),

\*\*\* - достоверно между идентичными показателями у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП, (p< 0,05)

Нами были установлены существенные изменения биоэлементного обмена у больных ХГВА. В разгар заболевания достоверно снижались калий и натрий, что обуславливало водно-электролитные нарушения. Данные таблицы 3 демонстрируют достоверное понижение содержания магния, кальций, цинка, железа и повышение концентрации меди в сыворотке крови, что коррелирует с выраженностью патологического процесса в печени и связано с высвобождением микроэлементов из морфологически измененных гепатоцитов. По-видимому, повышение активности процессов ПОЛ в мембранах гепатоцитов играло важную роль в нарушении транспорта биоэлементов.

Наибольшая степень выраженности нарушения биоэлементного обмена наблюдалась у больных субкомпенсированным циррозом печени. Нами обнаружено выраженное снижение содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что при ХГУА имеет место положительная корреляционная зависимость между калием и пероксидазой (r= 0,47), натрием и иммуноглобулином М (r= 0,68), кальцием и пероксидазой (r=0,51), цинком и Т-лимфоцитами (r=0,83), медью и церулоплазмином (r=0,43), медью и В-лимфоцитами (r=0,56), а также отрицательная связь между натрием и каталазой (r=-0,47) (рис. 1).



**Рис. 1.** Корреляционные взаимоотношения микро- и макроэлементов сыворотки крови с биохимическим спектром, активностью ПОЛ и АОС, иммунологической реактивностью у больных ХГВА



При ХГВА виявлено наличие положительной корреляционной связи между кальцием и АЛТ ( $r=0,40$ ), цинком и АЛТ ( $r=0,45$ ), магнием и альбуминами ( $r=0,49$ ), натрием и пероксидазой ( $r=0,43$ ), цинком и МДА в Эритроцитах ( $r=0,44$ ). Показатели железа коррелировали с МДА в эритроцитах ( $r=0,50$ ).

Установлена отрицательная корреляционная связь между кальцием и Т-лимфоцитами ( $r=-0,47$ ), цинком и иммуноглобулином А ( $r=-0,40$ ), калием и иммуноглобулином G ( $r=-0,41$ ), медью и В-лимфоцитами ( $r=-0,51$ ).

У группы больных субкомпенсированным ЦП установлено наличие корреляционная связь между магнием и альбуминами ( $r=$

$0,42$ ), цинком и каталазой ( $r=0,46$ ), магнием и МДА в сыворотке крови ( $r=0,40$ ), цинком и церулоплазмином ( $r=0,45$ ), цинком и МДА в эритроцитах ( $r=0,45$ ), цинком и В-лимфоцитами ( $r=0,48$ ), цинком и иммуноглобулином А ( $r=0,45$ ), цинком и иммуноглобулином G ( $r=0,45$ ), кальцием и иммуноглобулином М ( $r=0,40$ ), натрием и МДА в эритроцитах ( $r=0,41$ ), железом и пероксидазой ( $r=0,49$ ). Показатели натрия обратны зависели от общего билирубина ( $r=-0,51$ ), калия от церулоплазмина ( $r=-0,40$ ), кальция от общего билирубина ( $r=-0,47$ ) и магния от иммуноглобулином М ( $r=-0,40$ ) (рис. 2).

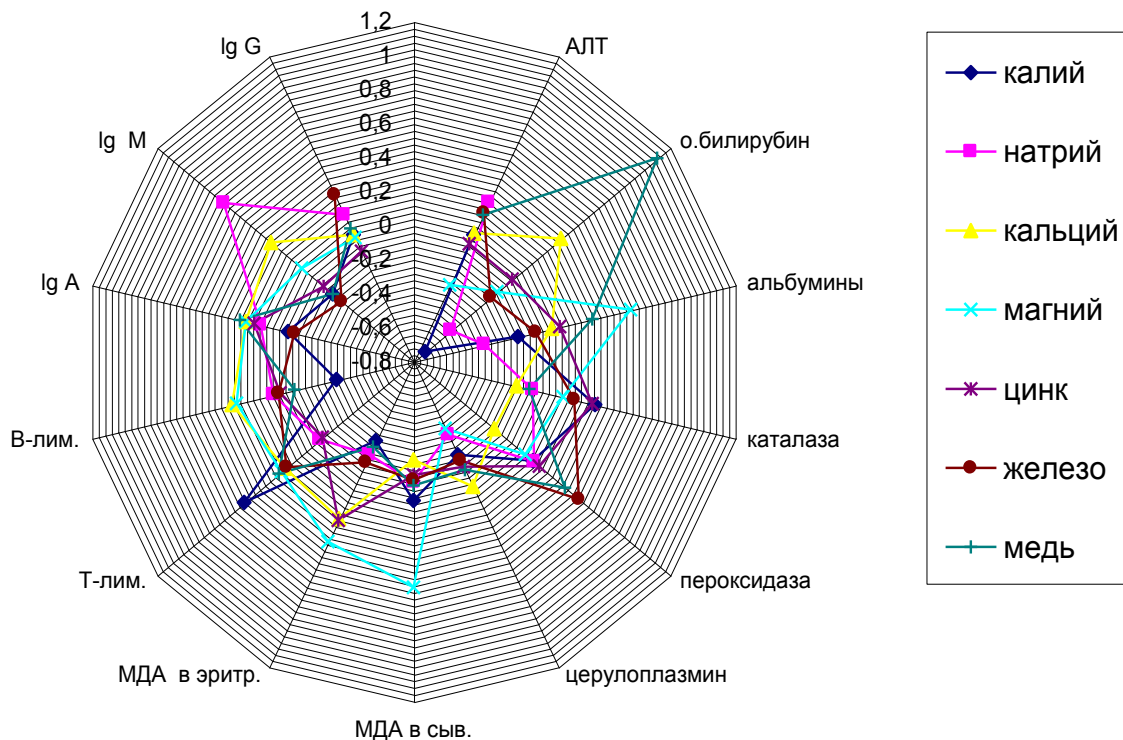


Рис. 2. Корреляционные взаимоотношения микро- и макроэлементов сыворотки крови с биохимическим спектром, активностью ПОЛ и АОСЗ, иммунологической реактивностью у больных субкомпенсированным ЦП

Приведенные результаты исследований позволяют думать о многообразных нарушениях функций печени у больных ХГ и ЦП. По-видимому, ослабление иммунной защиты у обследованных пациентов сопровождалось активацией системы ПОЛ и снижением АОСЗ, что вызвало деструкцию мембран гепатоцитов. Нарушения обмена биоэлементов возникали как следствие ухудшения метаболических процессов в гепатоцитах и неспособности макро- и микроэлементов принимать участие в процессе внутриклеточного метаболизма. Данные нашей работы не позволяют определить роль биоэлементных расстройств в патогенезе ХГ и ЦП с позиций первичности или вторичности по отношению

к другим видам метаболизма. Тем не менее, установлены определенные закономерности. Содержания меди было значительно повышено на фоне ХГВА, что позволяет связать этот результат с некрозом гепатоцитов и высвобождением меди в кровотоки. В то же самое время при ЦП отмечено снижение уровня меди в крови, которое, вероятнее всего, обусловлено истощением ее внутрипеченочного депо. Нами установлено, что при повышенном содержании меди отмечается снижение концентрации цинка. Определенная в ходе работы взаимосвязь между кальцием и АЛТ, цинком и АЛТ позволяет считать концентрацию этих ионов маркерной для синдрома цитолиза гепатоцитов. Содерж-

жання заліза корреливало з рівнем МДА в еритроцитах, рівно як і установленна взаємозв'язок між концентрацією цинку і МДА в еритроцитах. По-видимому, ХГ і ЦП приводять не тільки до загального дефіциту заліза в організмі хворого, але і порушують участь цих мікроелементів в еритропоезі. Мембранні розлади супроводжувалися погіршенням метаболізму калію, натрію і кальцію в печеночних клітках, що обумовлювало водно-електролітні порушення.

## **ВИВОДИ**

1. ХГ і ЦП супроводжуються порушеннями біоелементного складу сироватки крові, які коррелирують з вираженістю

патологічного процесу в печінці.

2. Порушення обміну мікро-, макроелементів у хворих ХГ і ЦП супроводжуються зниженням імунологічної реактивності, активацією процесів ПОЛ і погіршенням біохімічних показувальників, які характеризують функціональний стан печінки.

Перспективи розвитку досліджень в даному напрямку. Проведена робота може послужити основою для подальших глибоких і розширених досліджень ролі біоелементів в патогенезі ХГ і ЦП з визначенням їх місця в розробці оптимальних підходів до діагностики і лікуванню захворювання печінки.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасна класифікація, діагностика і лікування. -Донець: ООО Лебедь. 2002. 321 с.
2. Гуревич К.Г. // Фарматека. 2001. № 3. С. 45-53.
3. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: МИА. 2003. С.171-202.
4. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003. Т. 13. № 2. С. 32-37.
5. Lieber Ch.S. // J. Hepatology. 2000. Vol. 32 (Suppl.). P. 113-128.
6. Lok A.S., Heathcote E.J., Hootagle J.H. // Gastroenterology. 2001. Vol. 120. P. 1828-1853.
7. Seigner B., Pichoud C., Furman P. et al. // Hepatology. 2002. Vol. 44. P. 241-247.

## **ПОРУШЕННЯ СПЕКТРУ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ТА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ**

*В.М. Хворостінка, О.В. Лакно*

Харківський державний медичний університет

### **РЕЗЮМЕ**

Вивчено вміст біоелементів крові та взаємозв'язок між їх концентраціями і системним антиоксидантним захистом у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Встановлено зниження концентрації калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, заліза і підвищення рівня міді. Вираженість порушень біоелементного обміну залежить від активності патологічного процесу і стадії захворювання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мікроелементи, макроелементи, хронічні гепатити, цирози печінки

## **BLOOD SERUM MICRO- AND MACROELEMENTS DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND HEPATIC CIRRHOSIS**

*V.N. Khvorostinka, O.V. Lakhno*

Khakov State Medical University

### **SUMMARY**

It was investigated blood level of bioelements and the links between their concentrations and antioxidative defense system in patients with chronic diffuse liver diseases. It was determined reduced concentration of potassium, sodium, calcium, magnesium, zinc, iron and increasing level of copper. Bioelemental disorders depended on the pathological process activity and stage of disease.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, macroelements, microelements

УДК: 616.366-002-089.85-06

## ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

*Е.Д. Хворостов, С.А. Бычков, Р.Н. Гринёв, Н.В. Черкова*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Авторы приводят опыт выполнения 2434 лапароскопических холецистэктомий. У 29 больных выполнена конверсия, причиной которой у 7 больных послужили интраоперационные осложнения, и у 43 больных наблюдались различные послеоперационные осложнения. Проведен анализ причин конверсий, интра- и послеоперационных осложнений, изложены методы профилактики и коррекции возникших осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лапароскопическая холецистэктомия, конверсия, интраоперационные осложнения, послеоперационные осложнения, профилактика

### ВВЕДЕНИЕ

Новой революционной вехой в развитии хирургии стала разработка и широкое внедрение в клиническую практику качественно новых оперативных вмешательств – телелaparоскопических операций.

История видеолaparоскопической хирургии начинается с конца 80-х годов, когда в клиническую практику была внедрена новая операция – лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). Небольшой оперативный доступ, малая травматизация, абактериальность операции, широкие возможности инструментальной ревизии, щадящая техника, снижение риска возникновения различных послеоперационных осложнений, кратковременность периодов реабилитации, возвращения к нормальному образу жизни и трудоспособности, а также выраженный косметический эффект сразу же привлекли внимание хирургов к видеолaparоскопическим оперативным вмешательствам.

Вслед за применением ЛХЭ при хроническом калькулезном холецистите по мере накопления опыта она стала методом выбора и при осложненных формах желчнокаменной болезни, что побудило хирургов разработать и внедрить лапароскопические варианты традиционных методов диагностики и хирургических пособий: интраоперационная холангиография и холедохоскопия, литотрипсия, холедохолитотомия и даже наложение билиодигестивных анастомозов. Однако наряду с неоспоримыми преимуществами лапароскопическая хирургия поставила перед хирургами и ряд сложных проблем, одной из которых являются интраоперационные осложнения. К сожалению, уровень ятрогенных повреждений желчных протоков при ЛХЭ возрос до 0,5% в сравнении с открытой холецистэктомией, при которой риск аналогичного осложнения был на уровне 0,1-0,2% [1, 2, 3, 4].

Несмотря на достигнутые успехи лапаро-

скопической хирургии актуальная и сложная проблема профилактики интраоперационных осложнений в литературе недостаточно освещена, вместе с тем она важна для оценки места ЛХЭ в клинической практике.

Целью работы является разработка мероприятий, направленных на снижение и профилактику интраоперационных осложнений лапароскопической холецистэктомии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бурное развитие лапароскопической хирургии побудило в 1994 г. на базе Дорожной клинической больницы ст. Харьков открыть отделение эндоскопической хирургии, которое было оснащено видеоаппаратурой и инструментарием фирм "Carl Storz", "Ethikon" и "Эндомедиум". Открытие специализированного отделения и внедрение в нем новых технологий потребовало специальной подготовки хирургов, анестезиологов и операционных сестер.

Проведение анестезиологического пособия при выполнении лапароскопических операций является серьезным вмешательством и требует высокой квалификации анестезиолога, так как порой риск анестезии намного выше риска самого лапароскопического вмешательства. Проводить анестезию в эндохирургии, по нашему мнению, должны специально подготовленные врачи-анестезиологи. Стратегическое значение имеет полное взаимопонимание между хирургом и анестезиологом как по вопросам показаний, выбора способа операции, так и по тактике ведения послеоперационного периода.

Освоение видеолaparоскопических операций мы начинали с лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). В нашей клинике выполнено 2434 ЛХЭ у больных с холелитиазом. Женщин было 1910, мужчин - 524. Возраст больных колебался от 16 до 78 лет. Распределение больных холелитиазом в зависимости от формы воспаления желчного пузыря было следующим: хрони-

ческий холецистит - 1570 больных, острый холецистит - 864, в том числе: острый катаральный холецистит - 404, острый флегмонозный холецистит - 311 и острый гангренозный холецистит у 149 больных. Холецистолитиаз у 172 (7,1%) больных сопровождался холедохолитиазом. Больным с холедохолитиазом ЛХЭ выполнялась через 2-3 дня после эндоскопической санации гепатикохоледоха.

ЛХЭ выполнялась в условиях пневмоперитонеума из 4 троакарных точек по общепринятой методике. ЛХЭ завершали подведением к ложу желчного пузыря полихлорвинилового дренажа, который удаляли на следующий день. При остром холецистите через дренаж проводили антибиотикотерапию и он удалялся на 4-5 послеоперационный день.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

У 29 (1,2%) больных при выполнении ЛХЭ вынуждены были перейти на лапаротомный доступ, из них у 7 (0,3%) больных конверсия выполнена по экстренным показаниям (у 6 больных – травма холедоха и у одной больной кровотечение из пузырной артерии) и у 22 (0,9%) больных переход осуществлен при выявлении походу операции непреодолимых без риска серьезных интраоперационных осложнений лапароскопическим методом технических трудностей.

Интересно отметить, что при выполнении ЛХЭ мы столкнулись с повреждениями магистральных желчных протоков у 6 (0,25%) больных. В это число не вошли больные с желчеистечением в результате повреждения дополнительных желчных ходов в ложе желчного пузыря. В период освоения ЛХЭ (первых 100 операций) травма гепатикохоледоха наблюдалась у 3 (3%) больных, а на последующие 2334 операции приходится 3 (0,13%) ятрогенных повреждения желчных протоков. Во всех случаях повреждения были диагностированы интраоперационно. При подтверждении травмы гепатикохоледоха выполняли лапаротомию, дальнейшая тактика зависела от характера повреждения (в 5-х случаях наблюдалось полное пересечение гепатикохоледоха и в одном краевая травма его).

У больного с краевой травмой холедоха выполнена лапаротомия, ушивание повреждения протока на дренаже и у 5-х больных с полным пересечением холедоха наложен гепатикоюноанастомоз (4) и гепатикодуоденоанастомоз. Во всех случаях наблюдались хорошие ближайшие и отдаленные результаты.

Пересечение гепатикохоледоха возможно

при потягивании желчного пузыря манипуляторами. При этом пузырный проток тянет за собой общий желчный проток, последний деформируется, и когда пузырный проток клипирован и пересекается может быть травмирован гепатикохоледох. Более вероятен такой механизм пересечения гепатикохоледоха при сочетании узкого, подвижного в супрадуоденальной части общего желчного протока и короткого, широкого пузырного протока.

Также возникает угроза травматизации анатомических образований печеночно-двенадцатиперстной связки при различных анатомических вариантах хода пузырного протока, в частности при прохождении пузырного протока на значительном протяжении рядом с гепатикохоледохом и впадении в него в супрадуоденальной части вблизи от стенки двенадцатиперстной кишки.

Такой вариант хода пузырного протока затрудняет его препаровку и когда она становится опасной от дальнейшей препаровки целесообразно отказаться, т.к. опасность возникновения синдрома "длинной культуры" не должна превышать риск тяжелых интраоперационных осложнений.

Также опасными анатомическими вариантами, которые могут послужить причиной повреждения желчных протоков, являются: короткий пузырный проток или его отсутствие, впадение пузырного протока в правый печеночный проток.

С целью профилактики недиагностирования ранения гепатикохоледоха необходимо проводить тщательную визуальную ревизию удаленного желчного пузыря.

Одним из важных моментов в профилактике повреждений гепатикохоледоха является осторожность и неторопливость при манипуляциях в зоне треугольника Кало.

Кровотечение из пузырной артерии является одним из грозных интраоперационных осложнений ЛХЭ и возникает при ранении артерии во время ее выделения, либо когда недостаточно надежно произведено клипирование и клипса соскальзывает с культуры артерии.

В этой ситуации не следует стремиться как можно быстрее остановить кровотечение, беспорядочно захватывая и клипировав ткани, что чревато серьезными осложнениями. Необходимо, постоянно промывая зону кровотечения струей физиологического раствора, изолированно захватить манипулятором культуру артерии и клипировать ее. При нескольких неудачных попытках клипирования кровотокащей пузырной артерии необходимо переходить на лапаротомию (одна больная).

Ответить на вопрос является ли выполнимой ЛХЭ в каждом конкретном случае помогает диагностическая лапароскопия. При этом, если случай признан рискованным для выполнения ЛХЭ, переход на лапаротомный доступ не должен рассматриваться как неудача ЛХЭ.

У 12 больных после лапароскопической ревизии подпеченочного пространства выполнение ЛХЭ признано рискованным без попыток выделения пузырной артерии и протока (плотный инфильтрат, обширный спаечный процесс верхнего этажа брюшной полости).

Таким образом, правомерно было бы рассматривать как предоперационное лапароскопическое исследование органов брюшной полости те случаи, при которых переход на лапаротомный доступ происходит после ревизии подпеченочного пространства и не включать их в число конверсий при ЛХЭ.

Критическим временем перехода на лапаротомию является 40 -50 мин. от начала операции, за этот промежуток времени пузырный проток и артерия должны быть четко выделены и подготовлены к кли-нированию.

Конверсия, по мнению большинства авторов, не является шагом назад или признанием неудачи, а напротив, своевременно выполненная конверсия свидетельствует о благоразумии и зрелости хирурга.

У 4 больных послеоперационные осложнения послужили показаниями для выполнения релапароскопии. Показаниями к релапароскопии явились: внутрибрюшное желчеистечение - 2, внутрибрюшное кровотечение - 1 и недиагностированное интраоперационная электроперфорация двенадцатиперстной кишки - 1.

У двух больных с внутрибрюшным желчеистечением, сопровождавшимся клиникой перитонита, выполнена релапароскопия через 48 часов после ЛХЭ. Во время релапароскопии обнаружена причина желчеистечения - подтекание желчи из ложа желчного пузыря. Во время операции проведена дополнительная электрокоагуляция ложа желчного пузыря, адекватная санация и дренирование брюшной полости .

У больной с внутрибрюшным кровотечением, диагностированным по геморрагическому отделяемому из дренажа брюшной полости, релапароскопия выполнена через 4 часа после операции. Причиной кровотечения явилась добавочная веточка пузырной артерии, которая при релапароскопии была коагулирована с последующей санацией брюшной полости.

Выделение кишечного содержимого по дренажу явилось показанием к диагностиче-

ской релапароскопии через 16 часов после ЛХЭ у одной больной. Во время релапароскопии выявлено электрокоагуляционное перфоративное отверстие в двенадцатиперстной кишке, что послужило причиной перехода на лапаротомный доступ для ушивания дефекта кишки, санации и дренирования брюшной полости.

В раннем послеоперационном периоде у 43 (1,8%) больных наблюдались следующие осложнения: нагноение умбиликальной раны - 16, инфильтрат подпеченочного пространства - 11, желчеистечение по наружному дренажу - 9, послеоперационная пневмония - 4, поддиафрагмальный абсцесс - 2, кровотечение в брюшную полость - 1. Послеоперационной летальности не наблюдалось.

Вместе с растущей популярностью лапароскопических технологий ключевыми факторами в выполнении этих хирургических вмешательств является безопасность используемой энергии для адекватного гемостаза в стадии диссекции. Основными источниками энергии в лапароскопической хирургии являются электрокоагуляция и лазерное излучение. Однако, использование этих источников может сопровождаться негативными последствиями, связанными с блуждающими токами, емкостными соединениями и проблемами изоляции, что приводит к ранениям прилежащих органов и тканей. Поэтому, использование ультразвуковой энергии открывает новые перспективы в предупреждении осложнений при лапароскопических операциях.

В эндохирургическом отделении с декабря 2001 г. используется ультразвуковой скальпель UltraCision фирмы Ethicon. Принцип действия гармонического скальпеля основан на эффекте вибрации лезвия с частотой 55,5 кГц. Вибрирующая кромка лезвия обеспечивает перерезание ткани с коагуляцией сосудов. Механическое перемещение лезвия вызывает вибрацию молекул коллагена с изменением их свойств и образованием коагулянта. Мощность (амплитуду движений лезвия) резания можно регулировать в пяти режимах: 50, 62,5, 75, 87,5 и 100% в зависимости от потребности коагуляции или резания. При снижении мощности удлиняется время коагуляции, но достигается большая прочность пленки коагулянта. С использованием ультразвукового скальпеля ЛХЭ выполнена 167 больных с различными формами желчнокаменной болезни. При отделении желчного пузыря от ложа при помощи ультразвука происходит разрушение узконаправленной зоны ткани без значительного нагревания с достаточной степенью гемо- и желчестазы, не требующее дополни-

тельного использования электрокоагуляции. Интра- и послеоперационных осложнений в этой группе больных не наблюдалось.

Через 3-6 дней после ЛХЭ больные выписывались из клиники, трудоспособность восстанавливалась через 14-17 дней.

## ВЫВОДЫ

1. ЛХЭ должна начинаться с диагностической видеолaparоскопии, по данным которой определяется возможность выполнения ЛХЭ в каждом конкретном случае. Видеолaparоскопию необходимо рассматривать не как этап операции, а как метод диагностики, имеющий решающее значение в выборе метода операции.
2. Во избежания серьезных интраоперационных и послеоперационных осложнений необходимо своевременно осуществлять конверсию, критический срок которой не должен превышать 40-50 мин.
3. Релaparоскопия является высокоэффективным методом диагностики и коррек-

ции интраабдоминальных послеоперационных осложнений, позволяющей без расширения операционного доступа адекватно справиться с послеоперационными осложнениями;

4. Использование ультразвукового скальпеля позволяет эффективно и безопасно выполнять диссекцию тканей и обеспечивать надежный гемостаз и желчестаз, что способствует снижению риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений.

Перспектива дальнейших исследований в данной области хирургии состоит в решении проблем, связанных с возникновением тяжелых интраоперационных осложнений в лапароскопической хирургии. Наряду с использованием высокоэффективных методов диагностики интраоперационных осложнений целесообразным является использование современных технологий для эффективной и безопасной диссекции тканей, обеспечивающих надежный гемо- и желчестаз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев О.О. // Шпитальна хірургія. 2001. №2. С. 22-24.
2. Huttel T.P., Hrdina C.P., Kramling H.J. et al. // Langenbecks Arch. Surg. 2001. Vol.386, №6. P.410-417.
3. Лапкин К.В. // Эндоскоп. хирургия. 1998. Т.4. №4. С.3-9.
4. Скумс А.В. // Укр. журнал малоінвазивн. та ендоскопічн. хірургії. 1998. Т.2. №3. С.44-50.

## ПРОФІЛАКТИКА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

*Є.Д. Хворостов, С.О. Бичков, Р.М. Гриньов, Н.В. Черкова*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Авторами наведений досвід виконання 2434 лапароскопічних холецистектомій. У 29 хворих виконано конверсію, при цьому у 7 хворих це було викликано інтраопераційними ускладненнями та у 43 хворих спостерігались різноманітні післяопераційні ускладнення. Проведений аналіз причин конверсій, інтра- та післяопераційних ускладнень, викладені методи профілактики та корекції виниклих ускладнень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лапароскопічна холецистектомія, конверсія, інтраопераційні ускладнення, післяопераційні ускладнення, профілактика

## THE PROPHYLAXYS OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

*E.D. Khvorostov, S.A. Bychkov, R.N. Grynyov, N.V. Tcherkova*  
V.N. Karazin Kharkiv National University

### SUMMARY

Authors describe own experience of 2434 laparoscopic cholecystectomies. Conversion to traditional operation was fulfilled in 29 patients caused by intraoperative complications and in 43 patients were revealed different postoperative complications. The causes of conversion, intraoperative and postoperative complications were analyzed, worked out the methods of prophylaxys and correction these complications.

**KEY WORDS:** laparoscopic cholecystectomy, conversion, intraoperative complications, postoperative complications, prophylaxys

УДК: 612 – 015.3 : 612.661 – 053.6

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

О.О. Хижняк

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Харьков

### РЕЗЮМЕ

Исследовали особенности липидного обмена у мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП). У больных выявлены три основных типа дислиппротеидемий: Iа, IV типы и гипоальфахолестеринемия, степень выраженности которых зависела от степени ожирения мальчиков и клинических вариантов течения заболевания. Больные с ГСПП и IV степенью ожирения представляют группу повышенного риска по развитию атеросклероза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипоталамический синдром пубертатного периода, ожирение, дислиппротеидемия, мальчики-подростки

### ВВЕДЕНИЕ

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) характеризуется разнообразием клинических симптомов (таких как ожирение, повышение АД, трофические изменения кожи и др.) и жалоб (на головную боль, утомляемость, повышенный аппетит), в основе которых лежат многочисленные гормональные и метаболические нарушения. Прогрессирование этой патологии может привести к формированию у мужчин таких высокоинвалидирующих состояний как атеросклероз, ИБС, сахарный диабет 2 типа [1, 2]. Факт нарушений липидного обмена при гипоталамическом синдроме общепризнан [3], и именно наличие дислиппротеидемий позволяет рассматривать больных с этим заболеванием как группу высокого риска по развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца [4]. Вместе с тем, работы, посвященные изучению липидного спектра на начальных этапах развития ГСПП в подростковом, и, особенно детском возрасте, в настоящее время практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования является анализ частоты встречаемости и характера дислиппротеидемий у подростков с гипоталамическим синдромом, выявление особенностей липидного обмена на ранних этапах заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали состояние липидного обмена у 125 мальчиков в возрасте 10-17 лет, которым при обследовании в эндокринологическом отделении Института охраны здоровья детей и подростков АМН Украины был поставлен диагноз ГСПП. Больные были распределены на три возрастные группы: 10-12 лет (n=17); 13-14 лет (n=42); 15-17 лет (n=66). На основании проведенного нами системного анализа [5] клинических признаков ГСПП у маль-

чиков были выделены четыре варианта ГСПП: 1 – типичный гипоталамический синдром (n=28), 2 – ГСПП с ведущим симптомом ожирения (n=11), 3 – ГСПП с ведущим симптомом артериальной гипертензии (n=8), 4- стертая форма (n= 26).

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом с использованием наборов “Cormay Multi” (Польша). По стандартной методике [6] проводили расчет содержания в крови липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА). В качестве контроля были использованы показатели липидного обмена у 42 здоровых сверстников, жителей г.Харькова, которые, в соответствии с основной группой были также разделены на три возрастные категории: 10-12 лет (n=10), 13-14 лет (n=11), 15-17 лет (n=21).

Данные, полученные в процессе работы, подвергнуты статистическому анализу при помощи пакетов программ «Statgraphics Plus 3.0» (Manugistic Inc. США). Групповые различия оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Вилкоксона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение липидного спектра крови позволило установить, что те или иные отклонения от нормы в содержании изучаемых показателей имели место уже у мальчиков 10-12 лет и при этом с возрастом частота этих нарушений возрастает. Средние значения показателей липидного обмена у больных в зависимости от возраста представлены в таблице 1. При анализе полученных результатов установлено, что у мальчиков младшей возрастной группы, то есть уже на ранних стадиях заболевания, выявлено ста-

тистически значимое повышение уровня ТГ и снижение ХСЛПВП. ИА также был выше нормативных показателей у 62% обследуемых, то есть, у мальчиков с ГСПП выявлены дислиппротеидемии (ДЛП) атерогенной направленности. ОХС повышался редко и достоверных различий в содержании ОХС у

больных всех возрастных групп не выявлено.

В целом по группе у всех больных наиболее часто регистрировалось повышение допустимого уровня ХС ЛПНП (68%), триглицеридов (42%), низкие показатели ХС ЛПВП выявлены у трети обследованных.

Таблица 1

**Средние значения показателей липидного обмена (ммоль/л) и индекса атерогенности у мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в зависимости от возраста (M ± m)**

Возраст, группы	ОХС	ХСЛПВП	ХСЛПНП	ТГ	ИА
10-12 лет основная группа	4,70 ± 0,22	1,03 ± 0,1 *	3,15 ± 0,31	1,61 ± 0,32 *	3,38 ± 0,24 *
контроль	5,0 ± 0,3	1,3 ± 0,1	2,6 ± 0,4	0,94 ± 0,2	2,84 ± 0,17
13-14 лет основная группа	4,64 ± 0,29	0,94 ± 0,07 *	3,04 ± 0,29 *	1,76 ± 0,33 *	3,64 ± 0,24 *
контроль	5,1 ± 0,32	1,28 ± 0,15	2,42 ± 0,32	0,82 ± 0,25	2,9 ± 0,2
15-17 лет основная группа	4,18 ± 0,29	0,93 ± 0,09 *	2,92 ± 0,28 *	0,99 ± 0,09 *	2,88 ± 0,46 *
контроль	3,8 ± 0,15	1,32 ± 0,05	2,39 ± 0,13	0,73 ± 0,08	1,98 ± 0,14

\* p < 0,05 по отношению к контролю

Наиболее характерным типом ДЛП (по классификации D. Fredrickson) [6] при гипоталамическом синдроме является IV, то есть повышение ТГ и ХСЛПОНП при нормальном уровне ОХС. Реже встречался IIА тип, т.е. повышение ХСЛПНП в сочетании с умеренным повышением ОХС при нормальных показателях ТГ. У 22% подростков наблюдалось изолированное снижение ХСЛПВП – наличие гипоальфахолестеринемии (ГАХС), которая в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска формирования атеросклероза [2, 6].

Частота и степень выраженности ДЛП коррелирует со степенью ожирения. Данные о показателях липидного спектра крови у

больных с ГСПП в зависимости от степени ожирения представлены в таблице 2. При 4 степени ожирения достоверно выше были показатели не только ТГ, но и ОХС, а ХСЛПВП, напротив ниже, чем при 1-2 степени ожирения.

Представилось важным проанализировать характер и выраженность дислиппротеидемий в зависимости от других клинических симптомов и жалоб, степени их выраженности, т.е. от клинического варианта гипоталамического синдрома. Данные о показателях липидного спектра крови у больных с ГСПП в зависимости от варианта течения представлены в таблице 3.

Таблица 2

**Показатели липидного спектра крови у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в зависимости от степени ожирения (ммоль/л)**

Степень ожирения	Статистики	ОХС	ХСЛПВП	ХСЛПНП	ТГ	ИА
0	M ± m Me L.q.-U.q	4,15 ± 0,16 4,1 (3,4 – 4,8)	1,27 ± 0,07 1,2 (1,1 – 1,46)	2,67 ± 0,16 2,73 (2,06 – 3,27)	1,02 ± 0,12 0,89 <sup>u</sup> (0,64 – 1,2)	2,45 ± 0,31 * 2,09 (1,8 – 2,75)
1	M ± m Me L.q.-U.q	4,63 ± 0,2 4,3 (4,0 – 5,4)	1,15 ± 0,07* 1,1 <sup>u</sup> (1,07 – 1,22)	2,98 ± 0,15 * 2,78 <sup>u</sup> (2,75 – 3,24)	1,08 ± 0,13 1,05 <sup>u</sup> (0,63 – 1,27)	2,9 ± 0,20 * 3,02 <sup>u</sup> (2,61 – 3,43)
2	M ± m Me L.q.-U.q	4,27 ± 0,14 4,1 (3,8 – 4,5)	1,02 ± 0,05* 0,94 <sup>u</sup> (0,85 – 1,14)	3,08 ± 0,20 * 2,78 <sup>u</sup> (2,57 – 3,28)	1,25 ± 0,14 1,38 <sup>u</sup> (0,7 – 1,54)	3,38 ± 0,25 * 3,47 <sup>u</sup> (2,76 – 3,75)
3	M ± m Me L.q.-U.q	4,50 ± 0,16 4,4 (3,9 – 4,9)	1,2 ± 0,08 * 1,12 <sup>u</sup> (0,98 – 1,45)	3,0 ± 0,2 * 3,13 <sup>u</sup> (2,12 – 3,47)	1,01 ± 0,11 0,89 <sup>u</sup> (0,77 – 1,2)	2,8 ± 0,30 * 3,02 <sup>u</sup> (1,85 – 3,63)
4	M ± m Me L.q.-U.q	5,0 ± 0,26 4,6 (4,3 – 5,5)	0,86 ± 0,05* 0,8 <sup>u</sup> (0,77 – 0,98)	3,84 ± 0,4 * 3,62 <sup>u</sup> (3,17 – 4,31)	1,20 ± 0,21 1,04 <sup>u</sup> (0,7 – 1,8)	4,34 ± 0,4 * 4,45 <sup>u</sup> (4,39 – 4,73)

\* - p < 0,001 по отношению к контролю (по критерию Стьюдента)

<sup>u</sup> - p < 0,01 по отношению к контролю (по критерию Вилкоксона)



Таблиця 3

## Показатели липидного спектра крови у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в зависимости от варианта течения заболевания (ммоль/л)

Форма ГСПШ	Статистики	ОХС	ХСЛНП	ХСЛПВП	ТГ	ИА
1	M ± m Me L.q.-U.q	4,41 ± 0,12 4,3 (3,8 – 4,9)	1,07 ± 0,05 * 1,02 (0,87 – 1,20)	2,99 ± 0,17 * 2,75 (2,4 – 3,35)	1,13 ± 0,12 * 0,86 (0,71 – 1,44)	3,07 ± 0,20* 3,3 (2,24 – 3,62)
2	M ± m Me L.q.-U.q	4,8 ± 0,23 4,4 (4,25 – 5,4)	1,00 ± 0,06 * 0,95 <sup>u</sup> (0,82 – 1,10 )	3,41 ± 0,32 * 3,18 <sup>u</sup> (2,73 – 4,30)	1,24 ± 0,12 * 1,27 (0,86 – 1,45)	3,73 ± 0,42* 3,63 (2,88 – 4,24)
3	M ± m Me L.q.-U.q	4,24 ± 0,19 4,0 (3,8 – 4,7)	1,21 ± 0,08 * 1,28 (0,94 – 1,40)	2,74 ± 0,18 * 2,72 (2,5 – 3,21)	1,18 ± 0,14 * 1,1 (0,76 – 1,45)	2,51 ± 0,33 * 2,43 (1,8 – 3,47)
4	M ± m Me L.q.-U.q	4,32 ± 0,14 4,35 (3,8 – 5,0)	1,23 ± 0,06 * 1,16 (1,1 – 1,46)	2,89 ± 0,14 * 2,91 (2,29 – 3,48)	1,02 ± 0,09 * 0,94 (0,62 – 1,2)	2,7 ± 0,25 * 2,13 (1,96 – 3,29)

\* - p &lt; 0,01 по отношению к контролю

<sup>u</sup> - p < 0,01 по отношению к контролю ( по критерию Вилкоксона)

Наиболее выраженные отклонения имели место при втором клиническом варианте, где ведущим симптомом было ожирение, хотя для больных с типичной формой также был характерен этот клинический симптом и, у части больных, отмечалось ожирение 3-4 степени. При этой форме чаще, чем при других зарегистрировано повышенные уровни ХС ЛПНП и ТГ и снижение ХС ЛПВП. При типичной форме (1 вариант) ГСПШ, в отли-

чие от 2 формы достоверно реже (в 2,5 раза) встречались высокие показатели ОХС. В 4 группе (стертая форма) направленность изменений была такая же, как и при 1 форме, но эти изменения встречались достоверно реже. Сравнительно редко отклонения в липидном спектре, за исключением триглицеридемии, отмечены при 3 форме заболевания (рис.).

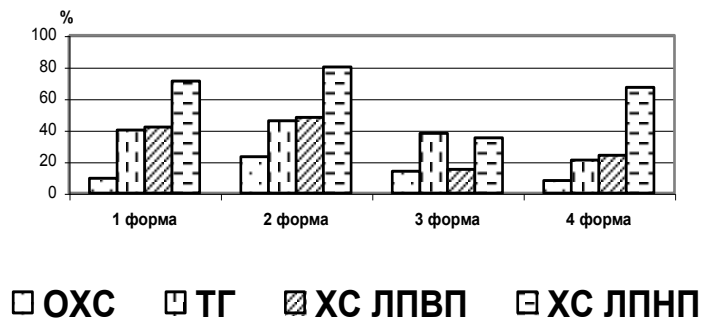


Рис. Частота отклонений показателей липидного спектра крови у мальчиков с различными формами гипоталамического синдрома пубертатного периода

## ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у больных с гипоталамическим синдромом уже в детском и подростковом возрасте формируются дислиппротеидемии, выраженность и направленность которых в значительной мере определяется вариантом данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков А.Е., Прокопова Т.Н. // Украинський кардіологічний журнал. 1998. № 9. С. 5-10.
2. Чернышов В.А. // Експериментальна і клінічна медицина. 2001. № 3. С. 38-42.
3. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. - М.: Союзмединформ. 1991. 68 с.
4. Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. // «Лечащий врач». 2000. №5-6.
5. Хижняк О.О., Сулима Т.Н. // Проблемы эндокринной патологии. 2003. № 1. С. 48-53.
6. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб: Питер Ком. 1999. 512.с.

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГІПОТАЛАМІЧНОМУ СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ДИТЯЧОМУ ТА ПІДЛІТКОВОМУ ВІСІ

*О.О. Хижняк*

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, Харків

### РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження обміну ліпідів у хлопців з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду (ГСПП). У хворих виявлено три типи дисліпопротеїдемії: II-а, IV та гіпоальфахолестеринемія, ступінь відзнаки яких залежав від ступеня ожиріння та клінічної форми захворювання. Хворі з ГСПП та IV ступенем ожиріння є групою підвищеного ризику по розвитку атеросклерозу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, ожиріння, дислі-попротеїдемія, хлопці-підлітки

## PECULARITIES OF METABOLIC DISORDERS IN HYPOTHALAMIC SYNDROME PUBERTAL PERIOD IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

*О.О. Khyzhnyak*

Institute of Children and Adolescents Health Care of the AMS of Ukraine, Kharkiv

### SUMMARY

Studying the course of lipid metabolism in teen-age boys with pubertal period hypothalamic syndrome (PPHS) makes it possible to establish three types of dyslipoproteidemia (DLP): II-a, IV and hypoalphaholosterinemia. There is statistical significance between obesity, PPHS clinical forms and DLP. The patients with PPHS and type IV obesity have high risk of atherosclerosis development.

**KEY WORDS:** pubertal period hypothalamic syndrome, obesity, dyslipoproteidemia, teen-age boys

УДК 616.12-008.318

## КЛАСС СТАНДАРТНОГО ОТКЛОНЕНИЯ ФРАКЦИИ ИЗГНАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Т.П. Яблучанская<sup>1</sup>, И.П. Вакуленко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина;

<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет

### РЕЗЮМЕ

Проведенные ультразвуковые обследования 2 репрезентативных групп пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП - группа исследования) и с синусовым ритмом (СР - группа сравнения) показали, что при ФП не только увеличиваются размеры левого сердца, но и нарушаются структурные взаимоотношения его камер, главным образом левого желудочка. В ультразвуковом исследовании лиц с ФП определение размеров левого предсердия и аорты АО можно осуществлять в соответствии с протоколами, рекомендованными для СР, тогда как определение размеров левого желудочка потребует большего числа, желателен поцикловых, измерений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультразвук, левое сердце, фибрилляция предсердий

Постановка проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) - одно из наиболее частых и важных для клиники нарушений сердечного ритма [1, 5, 6]. Являясь в большинстве случаев осложнением других заболеваний, манифестируя, она становится причиной других более тяжелых и грозных осложнений, таких, как сердечная недостаточность, тром-

боземболии, внезапная сердечная смерть и др. [2, 3]. Одна из наиболее важных причин этих осложнений ФП - хаотический характер поцикловых изменений сердечной биомеханики, исследования которого до настоящего времени являются единичными [7, 11, 14].

Связь работы с важнейшими научными и практическими заданиями. Работа выполня-

ется в соответствии с плановой НИР Минздрава Украины «Разработка ультразвуковых методов исследования насосной функции левого желудочка в норме и при нарушениях кровообращения на основе поциклового анализа сердечной деятельности» (2002-2004 гг., Шифр МК 020107, N0101U007998).

Анализ последних исследований и публикаций, которыми начато решение рассматриваемой проблемы. Притом, что в последние годы интерес к поцикловым изменениям сердечной биомеханики заметно усилился, проводимые исследования касаются изучения только отдельных характеристик сердечной биомеханики и направлены на установление их зависимости от изменяющихся при ФП от цикла к циклу пред- и посленагрузки [10, 12, 13].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы, которым посвящена статья. Нами не найдены работы, посвященные анализу зависимости биомеханических показателей левого сердца (ЛС) от конечно-диастолического объема (КДО) левого желудочка не только при ФП, но и синусовом ритме (СР).

Цель и задачи исследования. Цель исследования – установление зависимости ультразвуковых показателей левых камер сердца от характера их поциклового колебания при разных классах КДО ЛЖ для повышения точности оценки насосной функции ЛС при ФП в сравнении с СР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 2 однородные по совокупности конституциональных и клинических признакою группы пациентов, соответственно, постоянной ФП (ФП - группа исследования) и с синусовым ритмом (СР – группа сравнения). Группу исследования составили 41 пациент ФП, 19 женщин и 22 мужчин, в возрасте  $62 \pm 15$  лет. Давность ФП составила от нескольких месяцев до 25 лет ( $4 \pm 5$  лет). У 1 ФП протекала на фоне артериальной гипертензии (АГ), у 4 – на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения - III функциональный класс (ФК), в других 6 случаях АГ и ИБС сочетались. У обследованных отмечена СН I-III ФК (NYHA): I ФК - 4, II ФК - 32 и III ФК - 4 больных. Группа сравнения - 29 пациентов с синусовым ритмом, 14 женщин и 15 мужчин, в возрасте  $65 \pm 11$  лет. У 5 была ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, в 24 случаях ИБС сочеталась с АГ. СН по группе пациентов наблюдалась следующих пропорциях: I ФК - 9, II ФК - 17 и III ФК - 3 больных.

Эхокардиографические исследования про-

водились на эхокамере «Радмир» с расчетом показателей геометрии и биомеханики ЛЖ, левого предсердия (ЛП) и аорты (Ао) в 10 последовательных сердечных циклах [4]. По каждому сердечному циклу измерялись и рассчитывались размеры и объемы ЛЖ, соответственно, конечносистолические (КСР и КСО) и конечнодиастолические (КДР и КДО), конечносистолическая и конечнодиастолическая толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗС), ударный объем и фракция изгнания ЛЖ (УО, ФИ), линейный размер левого предсердия (ЛП) и диаметр Ао (Ао). По результатам проведенных измерений и вычислений для каждого из показателей находили среднее значение, моду, максимальное значение, минимальное значение и эксцесс.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Excel. По всем изученным количественным показателям ЛЖ вычислялись среднее (М), его стандартное отклонение (sd), максимальное (max) и минимальное (min) значения, мода (мода), а также эксцесс (ex). Пациенты обеих групп делились на 3 подгруппы по трем равновеликим (по численности пациентов) классам значений КДО ЛЖ. Для пациентов с ФП и СР эти классы оказались следующими: ФП -  $<155$ ,  $155-208$  и  $> 208$  (мл), СР -  $<145$ ,  $145-178$ ,  $S>178$  (мл). Достоверность различий в показателях между группами пациентов с ФП и СР определялась с использованием метода Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ФП в подгруппах пациентов средний КСД и, соответственно, КСО, больше, чем при СР, для классов 2 и 3 КДО и оказывается одинаковым в классе 1 КДО (табл. 1). Большими являются не только максимальные, но и минимальные значения КСД. Эксцесс КСД при ФП от класса 1 до класса 3 переходит от отрицательных до положительных значений, тогда как при СР во всех классах он оказывается отрицательным. Если распределение КСР при СР во всех классах КДО одинаково смещено в сторону меньших значений, при ФП с увеличением класса КДО распределение КСР смещается со стороны меньших в сторону больших значений. В соответствии с этими данными, чем больше КСД при ФП, тем больше он будет возрастать на будущее. Сравнение выделенных классов интервалов численных значений КДО ЛЖ для ФИ ЛЖ при ФП ( $<155$ ,  $155-208$ ,  $> 208$ ) и СР (СР -  $<145$ ,  $145-178$ ,  $>178$ ), показывает их смещение в сторону больших величин, что находит объяснение в развивающейся при ней аритмогенной дилатации сердца [1, 3]. Притом,

что минимальный зарегистрированный размер ЛЖ при ФП и СР оказался примерно одинаковым, соответственно 134 и 254 (мл), максимальный при ФП на 25 мл больше, чем при СР (279 против 254 мл). При СР эксцесс КДД, линейной меры КДО, для классов 1 и 2 КДО колебался около нулевого значения и существенно отклонялся в позитивную сторону только для класса 3 КДО, при ФП такие отклонения были характерны для всех классов КДО ЛЖ, что связано со смещением КДО при ФП в сторону больших значений. Сравнение поклассовых изменений конечно-систолических и конечно-диастолических размеров ЛЖ при ФП и СР показывает одни закономерности их уклонений при ФП от характерных СР.

Данные, касающиеся толщины МЖП и ЗС ЛЖ в подгруппах пациентов с выделенными классами КДО ЛЖ, представлены в табл. 2. Статистически значимых различий в их значениях между разными классами КДО ЛЖ в каждой из групп пациентов и между одинаковыми классами КДО ЛЖ, равно как и в законах распределения этих значений, сравниваемых групп пациентов установить не удалось. В соответствии с этим, следует полагать, ремоделирование с увеличением размеров ЛЖ при ФП не подкрепляется

адекватными изменениями стенок, что, возможно, и является одной из причин дальнейшего прогрессирующего его дилатации, равно как и прогрессирующего сердечной недостаточности.

Линейный размер ЛП больше при ФП, чем СР, одинаково возрастая при обоих из них в классах КДО ЛЖ от его меньшего к большему значениям (табл. 3). При том, что законы распределения линейного размера ЛП при ФП подобны установленным для СР, при ФП его варьирование больше. Диаметр аорты у пациентов с ФП достоверно не отличается от характерного пациентам с СР, имея тенденцию увеличения с ростом класса значений КДО ЛЖ. Важным отличием ФП от СР, как и в отношении линейного размера ЛП, является большая степень внутригруппового варьирования диаметра Ао.

Большая варибельность геометрических и производных от них биомеханических характеристик ЛС при ФП в сравнении с СР подтверждена настоящим исследованием [9, 8, 12]. Разные характер и степень их изменений при ФП, в том числе, что касается классов КДО ЛЖ, необходимо учитывать как в клинической диагностике, так и в планировании и проведении ультразвукового обследования лиц с ФП.

Таблица 1

**Статистические показатели левого желудочка при фибрилляции предсердий (ФП) и синусовом ритме (СР) с разными классами конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ)\*)**

Показатели левого желудочка		СР			ФП			
		<145	145-178	>178	<155	155-208	> 208	
Линейные размеры, мм	КСД	М	34,2	36,9	49,6 <sub>2</sub>	34,5	43,6 <sup>1</sup> <sub>2</sub>	52,3 <sup>1</sup> <sub>2</sub>
		sd	2,70	3,69	3,74	5,09	3,86	6,09
		Мода	34,4	37,3	49,4	34,3	43,6	52,4
		max	35,5	38,6	51,0	36,2	45,6	54,2
		min	33,1	33,7	48,0	33,5	42,0	49,1
		ex	-0,43	-3,50	-0,56	-1,01	-1,24	2,36
	КДД	М	44,9	50,2 <sub>2</sub>	61,3 <sub>2</sub>	45,4	53,8 <sup>1</sup> <sub>2</sub>	64,3 <sup>1</sup> <sub>2</sub>
		sd	1,60	1,79	5,32	3,32	2,75	6,92
		Мода	44,6	50,2	61,6	45,5	53,5	64,0
		max	46,6	51,5	63	48,2	55,7	65,84
		min	43,1	48,8	59,2	44,0	52,2	62,5
		ex	-0,41	1,07	8,14	6,99	1,95	6,75
Объемные размеры, мл	КСО	М	76,5	89,5 <sub>2</sub>	164 <sub>2</sub>	77,9	126 <sup>1</sup> <sub>2</sub>	183 <sup>1</sup> <sub>2</sub>
		sd	0,27	0,45	0,59	1,23	0,64	1,86
	КДО	М	134	169 <sub>2</sub>	254 <sub>2</sub>	137	194 <sup>1</sup> <sub>2</sub>	279 <sup>1</sup> <sub>2</sub>
		sd	0,07	0,09	1,36	0,45	0,28	2,49
	УО	М	57,5	78,9 <sub>2</sub>	89,2 <sub>2</sub>	58,9	67,9 <sub>2</sub>	95,8 <sub>2</sub>
		sd	0,34	0,67	1,96	1,68	0,92	4,35
ФИ, %	М	0,42	0,46	0,35	0,43	0,34	0,34	
	sd	0,43	0,27	0,43	3,73	3,27	1,74	

\*1) - различия статистически достоверны (P>0.05); 1 - между подгруппами пациентов ФП и СР,

2 - подгруппами пациентов с ФП по отношению к подгруппе с наименьшим конечно-диастолическим объемом ЛЖ

Таблица 2

Статистические показатели толщины стенок левого желудочка при фибрилляции предсердий (ФП) и синусовом ритме (СР) с разными классами конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ)\*<sup>2</sup>

Толщина стенок левого желудочка			СР			ФП		
			<145	145-178	>178	<155	155-208	> 208
Толщина МЖП, мм	Сист.	M	10,3	10,6	11,5	10,6	13,3 <sup>1</sup> <sub>2</sub>	11,5
		sd	1,70	2,92	4,73	3,01	5,50	3,51
		ex	-0,82	5,38	7,66	4,12	-1,08	1,30
	Диаст.	M	6,37	7,02	6,22	6,78	8,20 <sub>2</sub>	7,24
		sd	0,89	1,79	1,40	2,14	2,73	1,68
		Мода	6,22	6,88	6,	6,90	7,70	7,23
		max	7,55	7,55	7,6	7,81	9,70	8,61
		min	6,00	6,88	5,00	6,00	6,70	5,69
		ex	6,73	3,61	0,66	7,47	-0,06	-0,01
		ex	6,73	3,61	0,66	7,47	-0,06	-0,01
Толщина ЗС ЛЖ, мм	Сист.	M	12,7	11,1	10,4	11,2	11,1	13,1 <sup>1</sup>
		sd	4,33	1,68	1,51	2,49	2,80	4,03
		ex	1,43	3,76	1,29	2,68	1,26	2,10
	Диаст.	M	7,37	6,48	6,48	7,27	7,30 <sup>1</sup>	8,10 <sup>1</sup>
		sd	1,88	1,43	0,84	1,77	1,67	2,87
		Мода	7,11	6,44	6,40	7,09	7,60	8,3
		max	8,22	7,11	7,60	8,54	9,00	9,07
		min	6,44	6,00	5,40	6,18	5,80	6,76
		ex	-0,74	4,57	-0,75	-0,328	3,22	-1,15
		ex	-0,74	4,57	-0,75	-0,328	3,22	-1,15

\*<sup>1</sup> - различия статистически достоверны (P>0.05); <sup>1</sup> - между одинаковыми подгруппами пациентов ФП и СР,

<sup>2</sup> - подгруппами пациентов с ФП по отношению к подгруппе с наименьшим конечно-диастолическим объемом ЛЖ

Таблица 3

Статистические показатели левого предсердия (ЛП) и аорты (Ао) при фибрилляции предсердий (ФП) и синусовом ритме (СР) с разными классами конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ)\*<sup>2</sup>

Размеры левого предсердия и аорты		СР			ФП		
		<145	145-178	>178	<155	155-208	> 208
ЛП, мм	M	29,0	26,4	30,9	34,6	33,1	38,1
	sd	4,18	3,43	3,20	7,39	7,94	9,50
	Мода	30,2	26,2	31,8	34,0	33,3	42,1
	max	31,7	28,6	35,0	37,5	36,4	37,5
	min	25,7	23,7	27,0	32,0	29,8	28,7
	ex	-1,58	-0,74	-1,73	-0,43	-0,98	-0,78
Ао, мм	M	26,4	27,0	29,0	26,41	26,82	28,6
	sd	1,81	4,65	2,44	3,35	4,60	4,10
	Мода	26,8	26,6	28,8	26,36	26,5	29,8
	max	28,2	28,6	31,2	28,0	29,1	31,6
	min	24,2	25,5	26,8	24,9	24,7	26,3
	ex	-1,68	0,13	0,02	2,82	-0,9	0,00

\*<sup>1</sup> - различия статистически достоверны (P>0.05); <sup>1</sup> - между одинаковыми подгруппами пациентов ФП и СР,

<sup>2</sup> - подгруппами пациентов с ФП по отношению к подгруппе с наименьшим конечно-диастолическим объемом ЛЖ

## ВЫВОДЫ

1. ФП в отличие от СР характеризуется большими линейными и производными от них объемными размерами ЛЖ с отклонениями от характерных СР законов их распределения, отклонениями от характерных СР законов распределения толщин МЖП и ЗС ЛЖ вне существенного изменения их средних значений, большим линейным размером ЛП при сохранении характерного для СР закона его распределения с увеличением варьирования распределения, а также увели-

чением варьирования диаметра Ао при статистически близких к установленным для СР значениях.

2. При ФП не только увеличиваются размеры ЛС, но и нарушаются структурные взаимоотношения его камер, главным образом ЛЖ, что является важным дополнительным фактором его аритмогенной дилатации.
3. В ультразвуковом исследовании лиц с ФП определение размеров ЛП и АО можно осуществлять в соответствии с протоколами, рекомендованными для СР, тогда как определение размеров ЛЖ

потребує більшого числа, желательно поциклових, измерений. Перспективи дальнейших исследований. Установленна зв'язь поциклових изменений биомеханических показателів ЛС с КДО ЛЖ

являється основою проведення дальнейших исследований для изучения ее отношений с другими важными показателями насосной функции сердца.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В., Локшин С.Л. // Международный медицинский журнал. 1997. № 3. С. 6-9.2.
2. Дзяк Г.В., Васильева Л.И. // Украинский кардиологический журнал. 2002. № 4. С. 135-139.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. - Санкт-Петербург: "Фолиант". 1999. 175 с.
4. Яблчанский Н.И., Вакуленко И.П., Мартыненко А.В. и др. Интерпретация в клинической физиологии сердца. (Для настоящих врачей). - Харьков: Изд. Национального университета внутренних дел. 2001. 168 с.
5. Clark D.M., Plumb V.J., Epstein A.E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. № 30. P. 1039-1045
6. Daoud E.G., Weiss R., Bahu M. et al. // Am. J. Cardiol. 1996. № 78. P. 1433-1436.
7. Edmands R.E., Greenspan K., Fisch C. // J. Clin. Invest. 1970. № 49. P. 738-746.
8. Gibson D.G., Broder G., Sowton E. // Br. Heart. J. 1971. № 33. P. 388-393.
9. Hardman S.M.C., Noble M.I.M., Biggs T. et al. // The Cardiovascular Research. 1998. № 38. P. 82-90.
10. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. et al. // Am. J. Cardiol. 2001. № 87 (9). P. 1116-1119.
11. Muntinga H.J., Gosselink A.T.M., Blanksma P.K. et al. // Heart. 1999. № 82. P. 575-580.
12. Noble M.I.M. // Heart. 2000. № 84. P. 89-89.
13. Schneider F., Martin D.T., Schick E.C. et al. // Am. J. Cardiol. 1997. № 80 (5). P.586-590.
14. Takagaki M., McCarthy P.M., Chung M. et al. // Heart. 2002. № 88. P. 170-176.

## КЛАС СТАНДАРТНОГО ВІДХИЛЕННЯ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І УЛЬТРАЗВУКОВІ ПОКАЗНИКИ ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПРЕДСЕРДЬ

*Т.П. Яблчанська<sup>1</sup>, І.П. Вакуленко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
<sup>2</sup>Донецький державний медичний університет

#### РЕЗЮМЕ

Проведені ультразвукові обстеження 2 репрезентативних груп пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь (ФП - група дослідження) і синусовим ритмом (СР - група порівняння) показали, що при ФП не тільки збільшуються розміри лівого серця, але і порушуються структурні взаємовідносини його камер, головним чином лівого шлуночка. В ультразвуковому обстеженні осіб з ФП визначення розмірів лівого передсердя та аорти можна виконувати у відповідності до протоколу, рекомендованого для СР, тоді як визначення розмірів лівого шлуночка потребує більшої кількості, бажано поциклових, вимірів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ультразвук, ліве серце, фібриляція передсердь

## CLASS OF STANDARD DEVIATION OF LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION AND ULTRASOUND INDECES OF LEFT HEART CHAMBERS BY ATRIUM FIBRILLATION

*T.P. Yabluchanskaya<sup>1</sup>, I.P. Vakulenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University; <sup>2</sup>Donetsk State Medical University

#### SUMMARY

Conducted ultrasound researches of 2 representative groups of patients with continuous atrium fibrillation (AF - research group) and sinus rhythm (SR - comparing group) has shown that there was not only an increased left heart size, but also a violation in structural relations between its chambers, mostly of left ventricle. In ultrasound research of patients with AF it is possible to calculate left atrium and aorta sizes according the protocols recommended for SR, unlike left ventricle size calculation which demands more number of beat-to-beat measurings.

**KEY WORDS:** ultrasound, left heart, atrial fibrillation

УДК: 615.1:616.36

## ПРОФІЛЬ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ ЯК ФАКТОР МОДУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

*В.В. Пилипчук*

Волинський державний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк

### РЕЗЮМЕ

Методами тетраполярної реовазографії проведено дослідження показників центральної гемодинаміки у осіб з різним рівнем фізичної активності: легкоатлетів-стайєрів і неспортсменів. Встановлено, що у спортсменів ударний об'єм крові в 1,3 рази, а ударний індекс на 35% вище в порівнянні з аналогічними показниками у неспортсменів. В той же час серед легкоатлетів ЧСС в 1,4 рази нижче, що свідчить про виражену брадикардію. Показники хвилинного об'єму кровообігу не мали достовірних відмінностей в обох групах. Таким чином, регулярні фізичні навантаження здатні економізувати функціональну активність серця і запобігати серцевій недостатності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** центральна гемодинаміка, фізична активність

Гіподинамія є однією із видових ознак сучасного життя і спричиняє низку патоморфологічних і патофізіологічних зрушень, які стають основою для формування ішемічної хвороби серця, ожиріння, гіпертонічної хвороби, невротичних розладів тощо [2]. Зниження м'язового тону негативно позначається перш за все на функціональному стані органів серцево-судинної і дихальної систем, які втрачають можливості щодо оптимальної роботи не лише за умов напруженої діяльності, але й у стані спокою [6].

Важливого значення проблема гіпокінезії набуває серед молоді, бо ростучий і формуючий організм не має достатньо надійних захисно-компенсаторних механізмів у напрямі протидії несприятливим факторам життєвого середовища [5]. На сьогодні, виходячи із даних літератури, відбувається формування значних сукупностей людей із різним профілем рухової активності, які впродовж тривалих проміжків часу підтримують її на відносно сталому рівні [1, 3, 4]. Безперечно, що поміж осіб таких груп спостерігаються різні параметри, які характеризують функціональний стан серцево-судинної системи і серця зокрема - центрального насосного органа людського організму, однак більшість вищезазначених питань залишаються малодослідженими [5].

Ось чому актуальним представляється експериментальне вивчення насосної функції серця, яка тісно пов'язана з кровообігом і показниками центральної гемодинаміки. Такі дослідження можуть стати надійними діагностичними і прогностичними критеріями серед осіб із різним профілем рухової активності [7].

Таким чином, метою роботи було співставлення параметрів центральної гемодинаміки серед осіб із різним кінетичним рівнем.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення показників центральної гемодинаміки проводили за допомогою апаратного комплексу "Аскольд", використовуючи метод тетраполярної реографії за М.І.Тищенко [6]. Електроди накладали на верхні (область променево-зап'ясткових суглобів) і нижні (область гомілково-стопних суглобів) кінцівки. Між шкірою та електродами розташовували чотирьохшарову марлеву серветку, змочену 10 % розчином натрію хлориду. За умов автоматичного комп'ютерного аналізу у положенні лежачи визначали наступні реографічні показники: ударний об'єм крові (УОК, мл), хвилинний об'єм крові (ХОК, л/хв), ударний індекс (УІ, мл/м<sup>2</sup>), серцевий індекс (СІ), (л/(хв м<sup>2</sup>)). Останні два показники найбільш точно характеризують УОК і ХОК, так як враховують площу тіла досліджуваних (S, м<sup>2</sup>), виходячи із індивідуальних антропометричних даних - росту і маси тіла, які попередньо задаються на комп'ютері. За допомогою аурікулярного пульсометра оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС, ударів/хв).

Контингент досліджуваних (100 осіб) склали особи чоловічої статі віком 18-23 роки. Чоловіки були розділені на дві групи: I - студенти-спортсмени (50 осіб), які впродовж останніх 2-3-х років займались бігом на довгі дистанції і мали високу спортивну кваліфікацію (1-й розряд, кандидат у майстри, майстер спорту); II - студенти-неспортсмени (50 осіб) із пасивним (гіподинамічним) способом життя. Попередньо стан здоров'я оцінювали за медичними картками, де усі за даними диспансерних обстежень вважались практично здоровими.

Цифрові дані обраховані методами варіаційної статистики із використанням пакета прикладних програм "Bio star" (США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нами при вивченні параметрів центральної гемодинаміки встановлено, що у студентів-спортсменів достовірно більший ( $p < 0,05$ ) ударний об'єм крові в порівнянні із неспортсменами. Достовірно більшим виявився і ударний індекс - він на 35 % у спортсменів вищий, аніж у неспортсменів (таблиця). Якщо врахувати, що частота серцевих скорочень у спортсменів на 30 % нижча, то стає очевидним, що серцево-судинна система функціонує у них більш економно, витрачаючи на аналогічну роботу меншу кількість енергетичних ресурсів. Даний факт може пояснюватись формуванням резервно-адаптивного потенціалу серцевого м'яза. Останній полягає у структурно-функціональній перебудові серцевої діяльності (збільшення об'єму і маси міокарда, а також посилення швидкості перебігу окисно-відновних біохі-

мічних процесів у саркоплазмі кардіоміоцитів) [1, 4].

Порівнюючи хвилиний об'єм крові в обох досліджуваних групах, ми не виявили достовірної різниці між ними. Аналогічна картина спостерігалася і з боку серцевого індексу ( $p > 0,05$ ). Даний факт свідчить про те, що економне функціонування серцево-судинної системи у спортсменів, забезпечує аналогічні із неспортсменами потреби організму у крові та поживних речовинах. При цьому у спортсменів спостерігається значно менше напруження функціональної активності серця. Кількість крові, яка виштовхується за рівні проміжки часу (за 1 хв.) приблизно однакові поміж двох груп. Але якщо у першій (спортсмени) це досягається за рахунок зростання ударного об'єму, то у другій - за рахунок частоти серцевих скорочень (таблиця).

Таблиця

Показники центральної гемодинаміки студентів першої і другої груп спостереження ( $M \pm m$ )

Гемодинамічні показники	Перша група	Друга група	P
УОК, мл	80,2±3,2	60,2±2,2	<0,05
ХОК, л/хв	4,4±0,3	4,7±0,3	>0,05
УІ, мл/м <sup>2</sup>	41,5±2,1	31,0±4,7	<0,05
СІ, л/(хв · м <sup>2</sup> )	2,3±0,1	2,4±0,3	>0,05
S, м <sup>2</sup>	1,93±0,3	1,94±0,4	>0,05
ЧСС, ударів/хв	55,0±3,3	78,2±7,7	<0,05

## ВИВОДИ

Таким чином, гіподинамія, як показали наші спостереження, призводить до зниження функціональної активності серцевої діяльності, що позначається на параметрах центральної гемодинаміки. Це проявляється критичним зростанням частоти серцевих скорочень у стані спокою, зниженням ударного об'єму крові та ударного індексу. Як показують експериментальні дослідження, довготривала гіподинамія може викликати підвищену чутливість серцево-судинної і дихальної систем до фізичних впливів і тоді навіть мінімальні навантаження здатні спричинити перенапруження і зрив захисно-компенсаторних механізмів, що ймовірно стає причиною гіпертонічної хвороби чи ішемічної хвороби серця [2, 3, 7].

І навпаки - дієвий профіль рухової активності представляється на сьогодні найбільш оптимальним з точки зору профілактики серцево-судинної патології. Як показують наші дослідження, підвищення адаптивного потенціалу серця у спортсменів відбувається за рахунок об'ємних (УОК, УІ) показників, в основі яких не лише посилення максимальних функціональних можливостей, а й підвищення ефективності (економічності) серцевої діяльності.

Подальші дослідження із даної проблеми можуть стосуватися розробки комплексних підходів щодо оцінки рівня функціональної спроможності серцево-судинної системи як при відборі перспективної молоді у секції з легкої атлетики, так і корегування тренувально-змагального процесу поміж спортсменів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апанасенко Г.Л. Здоров'я спортсмена. -Одеса: ОДМУ. 2002. С.12-17.
2. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. -К.: Здоров'я. 1998. 248 с.
3. Бобров В.О., Білоножко О.Г., Степаненко А.П. та ін. // Лікар. справа. 2000. № 1. С. 7-13.
4. Булатова М.М. // Наука в олимп. спорте. 1999. Спец. вып. С. 33-50.
5. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. -СПб.: Гиппократ. 1995. 448 с.
6. Мол А.П. Клиническая реография. -Киев: Здоров'я. 1977. 168 с.
7. Шестакина Н.В., Монахов Б.С. // Пробл. соц. гигиены и история медицины. 1995. № 2. С. 32-35.



## **ПРОФИЛЬ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ФАКТОР МОДУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ**

*В.В. Пилипчук*

Волинский государственный университет имени Леси Украинки, г. Луцк

---

### **РЕЗЮМЕ**

Методами тетраполярной реовазографии проведено исследование показателей центральной гемодинамики у лиц с различным уровнем физической активности: легкоатлетов-стайеров и неспортсменов. Установлено, что у спортсменов ударный объем крови в 1,3 раза, а ударный индекс на 35 % выше по сравнению с аналогичными показателями у неспортсменов. В то же время среди легкоатлетов ЧСС в 1,4 раза ниже, что свидетельствует о выраженной брадикардии. Показатели минутного объема кровообращения не имели достоверных отличий в обеих группах. Таким образом, регулярные физические нагрузки способны экономизировать функциональную активность сердца и предотвращать сердечную недостаточность.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** центральная гемодинамика, физическая активность

## **THE TYPE OF PHYSICAL ACTIVITY AS CENTRAL HEMODYNAMIC MODULATION FACTOR**

*V.V. Pilipchuck*

Volyn state university after Lesya Ukrainka, town Lutck

---

### **SUMMARY**

The investigations of central hemodynamic indices in men with different physical activity level by tetrapole reovasography method were made. It has determined that in sportsmen stroke blood volume in 1,3 times and stroke index by 35 % higher that ones in non-sportsmen. At that time among long distance runners heart rate is in 1,4 times lower that point out to pronounced bradycardia. The circulation minute volume indices didn't have authentic differences in two groups. It has been emphasized that regular physical activity can economize heart function and prevent heart-vessels failure.

**KEY WORDS:** central hemodynamic, physical activity

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 597/2003  
**МЕДИЦИНА**  
Випуск 6

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 1.11.2003 р. Формат 70x108/16

Папір офсетний. Друк різнографічний.

Ум. друк. арк. 11,1. Обл.-вид. арк. 13.

Тираж 200 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

ПП «Азамаєв В.Р.» 61144, м. Харків,  
вул. Героїв праці, 17