

## ИНТЕРНЕТ - ТЕЛЕМОНИТОРИНГ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ

*Г. Хуттен*

Институт Биомедицинской техники  
Технический Университет Граца (Австрия)

---

### РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

УДК 61: 002

## MONITORING OF INTRAMYOCARDIAL ELECTROGRAMS AND THEIR DIAGNOSTIC POTENTIAL

*H. Hutten*

Institute of Biomedical Engineering Technical University, Graz (Austria)

---

### SUMMARY

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

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

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

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

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

## INTRODUCTION

Recording of intramyocardial electrograms has long been used routinely in order to diagnose or to localize disturbances of the occurrence of excitations and their spreading over the heart [7]. This invasive procedure is restricted to shortterm monitoring. The intramyocardial electrograms are obtained by leads that are transvenously connecting the heart with an extracorporeal signal receiving station. Usually the signals are acquired with restricted frequency bandwidth. The basic assumption is that the electrode monitors the near-field excitation process, i.e. the summing action potential of a small volume of tissue around the electrode. Typical electrode positions are near the sinus node, the AV-node, the His bundle and along other parts of the conduction pathways. The diagnostic information is primarily represented in the temporal pattern, the moment of appearance of the excitation at the site of the electrode, e.g. the His bundle. Only coarse variations in the shape of the summing action potentials are considered. Recording of intramyocardial electrograms, although still applied for certain diagnostic procedures, has lost some of its clinical importance since the availability of small and easy-to-wear devices for longterm Holter monitoring, especially in the field of arrhythmia detection.

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

longterm monitoring and therapy management.

## MATERIALS AND METHODS

In the last years advanced pacemakers became available with broad-bandwidth telemetry capability (0,3-200 Hz). Equipped with fractally coated electrodes (all appliances BIOTRONIK, Berlin, Germany), these devices render possible the recording of intramyocardial electrograms with high-resolution in diagnostic signal quality [2]. The electrodes can be situated either in intraventricular, intraatrial or epimyocardial position. Electrograms can be obtained either from the spontaneously beating (SVE) or from the paced heart (VER). By inductive coupling, the electrograms are transmitted in real time to an extracorporeal data acquisition station. After analogue-to-digital conversion (sampling rate 667 Hz, resolution 0,1 mV) different procedures of signal analysis like beat detection, rhythm analysis, beat classification, signal averaging and pattern extraction can be employed. Special attention is paid to the detection of changes in the signal morphology. Signal analysis is performed by specially developed, tailored software based on MATLAB. A comfortable data bank system has been installed where the complete data files with the raw data can be stored and used for extended signal analysis. Identification of each patient is achieved with the pacemaker identification code heading the respective data file.

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

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

became obvious that intramyocardial electrograms contain information not only on rejection, but also on infection (fig. 1). Another group are patients with different kinds of cardiomyopathies, e.g. patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Since these patients are supplied with a dual-chamber pacemaker, the primary aim has been to properly adjust the AV-delay and thereby to reduce the pumping workload of the heart. In those cases the objective has been to assess the suitability of the intramyocardial electrogram for therapy management. The hypothesis has been that the AV-delay is properly adjusted if the myocardium is excited with a high degree of capture by the stimulus, i.e. that fusion beats are avoided.

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

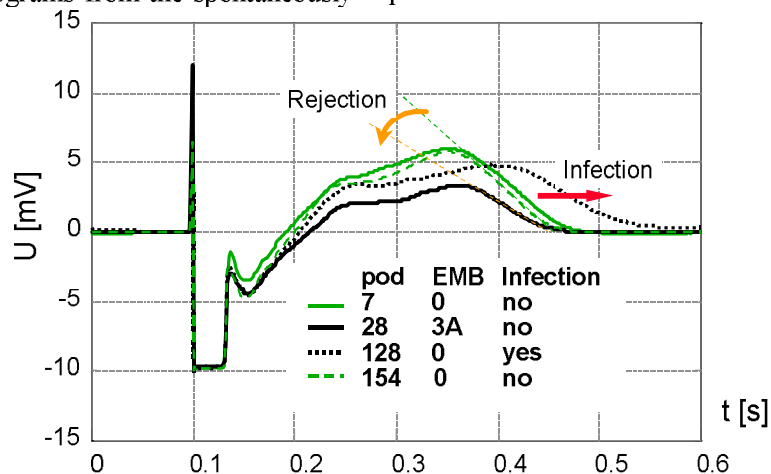
## RESULTS AND DISCUSSION

Here only some results can be presented in summarizing form:

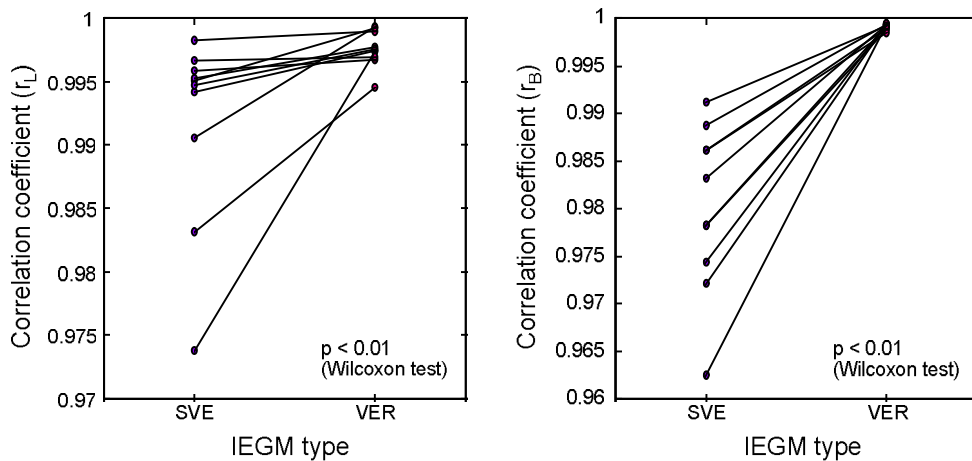
1. In heart transplant recipients, the signal reproducibility of intramyocardial electrograms after the posttransplant period has been proven to be excellent if standardized protocols are employed. Considering both the beat-to-beat variability ( $\tau_B$ ) and the longterm reproducibility ( $\tau_L$ ) of the signal morphology, the evoked responses (VER) are superior to the electrograms from the spontaneously

beating heart (SVE). This is shown in fig. 2 for 10 follow-ups in heart transplant recipients beyond the 14th postoperative day [3]. Only follow-up recordings have been considered when episodes with clinically significant diseases (e.g. rejection, infections) could be excluded.

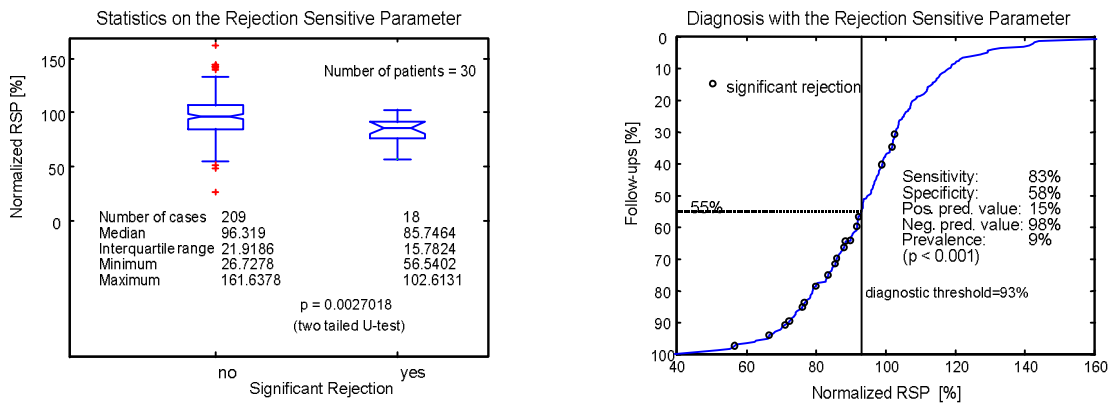
2. In different methodological approaches the potential of intramyocardial evoked responses for rejection monitoring has been assessed and compared against the results of endomyocardial biopsies. Since endomyocardial biopsy is related with expenses, risks in application, subjective evaluation and long interexamination periods, the aim has been the development of an alternative method with comparable diagnostic validity. Fig. 3 shows the results of a multicenter blinded study. Since it has been found that the results of endomyocardial biopsy are different from hospital to hospital and frequently are not considered for therapeutic decisions, in this study the results of the evaluation of endomyocardial electrograms (VER) have been referred to clinically significant rejection episodes, i.e. when the physicians have decided to augment rejection therapy. The correlation of the VER evaluation with such rejection episodes prove the validity of the approach to utilize the VER for therapy management in transplant patients. This is emphasized by the results illustrated in fig. 4. This statistics reveals a comparison of the death of transplant patients with the parameter VER\_Tslew calculated from VERs that have obtained in the last weeks before the patients have died. From this presentation it can be concluded that the VERs from transplant patients have a high diagnostic potential for the final outcome.



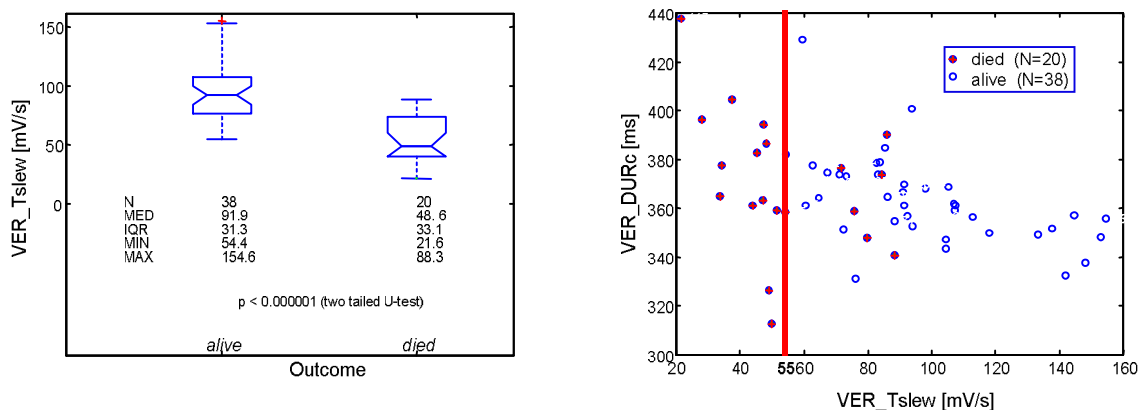
**Fig. 1.** Averaged ventricular evoked response acquired from the same patient at different follow-up examinations after heart transplantation. The table shows the post-operative day and whether a rejection (EMB results) or an infection was present or not on the day when the respective signal was recorded.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



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



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



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

3. Intramyocardial electrograms are superior to <sup>76</sup> extracorporeal electrograms for several reasons,

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

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

RR interval of all regular heart beats within an

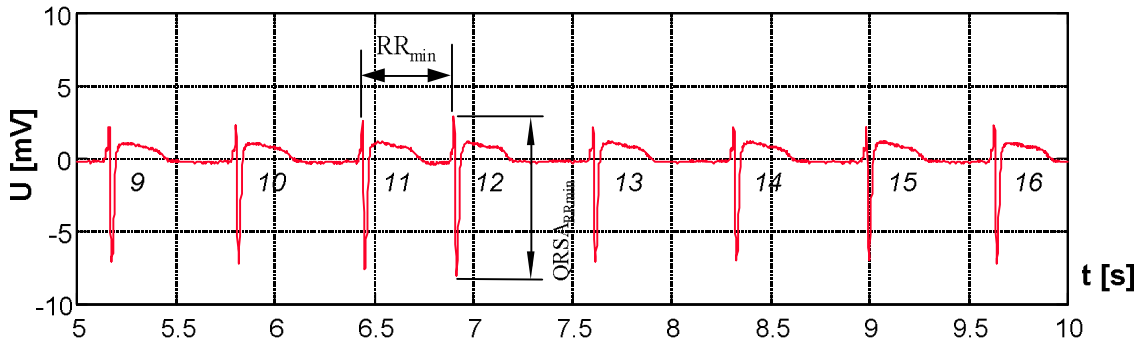


Fig. 5. Section of an IMEG recording showing a premature QRS complex with normal contour (heart beat #12) as well as the definitions of the parameters mathematically extracted by signal analysis [5]

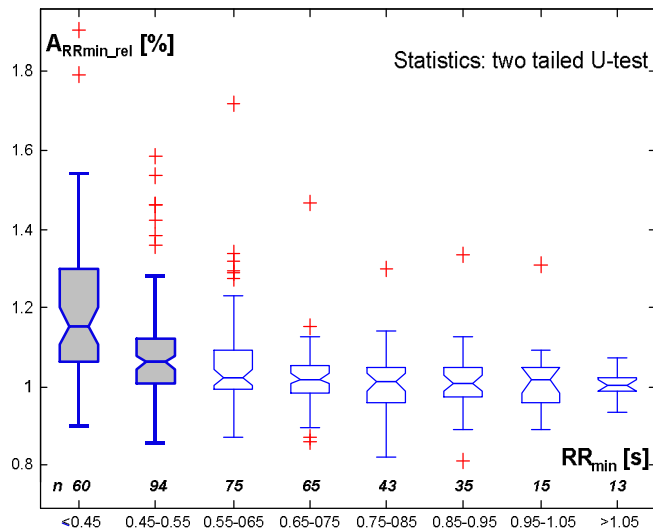


Fig. 6. The boxplots show a significant difference of  $ARR_{min\_rel}$  between groups with  $RR_{min}$  lower than 0.55 s and all other groups [5]

4. Shortening the AV-period in patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy (HOCM) has been shown to be an effective therapeutic measure in those patients. On the one hand the ventricular filling period should not be too

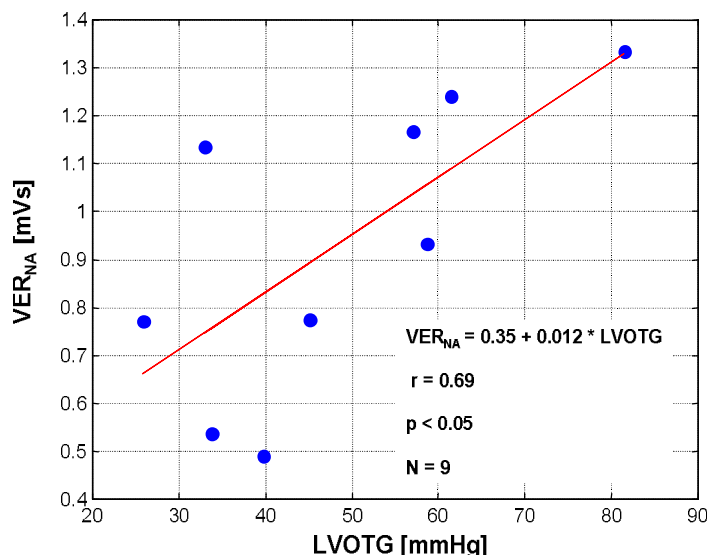
short, on the other hand the ejection caused by pacemaker stimulated ventricular contraction should be nearly completed before the sinus node induced contraction around the aortic outflow tract starts. The Left Ventricular Outflow Gradient

(LVOTG) measured by echocardiography decreased from a pre-pacemaker implant value of 98 +/- 22 mmHg to 59 +/- 24 mmHg ( $p < 0.01$ ) in 9 patients when the VER has been used to optimize the AV-interval by achieving full ventricular capture and thus avoiding fusion beats [6]. Fig. 7 shows that the LVOTG is correlated with the VER parameter  $VER_{NA}$  ( $p < 0.05$ ).

Up to now it is not possible to realistically assess the full diagnostic potential of intramyocardial electrograms. Clinical research has just started utilizing advanced pacemaker technology with the features for high quality signal sensing and the telemetric capability for monitoring those signals. There is already a large and still growing body of service in signal processing and data management can be provided by specialized centers to which the data can be sent by Internet. The reliability and suitability of the Internet for this data transmission

evidence that intramyocardial electrograms present diagnostically relevant information that cannot be obtained from surface electrograms. Serious shortcomings of surface electrograms are their poor longterm reproducibility and the effect of relative displacement between the heart as the source of the signal and the electrode position on the surface by ventilation. Hence, the superior features of intramyocardial electrograms should be evaluated for longterm risk monitoring and therapy management. Modern telecommunication technology renders possible the worldwide transmission of medical data like intramyocardial electrograms for computer-assisted signal processing using tailored software.

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



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

## REFERENCES

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

## МОНІТОРИНГ ІНТРАМІОКАРДІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОГРАМ І ЇХ ДІАГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

Г. Хуттен

Інститут Біомедичної техніки  
Технічний Університет Граца (Австрія)

---

### РЕЗЮМЕ

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

З використанням кардіальних кардіостимуляторів з можливостями телеметрії і широкою пропускну здатністю (0,3-200 Гц), що мають у своєму складі фракційно обкутані електроди, став можливим контроль ІМЕГ, записаних при спонтанному ритмі і контрольованому ззовні. Ці сигнали спочатку використовувалися, щоб контролювати процеси відторгнення пересаженого серця. Були встановлені протоколи для стандартизованих клінічних іспитів, що дозволяють усувати помилки (наприклад, час доби, зміна положення тіл, параметри стимуляції, тощо). Для обробки сигналів, заснованих на класифікації випадку, усереднення, і обчислення необхідних параметрів розроблене спеціалізоване програмне забезпечення.

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

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

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

## МОНИТОРИНГ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Г. Хуттен

Институт Биомедицинской техники  
Технический Университет Граца (Австрия)

---

### РЕЗЮМЕ

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

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

Получены ИМЭГ с превосходной долговременной воспроизводимостью морфологии сигнала. В большинстве случаев могли оцениваться переходные влияния в течение периода, следующего за внедрением

электродов. По своей воспроизводимости ИМЭГ превосходили поверхностные электрограммы. Тщательная обработка сигналов структурной морфологии ИМЭГ позволила получить клинически значимую информацию, которую невозможно получить с помощью поверхностной электрокардиографии. Желудочные вызванные реакции (ВВР) получались с помощью того же электрода, который использовался для стимуляции. Наличие ВВР в пересаженном сердце указывали не только на острое оттождение и эпизоды инфекции, но и имели большое прогностическое значение для контроля реципиента. Кроме того, ИМЭГ - мониторинг позволил контролировать гемодинамическое состояние сердца, например конечно-диастолический объем. Он также использовался для АВ-контроля у пациентов с кардиомиопатиями.

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

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

УДК: 612.017:616.379-008.64

## **ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПРОСТЫМИ ДИАБЕТИЧЕСКИМИ РЕТИНОПАТИЯМИ**

*Ю.А. Демин, Н.Н. Попов, Е.А. Романова*

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

### **РЕЗЮМЕ**

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабетическая ретинопатия, иммунитет

### **ВВЕДЕНИЕ**

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

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

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находилось 130 больных

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

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

Количественное содержание в крови CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> клеток определяли методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител серии ИКО, ВОИЦ, Москва [7].

Пролиферативную активность лимфоцитов и индекс стимуляции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием ФГА изучали в РБТЛ. Реакцию проводили в круглодонных планшетах российского производства. ФГА использовали фирмы «Difco». Клетки культивировали в течение 72 часов в CO<sub>2</sub>-инкубато-