

УДК 616.12-008.331.1-092-085.225.2:001.891.7

В. А. Штанько, канд. мед. наук, доц.

## ВОЗМОЖНОСТИ СИНХРОННОГО МОНИТОРИНГА СОПРЯЖЕННЫХ ФУНКЦИЙ ВЕДУЩИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ В ОЦЕНКЕ САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ ВЫБОРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.12-008.331.1-092-085.225.2:001.891.7

В. А. Штанько

## МОЖЛИВОСТІ СИНХРОННОГО МОНИТОРИНГУ СПРЯЖЕНИХ ФУНКЦІЙ ПРОВІДНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ В ОЦІНКІ САНОГЕНЕТИЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТА І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ВИБОРІ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

У роботі наведено спектр діагностичних можливостей спіроартеріокардіоритмографії для оцінки стану провідних регуляторних систем організму, саногенетичного статусу, вибору адресної антигіпертензивної фармакоterapiї та контролю її ефективності у пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією II та III стадій. Установлено, що фармакоtherапевтична нормалізація функціонального балансу парасимпатичної та симпатичної нервових систем у впливі на електричну діяльність серця і периферичний судинний тонус є визначальною в стабілізації механізмів, які дозволяють досягти цільових значень артеріального тиску систоли і діастоли. Проте спіроартеріокардіоритмографічні параметри свідчать про те, що антигіпертензивній фармакоtherапії притаманна слабка профілактична здатність щодо синкопальних станів.

**Ключові слова:** первинна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна фармакоtherапія, спіроартеріокардіоритмографія.

UDC 616.12-008.331.1-092-085.225.2:001.891.7

V. A. Shtanko

## SIMULTANEOUS MONITORING USAGE IN SANOGENETIC STATE DETERMINATION AND ADEQUATE CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

This work presents diagnostic possibilities of spiroarteriocardiorhythmography in sanogenetic state determination, adequate choice and efficacy monitoring of antihypertensive pharmacotherapy in patients with primary arterial hypertension II and III stage. It was found that balance normalization of parasympathetic and sympathetic nervous system stabilizes electrical activity of the heart and peripheral vascular tonus. This leads to normalization of systolic and diastolic blood pressure. However, spiroarteriocardiorhythmography indicates that used antihypertensive pharmacotherapy has limited possibilities in syncope states prevention.

**Key words:** primary hypertension, antihypertensive therapy, spiroarteriocardiorhythmography.

### Актуальность темы

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию среди всех причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения как в Украине, так и за рубежом. Несмотря на активное внедрение программ по профилактике болезней системы кровообращения, их распространенность неуклонно возрастает. В наибольшей степени это характерно для первичной артериальной гипертензии (ПАГ), прирост которой в общей структуре кардиоваскулярных заболеваний составил 70,9 %. Даже учитывая широкий арсенал антигипертензивных лекарственных средств, достичь целевых уровней артериального давления (АД) при регулярном приеме фармакоtherапевтических препаратов, согласно клиническим протоколам и рекомендациям по лечению указанной патологии, удается только у 14 % пациен-

тов [1]. Помимо этого, у 76 % больных отмечается «феномен ускользания», который характеризуется снижением эффективности фармакоtherапии при позитивном результате первых доз. Неэффективность профилактических мероприятий обусловлена во многом недостаточностью знаний о патогенезе ПАГ, что затрудняет выбор адресных лекарственных средств с учетом состояния вегетативной нервной системы, регулирующей дыхательный и сердечно-сосудистый контуры. Перспективным представляется определение саногенетического статуса организма при помощи неинвазивной методики, позволяющей в режиме он-лайн диагностировать дизрегуляторную патологию посредством одновременной записи и компьютерного анализа спирограммы, электрокардиограммы и мониторинга АД как при спокойном, так и при форсированном дыхании [2]. Такими возможностями обладает прибор спиро-

артериокардиоритмограф (САКР). Простота проведения исследований как для пациента, так и для врача, возможность одновременного отслеживания скоррелированных функций организма, а также экспрессного компьютерного анализа полученных результатов позволяют определять состояние сопряженных функций организма как на стартовом этапе, так и в процессе фармакотерапии, что в свою очередь существенно повысит эффективность медикаментозных и немедикаментозных мероприятий и, таким образом, улучшит качество жизни и отдаленный прогноз пациентов с ПАГ [3].

**Цель** исследования — установить критерии диагностики состояния сопряженных функций ведущих регуляторных систем и их роль в оптимизации антигипертензивной фармакотерапии при ПАГ.

### Материалы и методы исследования

Обследованы, лечились и находились под клиническим наблюдением в Центре реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета на кафедре внутренней медицины № 2 28 пациентов с ПАГ II и III стадий (ПАГ II и ПАГ III соответственно), включенных в открытое контролируемое исследование. Мужчины и женщины — в равных количествах, в возрасте 39–72 лет, средний возраст —  $(59,0 \pm 1,5)$  года. Из числа исследуемых 17 % — работники морехозяйственного комплекса. Распределение пациентов в зависимости от стадии, степени и уровня риска развития осложнений ПАГ показано в табл. 1.

Представленные характеристики свидетельствуют, что исследуемая группа относится к заметно осложненной, в которой ПАГ с высоким (3) и очень высоким (4) риском установлена у 2/3 больных. Причем у пациентов с ПАГ II отягощенность обусловлена абдоминальным ожирением, дислипидемией (фенотипы ПА и ПВ), энцефалопатией I степени.

Серьезная осложненность определялась у больных с ПАГ III: постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения III и IV функциональных классов, СН IIa стадии, транзиторные ишемические атаки, дисциркуляторная энцефалопатия II, реже III стадии. Практически у всех исследуемых с ПАГ III установлен распространенный остеохондроз позвоночника. Последний при ПАГ II встречался реже.

Всем пациентам был выполнен полный спектр физикальных, лабораторных и инструментальных исследований, предусмотренный действующими клиническими протоколами и рекомендациями по диагностике и лечению ПАГ II и ПАГ III [4; 5]. Дополнительно после получения информированного согласия каждому пациенту было проведено тестирование на приборе САКР с оп-

ределением 36 критериев, характеризующих как состояние, так и резервные возможности саногенетических систем организма. Исследование проводилось в ранние утренние часы натощак при условии отсутствия приема антигипертензивных лекарственных средств не менее трех дней перед исходным тестированием. Повторная САКР осуществлялась через 7, 14 и 21 день с момента начала антигипертензивной фармакотерапии. Полученные результаты анализировались экспрессно в компьютерном режиме с последующей обработкой результатов в статистических программных пакетах (Statistica 6.0).

Для простоты изложения сложно интерпретируемого полисистемного анализа ограничили только двумя ранжирами оценок: I — гиподисфункционально-напряженные и II — гипердисфункционально-напряженные [6; 7].

### Результаты исследования и их обсуждение

В динамике 3 нед. с семидневным интервалом изучения функциональных напряжений пациенты регулярно принимали следующие группы фармакологических препаратов: 4 (14 %) пациента —  $\beta$ -адреноблокаторы; 8 (29 %) пациентов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); 2 (7 %) пациента — диуретики; 1 (4 %) пациент лечился блокаторами  $Ca^{2+}$ -каналов; 13 (46 %) пациентам проводилась комбинированная терапия, представленная сочетанием перечисленных препаратов, причем в 4 случаях использовалась комбинация из трех препаратов.

В первую очередь оценивали параметры АД, так как интегральный уровень систолического (СД) и диастолического давления (ДД) традиционно используется в качестве предиктора этапов развития артериальной гипертензии и ее осложнений. Варианты верифицированных состояний по обозначенным уровням напряженности СД и ДД у исследуемых пациентов приведены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, четко прослеживается эффективность лечения по ги-

Таблица 1

#### Стратификация риска первичной артериальной гипертензии в исследуемой когорте пациентов, n=28

Критерий стратификации ПАГ	Уровень регуляции	Встречаемость, %
Стадия ПАГ	II	52
	III	48
Степень ПАГ	1	37
	2	44
	3	19
Риск развития осложнений	1	0
	2	15
	3	22
	4	63

Таблица 2

**Распределение уровней напряженности артериального давления, %, мм рт. ст.**

Этап измерения	СД		ДД	
	I	II	I	II
При поступлении	8	19	8	8
Заключительный	8	0	22	0

перфункционально-напряженному ранжиру СД на момент завершения наблюдения. Так, исходный уровень напряженности составил 19 %, а на финальном этапе тестирования снизился до 0 %. В то же время в обозначенные периоды уровень гипонапряженности СД сохранялся неизменным (8 %/8 %). Уровень напряженности ДД различный по обоим ранжирам, однако тенденция носит однонаправленный позитивный ответ на антигипертензивную фармакотерапию. В случае гиподисфункционально-напряженного ранжира количество лиц, достигших целевого значения АД, возросло с 8 до 22 %, а при гипертензивном — с 8 до 0 %. Таким образом, оба варианта напряженности подтверждают эффективность лечения. Однако полученный результат не отвечает на основополагающий вопрос о реальном состоянии адекватной, сбалансированной стабилизации регуляторных механизмов, обеспечивающих целевые значения СД и ДД. Ниже приводятся результаты функционирования ведущих регуляторных систем, определяющих нормологическую кардиоваскулярную стабильность.

По результатам анализа интервалографии на стартовом этапе терапии установлено, что в момент первого визита более чем у каждого третьего больного регистрировался удлиненный интервал QT, что, по мнению современных исследователей, является предиктором возникновения синкопальных состояний. Через 21 день наблюдения частота выявления данного напряжения снижается незначительно, что свидетельствует о малоэффективной профилактике летальных исходов. Значительно чаще при первичном обследовании отмечаются напряженные состояния по ST-интервалу (у 2/3 больных), причем почти с одинаковой частотой в сторону гипо- и гиперсостояний. Согласно принятой интерпретации ЭКГ, снижение интервала ST трактуется как предиктор ишемических состояний миокарда, а увеличение интервала ST связывают с удлинением времени реполяризации, что свидетельствует о сниженном адаптационном резерве сердечной мышцы. Полученные результаты после максимального периода лечения подтверждают резкое (более чем в 4 раза) снижение частоты проявлений ишемических состояний в сердечной мышце, но лишь незначительное уменьшение частоты вариантов с удлиненным ST-интервалом.

Кардиоритмографическая оценка динамики течения ПАГ осуществлялась по двум интегральным критериям: общая мощность спектра кардиоритмов (TR, мс<sup>2</sup>) и соотношение парасимпатической и симпатической иннервации (LF/HF). Напряженные состояния систем, определяющих мощностные характеристики спектров кардиоритмов и варианты их вегетативной регуляции, встречаются с близкой частотой среди обследованного контингента (38 и 44 % соответственно). Они лишь незначительно уступают частоте напряжений в регуляции сократимости сердечной мышцы. Заслуживает внимания тот факт, что напряженные состояния в сторону гипо- и гиперфункций также идентифицируются с близкими частотами.

После проведенного лечения в 4,5 раза снижаются частота выявления гипонапряжений в интегральном спектре мощности кардиоритмов и частота выявления гипертензивных симпатических и парасимпатических вариантов. Приблизительно в 2 раза менее эффективна коррекция гипертензивных по интегральному спектру мощности кардиоритмов. Из приведенных результатов следует, что проводимая терапия заметно нивелирует пониженную мощность спектра кардиоритмов и нормализует обе ветви их вегетативной регуляции, но с заметно меньшей эффективностью снижает энергозатратный потенциал повышенной мощности спектров.

В процессе динамического изучения и оценки уровня напряженности вегетативного обеспечения СД выбраны два критерия: интегральной мощности спектра систолического давления (TR<sub>ДД</sub>, мм рт. ст.<sup>2</sup>) и соотношение парасимпатической/симпатической иннервации (LF<sub>ДД</sub>/HF<sub>ДД</sub>). Анализ полученных результатов позволил констатировать, что встречаемость напряженных состояний в системе регуляции систолического ритма достаточно незначительная, частоты гипо- и гиперфункциональных вариантов равномерные, а динамика вариантов плохо предсказуема. Другими словами, на основе детекции регуляторных механизмов систолических ритмов оценка эффективности лечения ПАГ недостаточно информативна. Вероятно, это связано с тем, что систолический ритм, отражающий преимущественно функциональную достаточность систолического выброса крови, является одной из центральных точек приложения большинства лекарственных препаратов, используемых в комбинированном лечении ПАГ.

Динамика вегетативной регуляции артериального ДД, преимущественно характеризующего состояние периферического сосудистого тонуса, изучалась по параметрам, аналогичным вышеуказанным (TR<sub>ДД</sub>, мм рт. ст.<sup>2</sup> и LF<sub>ДД</sub>/HF<sub>ДД</sub>). Частотные характеристики гиподисфункциональных состояний заметно превосходят гиперфункциональные (почти в 4 раза), хотя и отмечаются

относительно редко (у каждого седьмого обследуемого), при этом отмеченные функциональные напряжения не корректируются используемым комплексом фармпрепаратов. С выраженной частотой у каждого второго больного детектируется напряженный уровень симпатической иннервации ДД, который менее чем у каждого второго корректируется в процессе лечения. С достаточно высокой частотой (у каждого четвертого больного) отмечается напряженный уровень парасимпатической иннервации, также корректируемый у каждого второго пациента.

### Выводы

1. Спироартериокардиоритмографическое исследование является высокоэффективным методом диагностики состояния сопряженных функций ведущих регуляторных систем организма и верификации саногенетического статуса пациента.

2. При ПАГ с высокой частотой отмечаются дисрегуляторные состояния ДД как в сторону гипо-, так и гиперфункциональных сдвигов.

3. Абсолютные значения АД являются параметрами оценки эффективности лечения, однако не отражают суть реального состояния адекватной, сбалансированной стабилизации регуляторных систем, обеспечивающих целевые значения СД и ДД.

4. Проводимая антигипертензивная фармакотерапия эффективно предотвращает ишемические состояния в миокарде, но в меньшей степени позитивно сказывается на восстановлении адап-

тационных процессов в нем и слабо профилактирует синкопальные состояния.

5. Проведенная комбинированная фармакотерапия способствует нормализации функционального баланса в деятельности парасимпатической и симпатической систем организма, подчеркивая ее главенствующую роль в достижении и стабилизации истинно целевых значений АД.

6. Использование САКР позволяет своевременно вносить коррективы в проводимую лекарственную терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України* : аналітико-статистичний посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький [та ін.]. – К., 2011. – 165 с.

2. *Пивоваров В. В.* Информационно-измерительные системы медицинской диагностики нервной регуляции кровообращения / В. В. Пивоваров. – СПб., 2010. – 343 с.

3. *Романчук А. П.* Современные подходы к оценке кардиореспираторных взаимодействий у спортсменов / А. П. Романчук. – Одесса : Астропринт, 2006. – 232 с.

4. *Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні* / за ред. Р. В. Богатирьової, В. М. Коваленка. – К. : МОРІОН, 2012. – 120 с.

5. *Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Артеріальна гіпертензія* : Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. (про затвердження та впровадження медико-технологічних документів та стандартів медичної допомоги при артеріальній гіпертензії).

6. *Педагогическая санология* / Л. А. Носкин, В. Ф. Кришошеев, В. Р. Кучма [и др.]. – М. : МИОО, 2005. – 224 с.

7. *Клюшин Д. А.* Доказательная медицина. Применение статистических методов / Д. А. Клюшин, Ю. И. Петунин. – М. : ООО «И. Д. Вильямс», 2008. – 320 с.

УДК 613.2:546.173/175:616-092:574.24

І. М. Трахтенберг, акад. НАМН України,

В. В. Бабієнко, канд. мед. наук, доц.

## БІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ

## ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НІТРИТАМИ ТА НІТРАТАМИ

*Інститут медицини праці НАМН України, Київ, Україна,*

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 613.2:546.173/175:616-092:574.24

И. М. Трахтенберг, В. В. Бабиенко

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НИТРИТАМИ И НИТРАТАМИ

*Інститут медицини праці НАМН України, Київ, Україна,*

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Обсуждаются различные патобиологические механизмы влияния экзогенных нитритов и нитратов на организм. Авторы утверждают, что существующая методология нормирования не исключает поиска новых подходов для определения уровня безопасного влияния экзогенных факторов на организм. Современная патофизиологическая концепция о дисруптивном влиянии прекурсоров NO позволяет рекомендовать пересмотр существующих гранично допустимых уровней суточного поступления нитратов с едой и питьевой водой. Серьезная экспериментальная работа и прагматическое отношение должны быть применены относительно этой проблемы.

**Ключевые слова:** гигиена окружающей среды, нитраты, нитриты, загрязнение, патофизиология.