



В.В. Сиволап, О.В. Назаренко

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА ТА ТРИМЕТАЗИДИНУ НА ВМІСТ CD40 ЛІГАНДУ, ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА 6-КЕТО-ПРОСТАГЛАНДИНУ F<sub>1α</sub> У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ**

*Запорізький державний медичний університет*

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, залізодефіцитна анемія, CD40 ліганд, дисфункція ендотелію.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, железоздефицитная анемия, CD40 лиганд, дисфункция эндотелия.

**Key words:** acute myocardial infarction, iron deficiency anemia, CD40 ligand, endothelial dysfunction.

Метою дослідження була оцінка важкості процесів атерогенезу ендотеліальної дисфункції та вивчення впливу препаратів заліза та триметазидину на стан судинного ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда (ІМ) в поєднанні із залізодефіцитною анемією (ЗДА). У дослідження було включено 115 хворих (65 чоловіків і 50 жінок, середній вік 62 роки). Встановлено, що наявність ЗДА у хворих на гострий Q-ІМ асоціюється зі збільшенням швидкості прогресування процесів атерогенезу, про що свідчить вірогідне збільшення рівня CD40 ліганду, пов'язане з важкістю анемії та ендотеліальної дисфункції. Нормалізація рівня гемоглобіну на фоні прийому препаратів заліза в хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА не супроводжується вірогідним зменшенням проявів дисфункції ендотелію. Додавання триметазидину до базисної терапії хворих на Q-ІМ із ЗДА сприяє значному покращенню функціонального стану ендотелію.

Целью исследования была оценка выраженности процессов атерогенеза и эндотелиальной дисфункции, изучение влияния препаратов железа и триметазида на состояние сосудистого эндотелия у больных Q-инфарктом миокарда (ИМ) в сочетании с железоздефицитной анемией (ЖДА). В исследование было включено 115 больных (65 мужчин и 50 женщин, средний возраст 62 года). Установлено, что наличие ЖДА у больных острым Q-ИМ ассоциируется с увеличением скорости прогрессирования процессов атерогенеза, о чем свидетельствует достоверное увеличение уровня CD40 лиганда, связанное с тяжестью анемии и эндотелиальной дисфункции. Нормализация уровня гемоглобина на фоне приема препаратов железа у больных Q-ИМ в сочетании с ЖДА не сопровождается достоверным уменьшением проявлений дисфункции эндотелия. Добавление триметазида к базисной терапии больных Q-ИМ и ЖДА способствует значительному улучшению функционального состояния эндотелия.

The aim of research was evaluation of intensity of processes of atherogenesis and endothelial dysfunction and study of iron drugs and trimetazidine effects on the endothelial function in patients with Q-wave myocardial infarction (Q-MI) and iron deficiency anemia (IDA). The study included 115 patients (65 men and 50 women, middle age 63 years). It was established, that the progress of atherogenesis in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia is more quickly, sensible marker of it is increase of CD40 ligand level, related to degree of anemia and endothelial dysfunction. Normalization of hemoglobin level with use of iron preparations in patients with Q-MI and IDA don't improve endothelial function. Trimetazidine in addition to basic therapy of patients with Q-MI and IDA promote the improvement of the functional state of endothelium.

**Р**езультати експериментальних та клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [19]. Одна з основних функцій ендотелію – підтримка судинного тону – реалізується завдяки продукції релаксуючих та констрикторних факторів, що впливають на гладком'язовий шар. Неадекватне розширення судини, з одного боку, може бути обумовлено зниженням утворення оксиду азоту, а з іншого – збільшенням вивільнення ендотеліну-1 (ЕТ-1) ендотелієм судин [5].

В регуляції реакцій запалення і атерогенезу провідна роль належить міжклітинним взаємодіям у сигнальній системі рецептору CD40 та його ліганду [13]. Високий рівень циркулюючого CD40 ліганду (CD40 L) перешкоджає репарації ерозованої поверхні атеросклеротичної бляшки, а також пригнічує синтез і/або секрецію тромбомодуліна, що призводить до зменшення антикоагулянтних властивостей ендотелію [18].

На сьогоднішній день доведена важлива роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі атеросклерозу та ІХС [17]. Не викликає сумнівів необхідність корекції дисфункції ендотелію як показника адекватності терапії хворих [14].

Незважаючи на доведення ролі оксидантного стресу в патогенезі анемічного синдрому та тісного взаємозв'язку ендотелію з процесами перекисного окислення ліпідів, ендотеліальна функція у хворих з анемією залишається недостатньо вивченою, а дані досліджень є суперечливими [9, 12].

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** була оцінка важкості процесів атерогенезу та ендотеліальної дисфункції і вивчен-

ня впливу препаратів заліза та триметазидину на стан судинного ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) в поєднанні із залізодефіцитною анемією (ЗДА).

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Було обстежено 115 хворих на гострий Q-ІМ (65 чоловіків та 50 жінок) віком від 43 до 80 років (середній вік 62,7±0,94 роки). Основну групу спостереження склали 69 хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА. До контрольної групи увійшли 46 пацієнтів із Q-ІМ без анемічного синдрому. Діагноз Q-ІМ виставлявся згідно з критеріями ВООЗ. Діагноз ЗДА верифікували за наявності характерної гематологічної картини периферичної крові та змін показників обміну заліза. У дослідженні не включали хворих на туберкульоз, злоякісні новоутворення, хронічну ниркову недостатність, з гострими кровотечами в анамнезі. Протягом перших трьох діб перебування у стаціонарі всім хворим визначали кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну і гематокри-ту, вміст сироваткового заліза та феритину (ФР).

Хворі на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА були розподілені на три групи. До першої групи спостереження увійшли 23 хворих з протипоказаннями до призначення препаратів заліза (непереносимість препаратів заліза в анамнезі). Хворі 1-ї групи отримували тільки базисне лікування гострого Q-ІМ: аспірин 75-100 мг/доб; гепарин внутрішньовенно 5000 ОД болюс, 1000/ОД/год внутрішньовенно краплинно протягом 24 годин, потім підшкірно 7,5 тис. ОД \* 4 р/доб протягом 4-5 днів з поступовим зниженням дози; β-блокатори, інгібітори АПФ, нітрати, статини у середньотерапевтичних дозах. Другу групу склали 23 хворих на Q-ІМ із ЗДА, які отримували базисну терапію Q-ІМ та препарати заліза (Ранферон-12, Ranbaxi) 100 мг/доб. До



третьої групи були включені пацієнти з Q-ІМ на фоні ЗДА, яким разом з базисною терапією Q-ІМ були призначені препарати заліза (Ранферон-12, Ranbaxi) 100 мг/доб та триметазидин (Предуктал MR, Servier) в дозі 35 мг 2 р/д. Тривалість спостереження склала 3 місяці.

Концентрацію CD40 L, ФР, ET-1 і стабільного метаболіту простагліцину – 6-кетопроостагліцину  $F_{1\alpha}$  (6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ ) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірм «Elisa» (США), «Peninsula» (США), «DRG» (США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики (пакели ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Statistica 6.0»). Використовували двохвибірковий t критерій Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок, критерії Вілконсона, Манна-Уїтні, кореляційний аналіз проводили за допомогою критеріїв r Пірсона, Спірмена. Достовірними відмінності вважали за умови  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Показники «червоної крові», гематокриту, обміну заліза у хворих на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА

Показники	Q ІМ із ЗДА	Q ІМ без ЗДА
Гемоглобін, г/л	99,2±1,45*	144±1,37
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	3,22±0,05*	4,45±0,04
Гематокрит, у.о.	0,35±0,006*	0,44±0,008
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,05±0,31*	15,84±0,68
Феритин, нг/мл	5,72±0,66*	31,83±4,39

\* - різниця показників між групами достовірна,  $p < 0,0000001$

Таблиця 2

Динаміка показників «червоної крові», гематокриту, обміну заліза у хворих на Q-ІМ із ЗДА на фоні базисного лікування

Показники	До лікування	Після лікування	p
Гемоглобін, г/л	97,13±2,13	101,07±4,36	>0,05
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	3,15±0,07	3,29±0,12	>0,05
Гематокрит	0,35±0,01	0,35±0,02	>0,05
Сироваткове залізо, мкмоль/л	6,99±0,49	7,43±0,99	>0,05
Феритин, нг/мл	4,70±0,62	5,45±1,05	>0,05

Таблиця 3

Динаміка показників «червоної крові», гематокриту, обміну заліза у хворих на Q-ІМ із ЗДА на фоні лікування препаратами заліза

Показники	До лікування	Після лікування	p
Гемоглобін, г/л	99,56±2,73	126,5±2,32	0,0001
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	3,18±0,08	3,98±0,06	0,0001
Гематокрит	0,35±0,01	0,43±0,01	0,0007
Сироваткове залізо, мкмоль/л	6,52±0,51	12,53±1,26	0,001
Феритин, нг/мл	5,45±1,28	27,66±6,05	0,01

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент госпіталізації середні рівні гемоглобіну (табл. 1), гематокриту, ФР, сироваткового заліза і кількості еритроцитів у хворих на Q-ІМ із ЗДА були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів без анемічного синдрому ( $p < 0,0000001$ ).

За даними клінічних досліджень при гострій ішемії міокарда рівень ET-1 у циркулюючій крові значно підвищується та корелює з важкістю патологічного процесу [20]. Також у хворих на ІМ спостерігається зниження [11] сироваткової концентрації вазодилаторів (простагліцину та його стабільного метаболіту – 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ ). В доступній літературі ми не знайшли даних щодо вмісту 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$  та ET-1 у хворих на гострий Q-ІМ із ЗДА.

У гострому періоді Q-ІМ в хворих із ЗДА та без анемічного синдрому спостерігалось вірогідне зниження концентрації 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$  та збільшення рівня ET-1 у порівнянні зі здоровими особами. Достовірних відмінностей вмісту ендотеліальних вазоактивних речовин у хворих на Q-ІМ із ЗДА та без анемічного синдрому виявлено не було (рис. 1).

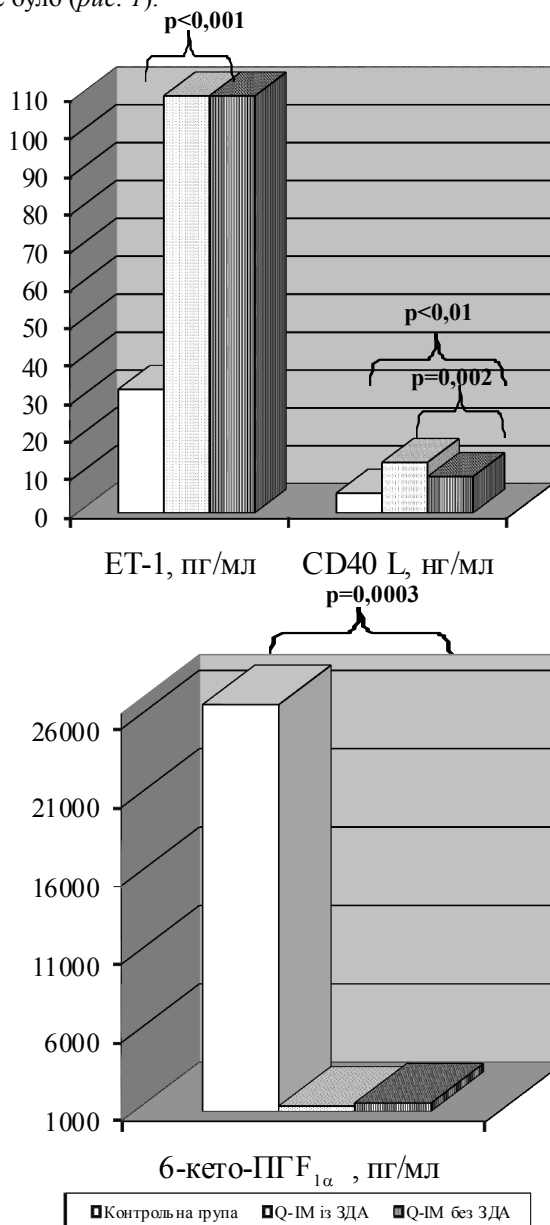


Рис. 1. Вміст CD40 ліганду та ендотеліальних вазоактивних речовин в сироватці крові хворих на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА

Відомо, що хворі на ЗДА мають підвищений ризик розвитку венозного тромбозу, ішемічного інсульту [15, 16]. Ряд авторів вказують, що зменшення антиоксидантного захисту у хворих на ЗДА і як наслідок розвиток оксидантного стресу, може викликати підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів, що має особливу значимість у хворих з вже існуючими атеросклеротичними ураженнями [7]. Високий рівень CD40 L, важливим джерелом якого є тромбоцити, свідчить про посилення реакції запалення і активацію тромбоцитарної ланки гемостазу хворих на гострий коронарний синдром [4].

У нашому дослідженні концентрація CD40 L в сироватці крові хворих на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб. При міжгруповому аналізі вмісту CD40 L у пацієнтів з Q-ІМ було виявлено достовірне зростання (в 1,4 рази,  $p < 0,01$ ) рівня CD40 L у хворих із ЗДА, порівняно з групою хворих без анемічного синдрому (рис. 1).

При проведенні кореляційного аналізу в обох групах хворих на Q-ІМ спостерігався позитивний зв'язок рівня CD40 L з вмістом ET-1 ( $r_1 = 0,61, p_1 = 0,001; r_2 = 0,72, p_2 = 0,001$ ) та негативний - з рівнем 6-кето-ПГ F<sub>1α</sub> ( $r_1 = -0,51, p_1 = 0,009; r_2 = -0,67, p_2 = 0,004$ ). У хворих на Q-ІМ із ЗДА спостерігався тісний негативний зв'язок вмісту CD40 L з рівнем гемоглобіну та середньою кількістю еритроцитів ( $r = -0,48, p = 0,001$ ).

Таким чином, наявність ЗДА у хворих на Q-ІМ сприяє більш вираженим проявам процесів атерогенезу та запалення, про що свідчить підвищений рівень CD40 L, тісно пов'язаний з важкістю анемії та ендотеліальною дисфункцією в хворих на Q-ІМ із ЗДА.

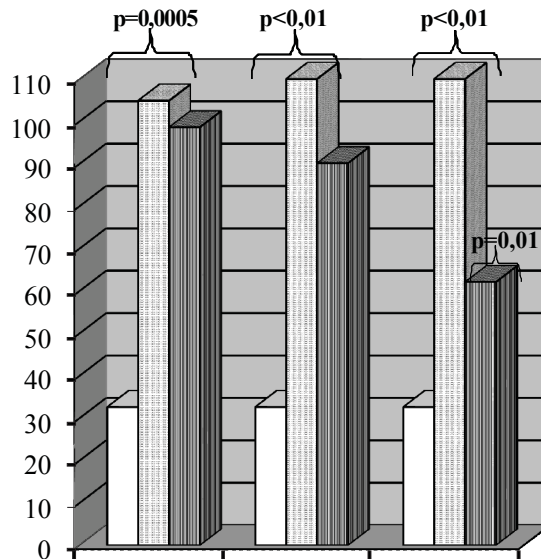
У хворих на ЗДА спостерігаються явища оксидантного стресу, що призводить до пошкодження ендотелію та розвитку ендотеліальної дисфункції [3]. В нашому дослідженні після 3-місячного спостереження у хворих на Q-ІМ із ЗДА, що отримували тільки базисну терапію ІМ, показники «червоної крові» і обміну заліза залишалися зниженими (табл. 2). Також в 1 групі зберігався підвищений, порівняно з групою контролю, рівень ET-1 в сироватці крові та низька концентрація 6-кето-ПГ F<sub>1α</sub> (рис. 2).

Таблиця 4

**Динаміка показників «червоної крові», гематокриту, обміну заліза у хворих на Q – ІМ із ЗДА на фоні лікування препаратами заліза та триметазидином**

Показники	До лікування	Після лікування	p
Гемоглобін, г/л	101,04±2,71	133,4±1,83	0,0001
Еритроцити, *10 <sup>12</sup> /л	3,34±0,10	4,08±0,05	0,0003
Гематокрит	0,35±0,01	0,44±0,007	0,0001
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,64±0,58	14,88±1,13	0,0003
Феритин, нг/мл	7,01±1,40	26,57±2,86	0,01

У ряді робіт продемонстровано позитивний вплив триметазидину на ендотеліальну функцію у хворих на ІМ [6, 10.]. Вважають, що основою нормалізації ендотеліальної функції під впливом триметазидину є його системний антиоксидантний ефект, який поширюється не лише на міокард, й на ендотелій [1]. Разом з цим R. Belardinelli та співавтори припускають, що триметазидин має здатність



1 група 2 група 3 група  
ET-1, пг/мл

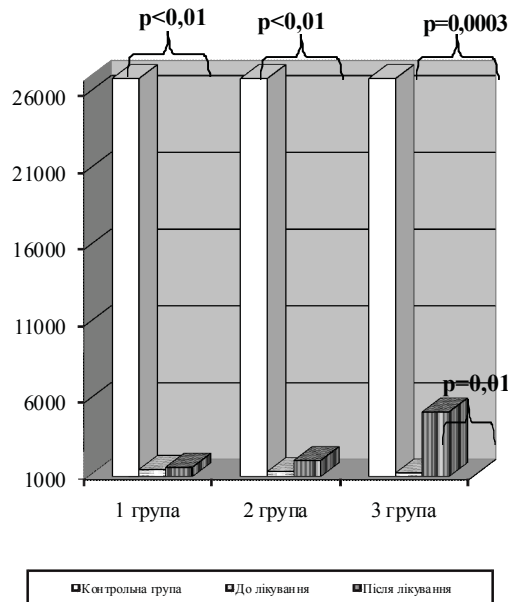


Рис. 2. Динаміка вмісту ET-1 та 6-кето-ПГ F<sub>1α</sub> у хворих на Q-ІМ із ЗДА.

покращувати функцію ендотелію іншим шляхом, а саме за рахунок підвищення продукції ендотелієм оксиду азоту [8].

У нашому дослідженні після 3-місячного лікування у хворих на Q-ІМ із ЗДА, яким додатково до базисної терапії Q-ІМ і ЗДА був призначений триметазидин, на фоні нормалізації рівнів гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів та вмісту сироваткового заліза і ФР (табл. 4) спостерігалось вірогідне зменшення підвищеного рівню ET-1 (на 59%,  $p = 0,01$ ) та зростання зниженого вмісту 6-кето-ПГ F<sub>1α</sub> (в 4,2 рази;  $p = 0,01$ ) в сироватці крові (рис. 2).

При порівнянні концентрації ендотеліальних вазоактивних речовин в сироватці крові хворих на Q-ІМ та ЗДА після лікування (рис. 3) у хворих, що отримували триметазидин, спостерігалися достовірно менші рівні ET-1 і більш високий вміст стабільного метаболіту простагліцину



іну – 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ , ніж у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

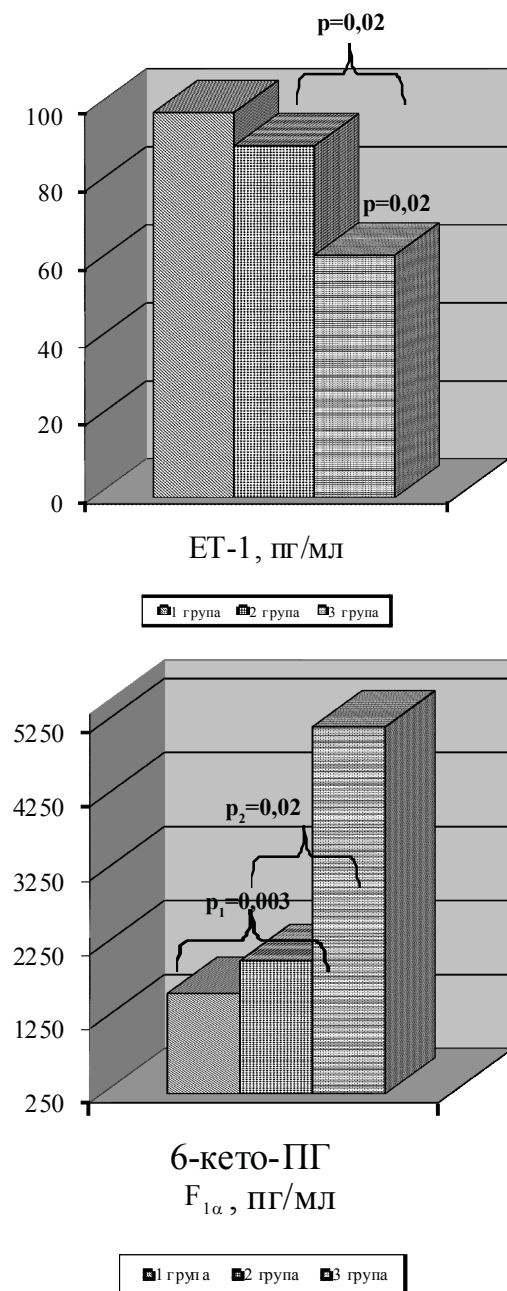


Рис. 3. Показники рівнів ET-1 та 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$  у хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА після лікування.

#### ВИСНОВКИ.

1. У хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА спостерігається більш швидке прогресування процесів атерогенезу, про що свідчить вірогідне збільшення рівня CD40 ліганду, пов'язане з важкістю анемії та ендотеліальної дисфункції.

2. У хворих на Q-ІМ із ЗДА та без супутнього анемічного синдрому не виявлено достовірних відмінностей вмісту ET-1 та 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ .

3. Через 3 місяці спостереження у хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА, яким не призначали препарати заліза та триметазидин, мала місце лише тенденція до зниження рівня ET-1 та підвищення концентрації 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ .

4. Нормалізація рівня гемоглобіну на фоні прийому пре-

паратів заліза в хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА не супроводжується вірогідним зменшенням вмісту ET-1 та підвищенням рівня 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$ .

5. Додавання триметазидину до базисної терапії хворих на Q-ІМ із ЗДА сприяє значному покращенню функціонального стану ендотелію, вірогідному зниженню рівня ET-1 на 59% ( $p=0,01$ ) та збільшенню вмісту 6-кето-ПГ  $F_{1\alpha}$  в 4,2 рази ( $p=0,01$ ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарной сердечной недостаточности: время пришло? // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – №2. – С. 8-20.

2. Дворецкий Л. И., Заспа Е. А., Литвицкий П. Ф. Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Терапевтический архив. – 2006. – Т.78, №1. – С. 52-57.

3. Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №5. – С. 40-44.

4. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Роль воспаления в развитии атеротромбоза: «противовоспалительные» эффекты клопидогреля // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 23-29.

5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы – X. Торсинг, 2000. – 432 с.

6. Пархоменко А.Н., Гончарова И.И. Сосудодвигательная функция плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: возможности коррекции дисфункции эндотелия при применении триметазидина // Украинский кардиологический журнал. – 2003. – №3. – С. 34-38.

7. Akins PT, Glenn S, Nemeth PM. et al. Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis // Stroke. – 1996. – Vol.27. – P. 1002-1005.

8. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Eur. Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 1102-1108.

9. Chaar V., Tarer V., Etienne-Julan M. ET-1 and eNOS gene polymorphisms and susceptibility to acute chest syndrome and painful vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia // Haematologica. – 2006. – Vol.91. – P. 1277-1278.

10. Dong X.D., Hu D.Y., Jia S.Q. Clinical study of trimetazidine for myocardial protection in acute myocardial infarction // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 46. – P. 633-636.

11. Gurbel PA, Murugesan SR, Lowry DR et al. Plasma thromboxane and prostacyclin are linear related and increased in patients presenting with acute myocardial infarction // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 1999. – Vol. 61. – P. 7-11.

12. Odemis E., Koca C., Karadag A. Nitric oxide affects serum ferritin levels in children with iron deficiency // Pediatr Hematol Oncol. – 2007. – Vol. 24. – P. 189-194.

13. Schonbeck U., Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability // Circ. Res. – 2001. – Vol.89. – P. 1092-1103.

14. Spieker L.E., Noll G., Luscher T.F. Therapeutic potential for endothelin receptor antagonists in cardiovascular disorders // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2001. – Vol. 1. – P. 293-303

15. Stolz E., Valdueza JM., Grebe M. et al. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited: results of a prospective study // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 729-734.

16. Swann I.L., Kendra J.R. Severe iron deficiency anaemia and stroke // Clin. Lab. Haematol. – 2000. – Vol. 22. – P. 221-223.

17. Tousoulis D., Charakida M., Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease // Heart. – 2006. – Vol.92. – P. 441-444.

18. Urbich C., Dernbach E., Aicher A. et al. // CD40 ligand inhibits endothelial cells migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species // Circulation. – 2002. – Vol.106. – P. 981-986

19. Valgimigli M., Merli E., Malagutti P. et al. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress. // Arch. Biochem. Biophys. – 2003. – Vol.420. – P. 255-261



20. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty // Chest. - 2005. - Vol.127. - P. 1491-1497

**Відомості про авторів.** Сиволап В.В. - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ. Назаренко О.В. - аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ.

**Адреса для листування:** Сиволап Віталій Вікторович, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб. Тел. (0612) 33-60-48.

УДК 616.832-004.2:616.839

*Ю.Н. Сорокин\*, К.П. Воробьев\*\**

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

*\*Луганский государственный медицинский университет, \*\*Луганская областная клиническая больница*

**Ключевые слова:** розсіяний склероз, варіабельність ритму серця, вегетативна нервова система, вегетативні проби.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, вариабельность ритма сердца, вегетативная нервная система, вегетативные пробы.

**Keywords:** multiple sclerosis, heart rate variability, autonomic nervous system, autonomic tests.

Вегетативна регуляція досліджена у 91 хворого на розсіяний склероз при проведенні окосерцевої, синокаротидної, солярної, пасивної ортостатичної й кліностатичної проб (середній вік –  $36,0 \pm 10,5$  років, середня тривалість хвороби –  $8,8 \pm 7,7$  років,  $3,8 \pm 1,3$  бали за шкалою EDSS).

Виявлене в старших вікових групах пригнічення сегментарної симпатичної й парасимпатичної іннервації й посилення ступеня синхронізації процесів управління при виконанні проб зі зміною положення тіла сполучалася з низькою ефективністю лікування. Вегетативна реактивність за даними проб з тиском на рефлексогенні зони при розсіяному склерозі не корелювала з тяжкістю стану й ефективністю лікування, що відбиває її недостатню діагностичну значимість.

Вегетативна регуляція досліджена у 91 больного рассеянным склерозом при проведенні глазосердечной, синокаротидной, солярной, пассивной ортостатической и клиностатической проб (средний возраст –  $36,0 \pm 10,5$  лет, средняя длительность болезни –  $8,8 \pm 7,7$  лет,  $3,8 \pm 1,3$  балла по шкале EDSS).

Выявленное в старших возрастных группах угнетение сегментарной симпатической и парасимпатической иннервации и усиление степени синхронизации процессов управления при выполнении проб с изменением положения тела сочеталось с низкой эффективностью лечения. Вегетативная реактивность по данным проб с давлением на рефлексогенные зоны при рассеянном склерозе не коррелировала с тяжестью состояния и эффективностью лечения, что отражает ее недостаточную диагностическую значимость.

Autonomic regulation is investigated in 91 patients with multiple sclerosis while carrying out oculocardiac, sinocarotid, solar, passive orthostatic and clinostatic tests (mean age –  $36,0 \pm 10,5$  years, mean duration of disease –  $8,8 \pm 7,7$  years,  $3,8 \pm 1,3$  points on EDSS).

The depression of a segmentary sympathetic and parasympathetic innervation discovered in the senior age groups and increase in the degree of synchronisation of control processes while carrying out the tests with changes in body position were combined with low efficiency of treatment. Autonomic reactivity according to the data of tests with pressure upon reflexogenic zones at a multiple sclerosis did not correlate with severity of condition and efficiency of treatment which reflects its insufficient diagnostic importance.

**Н**арушения вегетативной регуляции при рассеянном склерозе (РС) выявляются практически у всех больных, связаны с особенностями течения заболевания, имеют возрастные и половые различия и могут влиять на течение заболевания [3, 4, 8, 9]. Адаптивно-компенсаторные возможности организма оцениваются путем анализа вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. Чаще всего при этом используются данные проб с давлением на рефлексогенные зоны и с изменением положения тела, однако первые из них не лишены субъективного влияния исследователя, вторые – испытуемого. Расстройства вегетативной регуляции в ортостатической пробе (ОСП) выявляются у больных РС в половине случаев [8], однако активная ОСП не всегда дает возможность распознать нарушения адаптации. В связи с этим как наиболее информативную среди ОСП предлагается использовать пассивную ОСП (ПОСП) [1], при этом изменения вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных РС коррелируют с общим объемом МРТ-повреждений среднего мозга [10].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** определить диагностическую значимость вегетативных проб с давлением на рефлексогенные зоны и с изменением положения тела при проведении ПОСП у больных РС.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн: открытое проспективное наблюдательное исследование текущей клинической практики.

Пациенты: обследован 91 больной РС – 69 женщин и 22 мужчины, средний возраст –  $36,0 \pm 10,5$  лет, средняя длительность болезни –  $8,8 \pm 7,7$  лет, тяжесть состояния по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) –  $3,8 \pm 1,3$ .

**МЕТОДЫ.** Вегетативную реактивность исследовали путем проведения глазосердечной, синокаротидной и солярной проб. По результатам этих проб все больные были определены как парасимпатотоники (с повышенной реактивностью), симпатотоники (с пониженной) и мезотоники (с нормальной) [5, 7].

ПОСП проводили с помощью поворотного стола с возможностью подъема его в вертикальное положение с углом наклона  $80^\circ$  ВРС исследовали в состоянии покоя и во время проведения всех вегетативных проб. Объем каждой выборки составлял 128 кардиоинтервалов. Запись осуществлялась с помощью ритмокардиоанализатора, изготовленного на основе промышленного устройства и прошедшего государственную метрологическую аттестацию (свидетельство № Р 41/М-329-04), и нашей сертифицированной программы [2]. Программа анализа спектральных характеристик сердечного ритма прошла метрологическую аттестацию при помощи генератора эталонных сигналов по методу Е.А. Паламарчука [6].

Анализировались следующие показатели ВРС: средняя длительность кардиоинтервалов (meanR\_R, мс), стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (StandDev, мс), индекс напряжения регуляторных систем