

УДК 618.14-006.36.089.163:616-12.009.3

**ОЦЕНКА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО
СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Самородская Наталья Анатольевна

к. м. н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Пономарева Ася Игоревна – д. м. н., профессор
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Компаниец Ольга Геннадьевна

к. м. н., доцент

*Кубанский государственный медицинский
университет, МУЗ Городская больница № 2
(КМЛДО), Краснодар, Россия*

Пономарев Владислав Викторович – д. м. н.,
профессор
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Жуйко Алексей Александрович.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Макухин Валерий Валентинович

к. м. н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Метод оценки variability ритма сердца был использован для исследования адаптивно-регуляторных возможностей организма пациенток с миомой матки. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона снизило variability ритма сердца на всех этапах лечения. Делается вывод о необходимости дальнейшего изучения регуляторно-адаптивного статуса на фоне применения препаратов с помощью метода сердечно-дыхательного синхронизма.

Ключевые слова: АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА, ВАРИАбельность РИТМА СЕРДЦА, СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ, АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА, МИОМА МАТКИ

UDC 618.14-006.36.089.163:616-12.009.3

**CLINIC ASSESSMENT OF
REGULATORY-ADAPTIVE STATUS OF
PATIENTS**

Samorodskaya Natalya Anatolievna

MD, Dr.Sc. (Med.).

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Ponomareva Asya Igorevna – MD, Ph.D.(Med)
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Kompaniets Olga Gennadievna

MD, Dr.Sc.(Med), Ass. of Prof.

*Kuban State Medical University, City Hospital # 2
(KMMDA), Krasnodar, Russia*

Ponomarev Vladislav Viktorovich – MD, Ph.D.(Med)

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeevna

City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Zhuiko Alexey Alexandrovich

City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Makukhin ValeriyValentinovich

MD, Dr.Sc. (Med.)

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

The investigation of adaptive-regulatory body status in patients with uteral myoma was performed by heart rate variability assessment. Gonadotropic-releasing hormone agonists have decreased the heart rate variability in all steps of the treatment. It is concluded that more thorough study of regulatory-adaptive status combined with abovementioned drugs by cardio-respiratory synchronism should be performed.

Keywords: ADAPTIVE CAPABILITIES OF AN ORGANISM, HEART RATE VARIABILITY, GONADOTROPIC-RELEASING HORMONE AGONISTS, MYOMA OF THE UTERUS, CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM

Традиционно, рассматривая динамику состояния организма при любой патологии, исследователи изучают только одну специфическую детерминанту, методические усилия при этом направлены на оценку одного или нескольких параметров, характеризующих отдельные функции организма. Это противоречит концепции регуляторной функциональной интегрированности систем организма, определяющей надежность их совместной деятельности и адаптивную способность индивидуума. В последние десятилетия начали предприниматься попытки оценки регуляторно-адаптивного статуса здоровых и пациентов с некоторыми заболеваниями [1,2,3,4,5,6]. Параметры гемодинамики рассматриваются как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма, а вариабельность ритма сердца (ВРС) признана одним из наиболее информативных неинвазивных методов, свидетельствующих о нарушении адаптивно-регуляторных возможностей организма, обусловленных влиянием как физиологических, так и патологических факторов [7,8,9]. В отношении максимальной интегративности в оценке регуляторно-адаптивных возможностей представляет особый интерес метод сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), результирующие показатели которого формируются с участием ЦНС, нескольких сенсорных входов, вегетативной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, координированная работа которых может являться важным гарантом адекватности регуляторно-приспособительных реакций организма [10,11]. В последние годы внимание исследователей привлекла возможность оценки с помощью этого метода адаптивности не только здоровых лиц, но и пациентов с различной патологией. Несовершенство оценки фармакотерапии, сконцентрированной на точечную оценку параметра-мишени, невозможность предсказать на стадии доклинических исследований индивидуальную реактивность организма в ответ на воздействие лекарственного средства требуют поиска новых подходов к

методологии изучения эффективности и безопасности препаратов, в том числе и основанных на оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Накопление фактов изменения регуляторно-адаптивных реакций под воздействием лекарственных средств может способствовать новым направлениям фармакологического поиска.

Применение метода ВРС позволило оценить нам регуляторно-адаптивный статус пациенток с миомой матки на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Материал и методы. Пациенткам рекомендовался агонист ГнРГ, в дальнейшем производился анализ адаптивности в сформированных группах. Группа № 1 (34 пациентки) принимала бусерелин 4,2мг (Фарм-Синтез, Россия), в/м однократно, каждые 4 нед., группа № 2 (38 пациенток) принимала бусерелин (бусерелина ацетата раствор 0,2%), спрей назальный дозированный (Фарм-Синтез, Россия) соответственно традиционным схемам [12, 13]. Возраст обследованных женщин варьировал в пределах от 28 до 49 лет. Средний возраст больных – $40,2 \pm 8,34$ года. С целью увеличения воспроизводимости исследования ВРС и возможности использования нормативов, разработанных для 5-ти минутных участков ЭКГ, фоновую запись ЭКГ производили с 9.00 до 12.00 согласно общепринятым условиям проведения, использовался прибор «МКС-Kardi». ВРС проводилось исходно через месяц приема агонистов ГнРГ, через 3 и 6 месяцев лечения. Статистические методы исследования использовались согласно общепринятым рекомендациям [14].

Результаты. Анализ показателей ВРС у пациенток на фоне применения инъекционного бусерелина свидетельствует о повышении ригидности ритма. Так, через три и шесть месяцев произошло снижение временных параметров (рис.1): SDNN на 18,2% ($p < 0,01$) и 26,8% ($p < 0,05$), rMSSD на 9,9% ($p < 0,01$) и 19,2% ($p < 0,01$), HRVti на 21,2% ($p < 0,05$) и 33,7% ($p < 0,001$), pNN50 ($p < 0,001$) на 30,0% ($p < 0,001$) и 42,9%

($p < 0,0001$). Спектральные показатели отражают усиление симпатической активности: отмечается снижение высокочастотного компонента на 24,9% ($p < 0,05$) и 27,7% ($p < 0,05$), повышение LF на 26,0% ($p < 0,05$) и 68,0% ($p < 0,01$), увеличение коэффициента LF/HF на 81,0% ($p < 0,05$) и 132,0% ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с исходными данными (рис. 2).

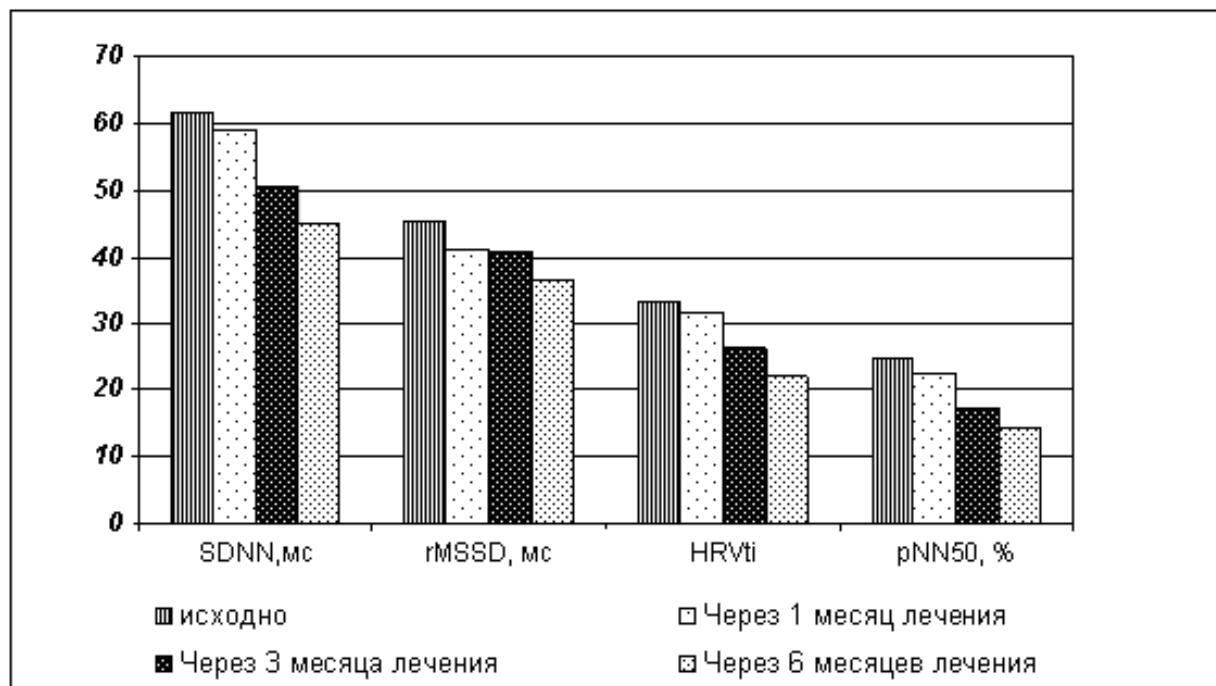


Рисунок 1 - Временные показатели вариабельности ритма сердца на фоне инъекционного бусерелина

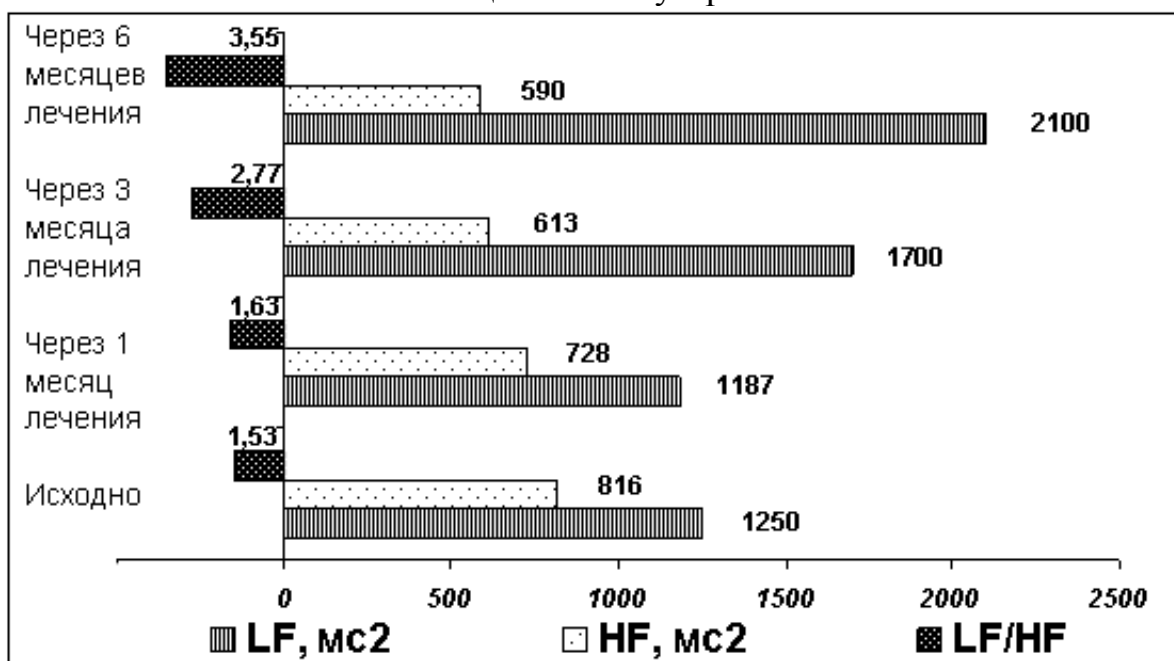


Рисунок 2 - Спектральные показатели вариабельности ритма сердца на фоне инъекционного бусерелина

Нами оценивался регуляторно-адаптивный и вегетативный статус пациенток с миомой матки на фоне применения бусерелина в интраназальной форме. Препарат вводится в носовые ходы после их очищения в дозе 900 мкг/сут, начиная в 1 или 2 день менструального цикла. В сравнении с данными до начала лечения у пациенток с миомой матки на фоне применения инсуффляций бусерелина наблюдалось достоверное снижение только SDNN и pNN50 на 13,5% ($p < 0,05$) и 28,1% ($p < 0,05$) соответственно через 3 месяца исследования (рис. 3). К концу трех месяцев лечения появилось нарастание мощности низкочастотных волн на 23,5%, снижение высокочастотного компонента на 15,5% ($p < 0,05$). Коэффициент LF/HF увеличился на 45,5% ($p < 0,01$). На последнем этапе наблюдения снижение HF на 12,7% ($p < 0,01$), LF увеличился на 21,3% ($p < 0,05$), LF/HF на 39,4% ($p < 0,05$) в сравнении со значениями до начала терапии (рис. 4).

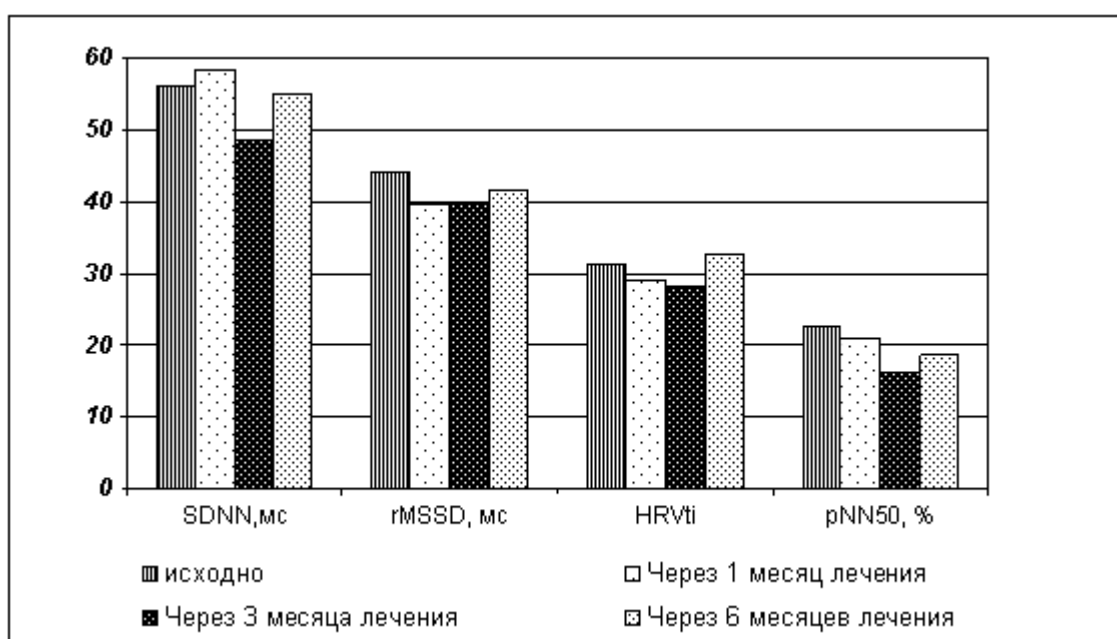


Рисунок 3 - Временные показатели variability ритма сердца на фоне интраназального бусерелина.

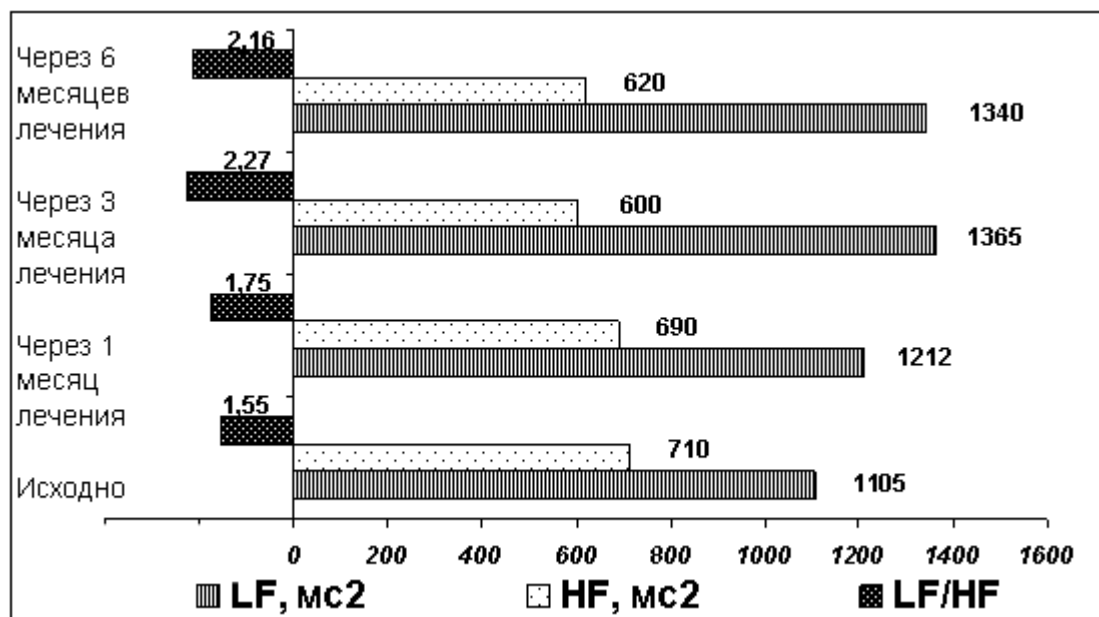


Рисунок 4 - Спектральные показатели variability ритма сердца на фоне интраназального бусерелина.

Несмотря на позитивный эффект в отношении регресса миоматозных узлов на фоне агонистов ГнРГ, регуляторно-адаптивный статус ухудшился, существенно нарушился симпато-парасимпатический баланс. Мы отметили, что меньшая выраженность изменений на фоне интраназального бусерелина коррелирует с более низкой комплаентностью лечения этой формой выпуска препарата. Низкая приверженность к лечению у бусерелина в интраназальной форме в реальной клинической практике не обеспечивая терапевтическую концентрацию в кровотоке, снижает ожидаемый эффект из-за недостаточно сформированного гипоэстрогенного фона. Общий принцип клинической фармакологии, постулируемый в основополагающих монографиях и руководствах [15,16,17] о зависимости выраженностью эффекта и концентрации препарата в системном кровотоке, объясняет полученных данных. Выраженность побочных эффектов, отражающих основу фармакодинамики, также зависит от концентрации препарата в системном кровотоке. Это объясняет наименьшую значимость изменений при лечении инфузиями бусерелина как спектральных и временных параметров ВРС. В тоже время

к концу трех и шести месяцев лечения нарастание мощности низкочастотных волн, снижение высокочастотного компонента все же зарегистрировано. С учетом низкой клинической эффективности и довольно высокого коэффициента корреляции между изученными показателями можно предположить, что нарастание, например, симпатической активности связано не столько с медикаментозной гипоэстрогенией, сколько с усугублением клинического течения патологического процесса. Дать определенно объяснение этим фактам может дальнейшее проспективное фармакокинетическое исследование с определением корреляционных коэффициентов по отношению к концентрации препарата в системном кровотоке. Кроме того, перспективно в дальнейшем оценить состояние адаптивности в динамике с помощью метода СДС, позволяющего характеризовать не только отдельные звенья функционирования системы кровообращения преимущественно с точки зрения нарушения вегетативного баланса, а провести комплексную, интегральную оценку регуляторно-адаптивного статуса пациентов [18,19,20].

Литература

1. *Агаджанян Н.А.* Стресс. Адаптация. Репродуктивная система: монография / [и др.]. - Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2009. - 296 с.
2. *Бороян Р. Г.* Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов / Р. Г. Бороян; - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Практическая медицина, 2008. - 169 с.: ил.
3. *Белоусов Ю.Б.* Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич. - М., Литтерра, 2005. - 288 с. Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия».
4. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика.*/ Под ред. А. М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.
5. *Гудков Г.В.* Применение спектрального анализа для характеристики типов variability сердечного ритма плода и его функционального состояния/ Г.В.Гудков, Г.А.Пенжоян, О.В.Туриченко, О.В.Сандомирская // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т. XIV, № 3. - С. 52-58. *Компаниец О.Г.* Адаптивно-регуляторные возможности организма при применении гипотензивных препаратов / О.Г. Компаниец // Кубанский научный медицинский вестник. - 2006. - № 9 (90). - С. 68-70.
7. *Куценко И.И.* Динамика параметров сердечно - дыхательного синхронизма в разные фазы менструального цикла / И.И.Куценко, Е.Г.Чернобай // Кубанский научный медицинский вестник. - 2002. - № 1. - С. 12 - 19.
8. *Миронова Т.Ф.* клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм) / Т.Ф.Миронова, В.А.Миронов. - Челябинск, Челябинский Дом печати, 1998. - 164 с.
9. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. - Иваново, 2000. - 200 с.
10. *Покровский В.М.* Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М.Покровский, В.Г. Абушкевич [и др.] // Физиология человека. - 2002. - Т. 28, № 6. - С. 101-103.
11. *Покровский В. М.* Формирование ритма сердца в организме человека и животных. - Краснодар: Издательство Кубань-Книга, 2007. - 143 с., ил.
12. *Покровский В.М.* Оценка эффективности лекарственных препаратов / В.М.Покровский, О.Г. Компаниец // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2008. - Т. 45, № 6. - С. 668 - 670.
13. *Покровский В.М.* Оценка регуляторно-адаптивных возможностей больных гипертонической болезнью при лечении лизиноприлом и ателололом / В.М.Покровский, А.И.Пономарева, С.В.Бочарова, Компаниец О.Г. // Терапевтический архив. - 2005. - №3. - С. 69 - 72.
14. *Пенжоян Г. А.* Проба сердечно-дыхательного синхронизма в оценке тяжести гестоза. Г. А. Пенжоян, С. Ч. Мезужок, А. А. Таймасукова, Ю. М. Перов //Кубанский научный медицинский вестник. - 2007. - №3. -С. 66 - 68.
15. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва; 3-е изд - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
16. *Руководство по рациональному использованию лекарственных средств / под ред. Л.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 768 с.*
17. *Тихомиров А.Л.* Миома матки / А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - 176с.: ил.
18. *Филиппенко Н.Г.* Клиническая фармакология и фармакотерапия в таблицах,

схемах и алгоритмах (разделы: основы клинической фармакологии, кардиология) : Учеб. пособие. / Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин. - М.: Медицина, 2004. - 116 с: ил. (Учеб. лит. Для студ. мед. и фарм. вузов).

19. *Pokrovskii V.M.* Alternative View on the Mechanism of Cardiac Rhythmogenesis / V.M.Pokrovskii // *Heart, LungCirc.* - 2003. - Vol. 12, Issue 1. - P. 18 - 24.

20. *Pokrovskii V.M.* Integration of the heart rhythmogenesis levels: heart rhythm generation in the brain / V.M.Pokrovskii // *Journal of integrative Neuroscience.* – 2005. - Vol. 1, № 2. - P. 161 – 168.