

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 13366

(13) С1

(46) 2010.06.30

(51) МПК (2009)

A 61B 5/0402

(54) **СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ
АДАПТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

(21) Номер заявки: а 20080193

(22) 2008.02.21

(43) 2009.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Алек-
сандрович; Шишко Виталий Иоси-
фович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ 9552 С1, 2007.

SU 1804782 А1, 1993.

RU 2036605 С1, 1995.

(57)

Способ выявления гиперпарасимпатической адаптационной реакции организма человека, заключающийся в том, что записывают электрокардиограмму человека в условиях проведения динамической ортоклиностатической пробы, причем пробу осуществляют с помощью поворотного стола для тилт-теста путем изменения положения тела человека в вертикальной плоскости от 0 до 60° непрерывными циклами вверх-вниз по 30 секунд в течение 5 минут, на основании полученных значений интервалов R-R строят кардиоинтервалограмму и при выявлении синусоидальной формы кардиоинтервалограммы адаптационную реакцию организма оценивают как гиперпарасимпатическую, обусловленную акцентуированной парасимпатической активацией.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может использоваться для оценки функционального состояния организма.

В последнее десятилетие наблюдается значительный интерес исследователей к изучению показателей вариабельности ритма сердца (ВСР). Нередко анализ ВСР сочетается с проведением функциональных проб, и в частности ортостатических проб, позволяющих оценить адаптационные реакции организма, связанные с изменением тонуса отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Анализ ВСР и ортоклиностастические пробы (ОКП) нашли широкое применение в клинической практике и в физиологических исследованиях. Ортостатические пробы позволяют проводить оценку регуляции вегетативной нервной системой деятельности сердца. Так, в частности, активная ортостатическая проба позволяет оценивать реактивность парасимпатического отдела ВНС, пассивная ортостатическая проба - реактивность симпатической нервной системы, а динамическая (модифицированная) ортоклиностастическая проба позволяет оценить адаптационные резервы организма при проведении ортоклиностастического стресс-теста. В то же время в настоящее время отсутствуют четкие критерии, определяющие степень хороших адаптационных реакций организма.

ВУ 13366 С1 2010.06.30

BY 13366 C1 2010.06.30

Известен способ исследования variability ритма сердца, включающий запись электрокардиограммы больного в положении лежа и стоя в течение 3 мин с последующим подсчетом продолжительности кардиоинтервалов, построением ритмограммы, ее анализом с использованием методов вариационной пульсометрии и спектрального анализа, отличающийся тем, что с целью выявления патологии вегетативной регуляции ритма, особенно скрытой, кроме общепринятых абсолютных спектральных показателей, в покое и в процессе активной ортостатической пробы, оценивают вклад каждого из 3 компонентов спектра колебаний ритма сердца [патент RU 2141246, 1999].

Недостатком способа является невозможность выявлять индивидуумов с высоким функциональным резервом.

Известен способ оценки функционального состояния регуляторных систем организма биологического объекта. Исследуют вегетативную регуляцию сердца, включая регистрацию и анализ RR-интервалограмм в покое и при проведении проб в следующей последовательности: активная ортостатическая проба (АОП), Вальсальвы (ПВ), Ашнера (ПА), с физической нагрузкой (PWC 120), и анализ изменений скорости и полноты восстановления уровня и волновой структуры RR-интервалограммы на участках исходного стимуляционного и постстимульного периодов, отличающийся тем, что дополнительно производят непрерывную регистрацию RR-интервалограммы в мониторинговом режиме 6-24 ч, фиксируют и анализируют эпизод нарушения сердечного ритма (СР), ситуацию, в которой он возник, по дневнику больного, а состояние вегетативной регуляции сердца определяют по характеру нарушения СР на участках RR-интервалограммы [патент RU 2103911, 1998].

Недостатком способа является необходимость использования большого количества методов диагностики и времени исследования (более 6-24 ч).

Наиболее близким к предлагаемому (прототипом) является способ оценки функционального состояния организма, включающий проведение электрокардиографического исследования путем проведения модифицированной ОКП, которую осуществляют посредством придания пациенту вертикального положения с помощью поворотного стола для тилт-теста, отличающийся тем, что изменение положения тела пациента от 0 до 60° в вертикальной плоскости осуществляют непрерывными циклами вверх-вниз по 30 секунд в течение 5 мин. При этом проводят динамическое исследование показателей сердечной деятельности методом анализа показателей variability сердечного ритма (BCP). Комплекс исследований проводят в первой половине дня (9-11 ч) натощак или не ранее чем через 1,5-2 ч после еды, в условиях психоэмоционального покоя [патент BY 9552, 2007].

Недостатком способа является то, что он не позволяет выявлять индивидуумов с высоким функциональным резервом.

Задача изобретения - разработать способ оценки адаптационного резерва организма, позволяющего проводить оценку функционального состояния организма индивидуумов.

Поставленная задача решается путем записи электрокардиограммы человека в условиях проведения динамической ортоклиностатической пробы, причем пробу осуществляют с помощью поворотного стола для тилт-теста путем изменения положения тела человека в вертикальной плоскости от 0 до 60° непрерывными циклами вверх-вниз по 30 с в течение 5 мин, на основании полученных интервалов R-R строят кардиоинтервалограмму и при выявлении синусоидальной формы кардиоинтервалограммы адаптационную реакцию организма оценивают как гиперпарасимпатическую, обусловленную акцентуированной парасимпатической активацией.

Способ осуществляют следующим образом. Проводят электрокардиографическое обследование пациента путем проведения динамической ОКП, которую осуществляют посредством придания пациенту вертикального положения с помощью поворотного стола для тилт-теста, позволяющего изменять положение тела пациента в вертикальной плоскости от 0° до 60° непрерывными циклами вверх-вниз по 30 с в течение 5 мин. При этом

проводят динамическое исследование показателей сердечной деятельности методом анализа показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР). Определяют показатели временного анализа ВСР: R-R min, R-R max, RRNN, SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, CV в соответствии с существующими рекомендациями. Для оценки периодических составляющих сердечного ритма и их количественного вклада исследуют показатели спектрального анализа ВСР: TP ($\text{мс}^2/\text{Гц}$), VLF-составляющую ($\text{мс}^2/\text{Гц}$, %), HF-составляющую ($\text{мс}^2/\text{Гц}$, %), LF-составляющую ($\text{мс}^2/\text{Гц}$, %), HF и LF в п.у., индекс вагосимпатического взаимодействия - LF/HV. На основании полученных значений интервалов R-R электрокардиограммы строят кардиоинтервалограмму, и если она имеет синусоидальную форму (S-феномен), то адаптационную реакцию организма оценивают как гиперпарасимпатическую, обусловленную акцентуированной парасимпатической активацией.

Комплекс исследований проводят в первой половине дня (9-11 ч) натощак или не ранее чем через 1,5-2 ч после еды, в условиях психоэмоционального покоя. Запись ЭКГ с последующим анализом ВСР проводят после 10-минутного периода адаптации к окружающим условиям в горизонтальном положении на поворотном столе. В период исследования пациенту предлагалось дышать равномерно и спокойно, не делая глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну. Для оценки ВСР осуществлялась непрерывная регистрация ЭКГ в 6 стандартных отведениях в течение 5 мин.

Приводим доказательства возможности осуществления способа. Нами было обследовано 83 пациента в возрасте от 19 до 26 лет (средний возраст $19 \pm 1,26$ года). В 1-ю группу (контрольную) были включены практически здоровые лица (21 человек). Во вторую группу вошли 26 пациентов с аномально расположенными хордами левого желудочка (АРХ ЛЖ), в 3-ю - 20 с пролапсом митрального клапана (ПМК), в 4-ю - 16 пациентов с сочетанием ПМК и АРХ ЛЖ.

Характеристика пациентов с ПМК проводилась с учетом степени, наличия и выраженности миксоматозно-дегенеративных изменений и митральной регургитации, АРХ ЛЖ - количества, топографии.

При отборе пациентов с изучаемыми ДСТС исключались лица с сопутствующими врожденными пороками сердца и другими ДСТС (аневризма синусов Вальсальвы, межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, дисплазия клапанов и др). Из исследования были также исключены пациенты с выявленной артериальной гипертензией и другими заболеваниями внутренних органов, течение которых могло влиять на получаемые результаты.

Применялись следующие методы обследования: доплерэхокардиография, анализ ВСР, пассивная ОП и динамическая ОКП.

Допплерэхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате "SIM-5000" (Италия, 1989) и "VIVID 7 PRO" (США, 2003), с использованием стандартных М-, В-режимов и доплерографических PW-, CW-, Color-режимов. Определялись общепринятые морфометрические данные, с помощью доплерографии определялись наличие и степень выраженности митральной регургитации. Критерием обнаружения АРХ считали наличие эхопозитивного линейного дополнительного образования в полости ЛЖ, не имеющего отношения к клапанному аппарату, визуализируемого в 2 взаимно перпендикулярных плоскостях в режиме М- и В-сканирования сердца. Визуализация АРХ осуществлялась в 3 ортогональных проекциях с использованием продольных и поперечных сечений, стандартных и нестандартных доступов.

Критерием ультразвуковой диагностики ПМК считали наличие систолического провисания одной или обеих створок МК ниже уровня клапанного кольца на 2 мм и более. Обнаружение ПМК проводится в М- и В-режимах с использованием всех доступов. Наиболее информативным считали обнаружение ПМК в парастернальной позиции по длинной оси и апикальной 2- и 4-камерной позиции.

ВУ 13366 С1 2010.06.30

Анализ ВСП проводился с использованием аппаратно-программного комплекса "Поли-Спектр" (Россия), с регистрацией 5-минутных интервалов записи электрокардиограммы. С помощью поворотного стола ("ОАО Белкард", Гродненский ОКД, РБ) проводилась динамическая ОКП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики (пакет STATISTICA 6.0). Использовались методы описательной статистики, анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения. Сравнение исходных показателей групп проводилось методами непараметрической статистики по критерию U Манна-Уитни, показателей до и после динамической ОКП - по критерию Вилкоксона, взаимосвязь показателей - с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В табл. 1 приведены показатели ВСП в исходном состоянии и при проведении динамической ОКП.

Таблица 1

Показатели ВСП при проведении динамической ОКП

Показатели	Исходные		Динамическая ОКП		p
	M	STD	M	STD	
R-R_min, мс	768,3	143,5	714,6	127,1	0,000
R-R_max, мс	1143,5	216,1	1223,5	204,6	0,000
RRNN, мс	957,8	181,4	952,2	224,0	0,006
SDNN, мс	64,6	26,8	101,5	32,7	0,000
RMSSD, мс	60,0	36,0	70,1	38,6	0,009
pNN50, пар	31,3	22,3	32,6	19,3	0,766
CV, %	6,7	2,5	10,7	3,3	0,000
TP, мс ² /Гц	5120,1	4497,7	14244,1	14215,2	0,000
VLF, мс ² /Гц	1919,9	1881,3	7352,6	5177,5	0,000
LF, мс ² /Гц	1323,0	1220,1	2592,4	1509,2	0,000
HF, мс ² /Гц	1877,3	2251,8	3133,0	2727,9	0,000
LF_norm, ед.	45,8	16,7	49,6	12,5	0,006
HF_norm, ед.	54,2	16,7	49,9	13,5	0,003
LF/HF, ед.	1,1	0,8	1,8	6,2	0,037
% VLF, %	39,4	16,6	55,5	17,2	0,000
% LF, %	26,5	10,3	21,0	8,6	0,000
% HF, %	34,1	16,6	38,6	105,3	0,000

Как видно из приведенных показателей, при ОП наблюдается уменьшение интервалов R-R, уменьшение показателей, характеризующих состояние парасимпатической нервной системы (RMSSD, pNN50, HF), увеличение показателей, характеризующих состояние симпатической нервной системы (CHC) (LF, LF/HF), а также повышение TP и VLF, как в абсолютном, так и относительном значении. При ОП не изменился лишь показатель SDNN. В целом реакция показателей ВСП при пассивной пробе обусловлена активацией CHC, централизацией ритма.

При динамической ОКП наблюдались противоположные эффекты. Возросли показатели, характеризующие тонус парасимпатической нервной системы (ПЧС) (HF, RMSSD, pNN50), увеличились показатели, характеризующие разброс значений интервалов R-R, то есть собственно вариабельность ритма (SDNN, CV, dRR), уменьшились показатели, характеризующие активность CHC (LF).

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, при ОП адаптационная реакция показателей ВСП на пассивную ОП состоит в активизации CHC и централизации ритма сердца, а

ВУ 13366 С1 2010.06.30

при динамической ОКП - в повышении интегральных показателей ВСР и парасимпатикотонии. Как мы уже показывали ранее, динамическая ОКП может применяться как стресс-тест, с оценкой в большей степени парасимпатической реакции.

При анализе кардиоинтервалограмм (КИГ) был выявлен необычный феномен - во время динамической ОКП у значительной части обследуемых пациентов кривая имела форму синусоиды (S-феномен) (фиг. 1). Цикл полного колебания синусоиды составлял 30 с. Частота выявления S-феномена среди обследуемых групп больных представлена в табл. 2.

Таблица 2

Абсолютные и относительные частоты выявления S-феномена в исследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Всего
S-феномен выявлен	13	20	10	7	50
S-феномен отсутствует	8	6	10	9	35
Итого проб	21	26	20	16	83
% выявления S-феномена	61,9	76,9	50	43,7	60

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в среднем S-феномен выявляется в 60 % случаев, наибольший процент наблюдался у больных группы 2, наименьший - в группе 4. Сравнение групп пациентов по данному признаку с помощью критерия χ^2 статистически значимых различий не выявило.

В табл. 3 представлены данные рангового корреляционного анализа по Спирмену факта регистрации S-феномена с показателями ВСР, исходные и при выполнении ОП и динамической ОКП.

Таблица 3

Данные рангового корреляционного анализа Спирмена факта регистрации S-феномена с показателями ВСР, исходные и при выполнении динамической ОКП

Показатели	Исходные		Динамическая ОКП	
	R	p	R	p
ЧСС	0,34	0,001	0,42	0,000
R-R_min	-0,23	0,040	-0,41	0,000
R-R_max	-0,32	0,005	-0,32	0,003
RRNN	-0,30	0,007	-0,36	0,001
SDNN	-0,26	0,021	0,04	0,723
RMSSD	-0,21	0,061	-0,23	0,030
pNN50	-0,15	0,200	-0,28	0,010
CV	-0,13	0,243	0,33	0,002
TP	-0,20	0,075	0,09	0,404
VLF	-0,10	0,392	0,40	0,000
LF	-0,23	0,040	-0,22	0,047
HF	-0,12	0,284	-0,24	0,029
LF_norm	-0,07	0,550	0,22	0,046
HF_norm	0,07	0,550	-0,20	0,061
LF/HF	-0,07	0,550	0,20	0,063
% VLF	0,08	0,504	0,58	0,000
% LF	-0,13	0,256	-0,48	0,000
% HF	0,03	0,777	-0,51	0,000

Как видно из приведенных данных, появление синусоидальной кривой КИГ коррелирует с показателями исходной ВСР и во время выполнения динамической ОКП. Наиболее постоянными являются корреляционные связи с ЧСС (прямая зависимость средней силы), RMSSD (обратная зависимость слабой силы), SDNN в покое. Исходное значение LF находится в обратной слабой зависимости с фактом выявления S-феномена. Наибольшее число статистически значимых взаимосвязей получено с показателями ВСР, полученными при динамической ОКП. Здесь сохраняются практически все ранее отмеченные закономерности, но большей силы и при меньшем значении критерия r . Причем взаимосвязи со спектральными показателями следующие: показатели вегетативного тонуса LF, HF - в обратной зависимости, а спектра очень низкой частоты (VLF) - в прямой средней силы. Имеется также обратная слабой силы взаимосвязь S-феномена с типом спектрограммы ($R = 0,25$; $p < 0,03$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что предлагаемая динамическая ОКП в сочетании с анализом показателей ВСР позволяет выявлять изменения адаптационных реакций организма и давать им патофизиологическую оценку. Так, например, реакция показателей ВСР на пассивную и активную ОП заключается в увеличении ЧСС, уменьшении интегральных показателей ВСР (SDNN), снижении спектральных показателей высокой и низкой частоты. Реакция показателей ВСР при проведении предлагаемой динамической ОКП другая. Динамическая ОКП может применяться в виде стресс-теста для изучения реактивности показателей ВСР и сердечной деятельности в целом. Особенно полезной динамическая ОКП может быть у пациентов с депрессией ВСР (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и др.).

Регистрация S-феномена КИГ при динамической ОКП обусловлена, на наш взгляд, несколькими эффектами: в значительной степени обусловлена исходным балансом ВНС, значительной активацией парасимпатической активности (HF) и повышением активности надсегментарных центров вегетативной регуляции (VLF), а как следствие, и в целом ТР.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

На фиг. 1 показаны исходные показатели КИГ пациента В;

фиг. 2 - КИГ пациента В. при динамической ОКП;

фиг. 3. - исходные показатели КИГ пациента К;

фиг. 4 - КИГ пациента К. при динамической ОКП.

Пример 1.

Пациент В., 19 лет, мужчина. Диагноз: нейроциркуляторная дистония с кардиалгическим синдромом. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Вариабельность ритма сердца (ВСР) исходная (табл. 4): общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции - высокая. Состояние нейрогуморальной регуляции - развитое при высоком уровне вагальных и гуморально-метаболических (церебральных эрготропных) влияний в модуляции сердечного ритма. Баланс отделов вегетативной нервной системы (ВНС) характеризуется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

ВСР при динамической ОКП: реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении динамической ортостатической пробы - высокая. Вариабельность ритма уменьшилась, а также уменьшились общая мощность спектра, мощность низких и высоких, при увеличении мощности спектра очень низких частот. Увеличился индекс LF/HF. КИГ при динамической ОКП не имеет формы синусоиды.

Вывод: у пациента, страдающего нейроциркуляторной дистонией с исходной симпатикотонией, реакция на динамическую ОКП отличается уменьшением ВСР, общей мощности спектра, мощности спектра низких и высоких частот, что свидетельствует о нарушении регуляторных процессов. Данные отклонения сочетаются с отсутствием S-феномена по данным КИГ. Функциональный резерв снижен.

Пример 2.

Пациент К., мужчина, 18 лет. Диагноз: пролабирование митрального клапана 1-й степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия. Н0.

ВСП исходная (табл. 4): общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции - умеренная. Состояние нейрогуморальной регуляции - развитое при высоком уровне вагальных и гуморально-метаболических (церебральных эрготропных) влияний в модуляции сердечного ритма. Баланс отделов вегетативной нервной системы (ВНС) характеризуется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

ВСП при динамической ОКП: реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы - высокая. Значительно увеличилась вариабельность ритма (SDNN, CV), увеличилась общая мощность спектра, мощность очень низких частот, низких и высоких. Уменьшился индекс LF/HF. КИГ при динамической ОКП имеет форму синусоиды.

Вывод: у пациента с пролапсом митрального клапана с исходной симпатикотонией реакция на динамическую ОКП отличается увеличением ВСП, общей мощности спектра, мощности спектра низких, очень низких и высоких частот, что характеризует нормальное функционирование регуляторных процессов. По данным КИГ, во время динамической ОКП у пациента выявлен S-феномен, функциональный резерв оценивается как высокий.

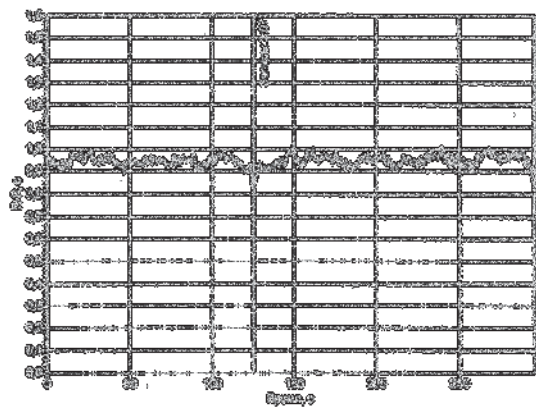
Таблица 4

Показатели ВСП до и после МОКП у пациентов В. и К.

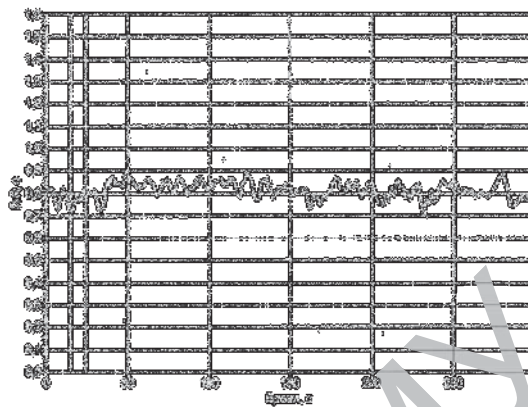
Показатели	Пациент В.		Пациент К.	
	Исходные	Динамическая ОКП	Исходные	Динамическая ОКП
R-R_min, мс	655	658	705	647
R-R_max, мс	928	897	1031	1145
RRNN, мс	882	803	882	840
SDNN, мс	67	48	58	111
RMSSD, мс	46	36	47	57
pNN50, пар	18,7	4,03	31,3	20,7
CV, %	12,1	1,17	6,6	13,3
TP, мс ² /Гц	6954	2028	3684	14244
VLF, мс ² /Гц	325	606	1225	10869
LF, мс ² /Гц	2107	1024	1546	1791
HF, мс ² /Гц	980	398	913	1584
LF_norm, ед.	67,3	72	63	53,1
HF_norm, ед.	32,7	28	37	46,9
LF/HF, ед.	2,06	2,57	1,69	1,13
% VLF, %	75,8	29,9	33,2	76,3
% LF, %	16,3	50,5	42	12,6
% HF, %	7,89	19,6	24,8	11,1

Таким образом, регистрация синусоидальной формы кардиоинтервалограммы (S-феномен), выявляемой при динамической ОКП, - это феномен акцентуированной парасимпатической активации, выявляемый при исходно низких показателях ВСП и высокой активности СНС, отражающий адаптационную реакцию вегетативной нервной системы (гиперпарасимпатическую) на изменение положения тела.

Способ позволяет оценивать функциональное состояние организма человека и может использоваться в медицине, спортивной медицине при проведении экспертизы работоспособности и профессиональном отборе.



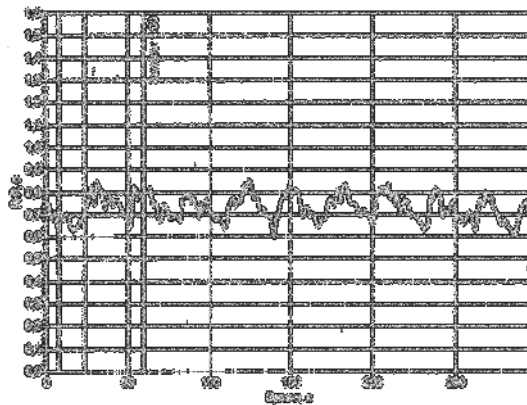
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4