

С.А. Грибов, Е.В. Бородулина, И.Р. Пан, В.В. Удуг

БОСЛАБ-МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск

В работе, на основании данных мониторинга ряда субъективных, клинических, лабораторных и электрофизиологических параметров, оцениваемых в динамике терапии 123 пациентов с различными нозологиями, предпринята попытка выявления объективного критерия в определении неспецифической составляющей формирования позитивных клинических эффектов. Установлено, что таковой является повышение резервов компенсаторно-приспособительных реакций. Показано, что изменение оцениваемых и расчетных фаз общего адаптационного синдрома, вегетативной дисрегуляции и "поведение" концентрации стресс-лимитирующих и реализующих гормонов интегративно находит отражение в параметрах электроэнцефалографии и электромиографии системного комплекса оценки биологической обратной связи – "БОСЛАБ".

Ключевые слова: биоуправление, общий адаптационный синдром, адаптогены, пантогематоген

В основе инициации, становления и развития почти любого заболевания, помимо многих причин, лежит, в том числе, истощение резервов компенсаторно-приспособительных реакций. Упрощенно формирование заболевания может быть представлено как производная постоянного воздействия разнообразных стрессорных факторов, к числу которых, помимо этиотропных, относятся психоэмоциональные, социально-бытовые, производственные и т. д. [9]. Постепенно организм перестаёт справляться с перегрузками; его защитные силы ослабевают и формируются условия развития не только психосоматических заболеваний. В этой ситуации адекватная терапия заболевания должна быть не только этиотропной и патогенетически обоснованной, но и содержать элементы повышения естественной резистентности, и, что очень важно, создавать условия для восстановления резервов компенсации стрессорных воздействий [3]. С учётом того что "патогенность" влияний в значительной степени реализуется через дисрегуляцию состояния вегетативной нервной системы и нарушение компетентности адаптации, восстановление нарушенного равновесия является одним из условий поддержания физиологического оптимума жизненно важных систем организма [2, 9].

Одним из способов повышения стрессоустойчивости является применение адаптогенов – препаратов, повышающих сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам с регулирующим и стимулирующим механизмами действия [4, 6, 10, 11]. К сожалению, грань между "регуляцией" и "стимуляцией" достаточно условна, хотя обеспечение регулирующих эффектов без достижения стимуляции (на фоне имеющего место истощения резервов) – чрезвычайно важная задача лечения [3, 6, 10]. Здесь высока роль адекватных способов оценки состояния компенсаторно-приспособительных реакций.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования программно-аппаратного комплекса БОСЛАБ в мониторинге эффективности терапии.

Методика. Методом слепой рандомизации было сформировано 3 группы пациентов с заболеваниями

сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В 1-ую группу вошли 30 пациентов, комплексная терапия которых была дополнена приемом адаптогена – пантогематоген сухой (ПГС) в дозировке 50 мг три раза в сутки в течение 20 дней. Во 2-ую группу – 30 пациентов, которые в комплексной терапии принимали ПГС в дозировке 100 мг три раза в сутки. В 3-ью – 63 пациента, в комплексной терапии которых адаптогены отсутствовали.

Типы адаптационных реакций (тренировка, зона спокойной активации, зона повышенной активации, реакция напряжения, стресс) в рамках общего адаптационного синдрома (ОАС) определяли по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и их соотношению с сегментоядерными нейтрофилами [3].

С целью оценки состояния вегетативного обеспечения функций исходно и в конце терапии проводилась вариационная пульсометрия. Анализировались следующие показатели: мода, амплитуда моды, вариационный размах, индекс напряжения регуляторных систем [1, 5].

Оценка гормонального статуса проводилась иммуноферментным методом на полном иммуноферментном автомате фирмы "Cobas-core". Определялся уровень инсулина, кортизола. Рассчитывался кортизол/инсулиновый индекс.

Запись и обработка мониторируемых сигналов (электроэнцефалография (ЭГГ), электромиография (ЭМГ) и температура) проводились при помощи программно-аппаратного комплекса БОСЛАБ for Windows'98, с использованием многоканального интерфейса BI-01R в режиме регистрации фоновых значений [7, 8]. Состояние изучаемых параметров оценивалось до лечения и на 20-ые сутки терапии.

Полученные результаты статистически обработаны методами вариационной статистики с использованием стандартного набора программ "Statistica for Windows".

Результаты. В рамках представляемого материала мы не планировали проведение анализа выполненной курсовой терапии, тем не менее, результатом её явилась достаточно высокая эффективность, заключающаяся в купировании основных клинических проявлений курируемого заболевания, снижении числа и выраженности

Таблица

Динамика содержания инсулина и кортизола в сыворотке крови в процессе терапии с использованием пантогематогена сухого (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения
	1-ая группа	
Инсулин, мкед/л	3,12±1,82	4,53±1,94
Кортизол, нмоль/л	729,4±142,5	689,5±69,9
Кортизол/инсулиновый индекс	0,005	0,007
2-ая группа		
Инсулин, мкед/л	3,9±1,39	3,12±1,03
Кортизол, нмоль/л	741,1±102,3	736,4±98,5
Кортизол/инсулиновый индекс	0,005	0,004
3-ья группа		
Инсулин, мкед/л	4,33±1,67	5,24±1,98
Кортизол, нмоль/л	768,4±153,2	658,7±102,6
Кортизол/инсулиновый индекс	0,005	0,007

специфических жалоб. Позитивная динамика оцениваемых и анализируемых параметров клинико-лабораторных методов обследования зарегистрирована в 96% случаев. Осложнений и негативных реакций на проводимые варианты комплексной терапии не зарегистрировано.

С учетом целевой установки работы основное внимание было уделено состоянию компенсаторно-приспособительных реакций и вегетативного обеспечения функций. Так, исходно, в сравниваемых группах выраженных различий в представительстве фаз общего адаптационного синдрома не зарегистрировано (рис. 1). Судя по полученным результатам, приоритет был за зоной повышенной активации (ЗПА) $\geq 50\%$. Далее следовала реакция по типу спокойной активации (ЗСА) $\leq 20\%$. Чуть реже определялись реакция напряжения $\geq 15\%$ и реакция тренировки $\geq 10\%$. Во всех группах выявлены реакции по типу стрессорных $\geq 5\%$. При этом, несмотря на значительный индивидуальный “разброс” в концентрационных показателях кортизола (табл. 1), его выборочное среднее значение было приближено к верхней границе нормы, составив для 1-й группы $729,4 \pm 142,5$ нмоль/л, для 2-й – $741,1 \pm 102,3$ нмоль/л и для 3-й – $768,4 \pm 153,2$ нмоль/л. Оцениваемый уровень инсулина варьировал также в достаточно широком диапазоне средних, допустимых нормальных значений от 1,6 до 6,2 мкед/л. Величина инсулин/кортизолового индекса варьировала в пределах $\geq 0,005$ отн. ед. Оцениваемое по результатам вариационной пульсометрии вегетативное обеспечение функций, исходно, в сравниваемых группах характеризуется явным преобладанием активности симпатических влияний, присутствующих у 63–83% обследованных (рис. 2).

Исходная информация по ряду параметров электроэнцефалографии, электромиографии и температуре, полученная при помощи программно-аппаратного комплекса БОСЛАБ в режиме регистрации фоновых значений, использовалась нами как отправная для последующего анализа динамики этих значений, хотя даже пред-

варительное изучение α -, β -, θ -ритмов ЭЭГ и показателей ЭМГ свидетельствовало о повышенном уровне функциональной активности мозга и явлениях генерализованной активности симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС).

После курса комплексной терапии наиболее оптимальные результаты по представительству фаз ОАС получены в 1-й группе (рис. 1). Именно в этой группе за счёт снижения процента встречаемости реакций по типу ЗПА и неполноценных реакций напряжения втрое возросла встречаемость реакции по типу “тренировки”. Значимо увеличилось число пациентов с оцениваемой реакцией по типу ЗСА. При этом реакции по типу “стресс” к окончанию терапии вообще не определялись. Возможное объяснение снижению уровня кортизола сыворотки крови (табл.) при отсутствии выраженной динамики в оцениваемой концентрации инсулина видится в совокупных эффектах реализованной программы комплексного лечения, дополненного курсовым приёмом адаптогена. Достаточно ярко обозначилась и тенденция к по-

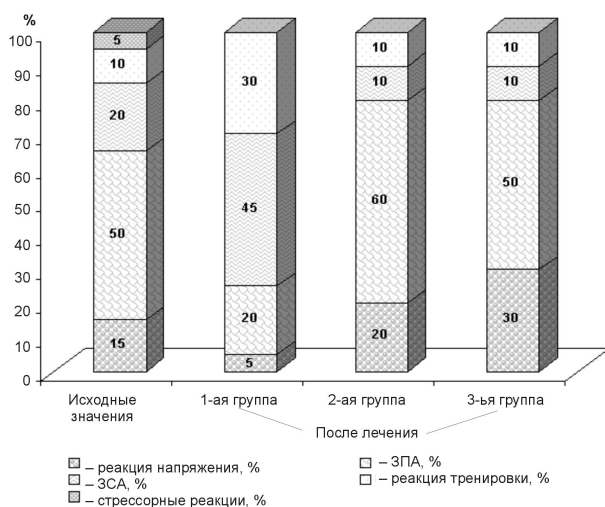


Рис. 1. Динамика перераспределения представительства фаз ОАС, %

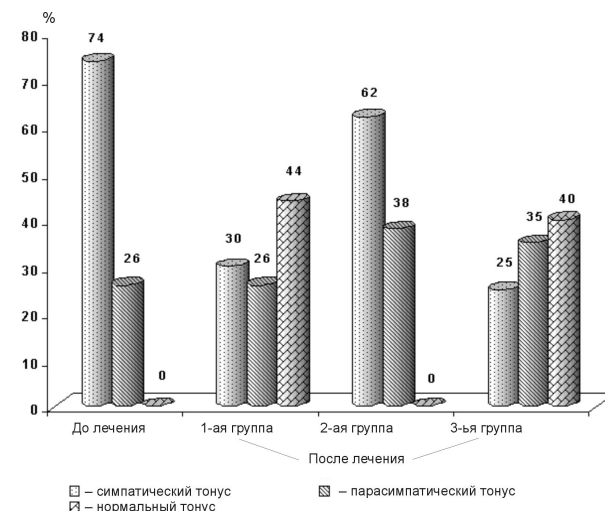


Рис. 2. Динамика перераспределения типов тонуса ВНС, %

вышению инсулин/кортизолового индекса. Со стороны состояния вегетативного обеспечения функций значимо возрос процент встречаемости пациентов с эутонией при выраженном снижении числа лиц с оцениваемой симпатикотонией (рис. 2).

На этом фоне по данным БОСЛАБ контроля выявлены следующие изменения. В α -ритме ЭЭГ значительно увеличилась амплитуда, достигающая ≥ 90 мкВ, в сравнении с ≤ 60 мкВ фоновых значений. При этом регистрируется явное преобладание α -ритма в правой лобной доле. Несколько повышается и активность θ -ритма в диапазоне частот 5–6 Гц с возрастающей амплитудой ≥ 80 мкВ. На этом фоне, что вполне естественно, регистрируется некоторое снижение активности β -ритма. По данным ЭМГ лобной области выявлено, в сравнении с исходными (до лечения) значениями, выраженное снижение мышечного тонуса. Изменения температуры, в связи с исходно присутствующей в ряде случаев воспалительной составляющей курируемого заболевания, были разнонаправлены и практически не аналитичны.

Во 2-й группе к окончанию терапии распределение представительства оцениваемых реакций ОАС (рис. 1) характеризовалось приростом числа лиц с реакцией по типу ЗПА до $\geq 60\%$ и реакцией напряжения – до $\geq 20\%$. Достаточно выражено уменьшилось число пациентов с реакцией ЗСА, определяющейся лишь в $\geq 10\%$ случаев. Число лиц с оцениваемой реакцией тренировки практически не изменилось, составив $\approx 10\%$. По данным вариационной пульсометрии (рис. 2), к окончанию курса терапии сохранялся приоритет симпатических влияний. Число “симпатотоников” превышало 60%. При этом в группе практически отсутствовали лица с оцененной сбалансированностью симпатопарасимпатических влияний – состоянием эутонии. На этом фоне, чуть менее чем в 40% случаев, определялась преобладающая активность парасимпатических влияний. В целом по группе был повышен и индекс напряжения регуляторных систем, достигающий 196 ± 24 отн. ед. К окончанию терапии оставался достаточно высоким и уровень кортизола сыворотки крови (табл.), составивший $736,4 \pm 98,5$ нмоль/л. Концентрация оцениваемого уровня инсулина определялась в пределах 2–4 мкЕд/л. Высокие значения кортизола и умеренно низкие значения инсулина предопределили и достаточно низкие значения инсулин/кортизолового индекса, составившего $\approx 0,004$ отн. ед.

По данным БОСЛАБ контроля в этой группе имел место лишь незначительный прирост активности α -ритма ЭЭГ правой лобной доли при снижении его амплитуды. Изменения характеристик θ -ритма, по сравнению с исходными данными, незначительны. Что касается изменений характеристик ЭМГ, то в этой группе не только сохранялась выраженная активность мышц лобной области, но даже в определенной степени имела тенденция к её повышению. Изменения температурной характеристики были не показательны опять же из-за исходного присутствия воспалительной компоненты у 40%, вошедших в группу.

Таким образом, во 2-й группе, где комплексная терапия была дополнена курсовым приемом адаптогена – ПГС в дозе 300 мг в сутки, несмотря на эффективность специфической терапии, сохраняются (или даже формируются) явления напряженности состояния компенса-

торно-приспособительных реакций. Судя по результатам оценки фаз ОАС и вегетативного обеспечения функций, курс адаптогенной терапии вызвал явления повышенной активности симпатического отдела ВНС.

В 3-й группе к окончанию курса терапии распределение представительства фаз ОАС выглядело следующим образом (рис. 1): реакция по типу ЗПА определена в $\geq 50\%$ случаев; реакция напряжения – в $\geq 30\%$; реакция тренировки – в $\geq 10\%$; реакция по типу ЗСА – в $\leq 10\%$, т. е. проведенное лечение, несмотря на достижение позитивных изменений в соматическом статусе, не находит отражение, в отличие от 1-й группы, в изменениях адаптивных реакций. В общей массе сохраняется преобладание энергозатратных реакций (фаз) общего адаптационного синдрома. При этом (рис. 2) зарегистрировано значимое снижение числа лиц с оцениваемой симпатикотонией ($\leq 25\%$). Представительство лиц с повышенной активностью парасимпатического звена ВНС и сбалансированности симпатопарасимпатических влияний распределилось равномерно и составило ≈ 35 –40%. Расчётный по параметрам пульсографии индекс напряжения регуляторных систем в этой группе значительно снижен и равен $\approx 96,5 \pm 12,9$ отн. ед. Уровень кортизола сыворотки крови (табл.) находится в пределах нормальных значений и значительно снижен в сравнении с исходным, составив $658,7 \pm 102,6$ нмоль/л. Концентрация инсулина сыворотки крови также находится в пределах физиологических девиаций, составляя в среднем $5,24 \pm 1,98$ мкЕд/л. Естественным образом повысились и значения инсулин/кортизолового индекса, определяемого в пределах $\sim 0,007$ отн. ед.

Данные оцениваемых параметров ЭЭГ в системе БОСЛАБ контроля свидетельствуют о позитивных по отношению к исходным значениям изменениях в характеристиках α - и θ -ритма. Отмечено некоторое возрастание активности и амплитуды α -ритма с большей величиной в правой лобной доле. На этом фоне зафиксирован и прирост активности θ -ритма. Однако эти (позитивные) изменения были менее выражены по сравнению с таковыми 1-й группы. Что касается данных ЭМГ, то зарегистрированное снижение электрической активности и лобных мышц именно в 3-й группе было наиболее значимым как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к таковому, полученному в 1-й и 2-й группах после проведения лечения. Вероятной причиной достаточно выраженного вегетостабилизирующего эффекта терапии, зарегистрированного в этой группе, следует считать значительное ($>60\%$) число наблюдений за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых в базисной терапии присутствовали β -адреноблокаторы. Подобное действие следует ожидать и от курсового приёма М-холинолитиков, и, правда в меньшей степени, от α -адреноблокаторов.

Заключение. Выполненное исследование изначально предполагало его проведение на сложных и клинически несравнимых моделях. При этом комплексная терапия этио- и патогенетически различающихся нозологий (заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы) предусматривает использование препаратов фармакологических групп, напрямую не влияющих на состояние адаптивных механизмов. Следовательно, дополнив комплексную терапию в случай-

но сформированных группах официальным адаптогеном и сравнивая состояние и поведение ряда специфических для компенсаторно-приспособительных реакций характеристик, мы получаем информацию не только об эффектах действия введенного агента в виде организменного ответа. Конечно, в этом случае не исключается присутствие влияния на состояние адаптации и собственно улучшения клинического состояния обследуемого. Но эти фликкер-эффекты, поскольку клиническое выздоровление либо улучшение присутствовало в 96% случаев, постоянны и могут не учитываться в анализе ситуации. Полученные данные свидетельствуют о высокой адаптогенной активности препарата – пантогематоген. При этом, его высокие дозы вызывают переактивацию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Применение селективных или относительно селективных синапсотропных препаратов из групп β -адреноблокаторов и М-холинолитиков при их курсовом назначении, помимо специфического действия, приводит к вегетостабилизирующим эффектам.

Достаточно высокая частота совпадения (>94%) результатов БОСЛАБ мониторинга ряда параметров ЭЭГ и ЭМГ с данными расчетных характеристик ОАС, редуцированного изучения гормонального статуса, состояния вегетативного обеспечения функций и высокая степень их взаимосвязей (коэффициенты корреляции для α - и β -ритма $\geq 0,7$ и $\geq 0,65$ для динамики ЭМГ) дают основание считать, что система может явиться инструментом, дающим объективную информацию о состоянии и изменении компенсаторно-приспособительных реакций организма при оценке эффектов терапии, в том числе и комплексной.

BOSLAB-MONITORING OF COMPLEX THERAPY EFFICIENCY IN PROPEDEUTIC CLINIC

S.A. Gribov, E.V. Borodulina, I.R. Pan, V.V. Udut

The paper presents an effort of revealing an objective criterion to determine a non-specific component of positive clinical effect formation on the basis of the data monitoring of some subjective, clinical, laboratory and electrophysiological parameters evaluated in the dynamics of treating of 123 patients with different nosologies. It is established that such an effort seems to be an increase of compensatory adaptive response reserves. It is shown that the change of the evaluated and calculated phases of the general adaptation syndrome (GAS), vegetative disregulation and "behavior" of concentration of stress-limiting and realizing hormones reflects in the parameters of encephalography

and electromyography of a systemic complex of biological feedback evaluating, i.e. BOSLAB.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баевский Р.М.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кирилов, С.В. Клецкин. М., 1984.
2. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев. М., 1991. 622 с.
3. *Гаркави Л.Х.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. М., 1998. 656 с.
4. *Гольдберг Е.Д.* Адаптогенные препараты нового поколения на основе продуктов пантового мараловодства / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Н.И. Суслов // V Российский нац. конгр. "Человек и лекарство" (21–25 апреля 1998 г.): Тез. докл. М., 1998. С. 359.
5. *Дембо А.Г.* Спортивная кардиология / А.Г. Дембо, Э.В. Земцовский. М., 1989.
6. Некоторые аспекты механизма действия адаптогенных препаратов / Н.И. Суслов, Н.В. Провалова, Е.Г. Скурихин и др. // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов (материалы Конференции, посвящённой 15-летию НИИ фармакологии). Томск, 1999. Т. 10. С. 94–103.
7. Электроэнцефалографическое биоуправление (α - θ -тренинг) для лечения и реабилитации аддитивных состояний (патологических пристрастий) и депрессий / Под ред. М.Б. Штарка: Метод. указания утверждены МЗ РФ №99/174 от 20.12.2000 г. Новосибирск, 2000. 34 с.
8. Электроэнцефалографический бета-стимулирующий тренинг для лечения синдрома дефицита внимания и сопутствующей патологии / Под ред. М.Б. Штарка: Метод. указания утверждены МЗ РФ № 99/175 от 20.12.2000 г. Новосибирск, 1998. 18 с.
9. *Удут В.В.* Организация систем жизнеобеспечения в норме и при патологическом процессе / В.В. Удут, С.А. Наумов // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, 1993. Т. 6. С. 94–96.
10. *Ярёменко К.В.* Адаптогены как средства профилактической медицины / К.В. Ярёменко. Томск, 1990. 96 с.
11. Pantogematogen in complex therapy of stress-related sickness / E.D. Goldberg, V.V. Udut, A.T. Bykov et al. // The 1-st international symposium on Antler Science and Product Technology. Canada, 2000. P. 28.