

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРДИОЛОГИИ им. А.Л. МЯСНИКОВА ФГБУ «РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

АЛЬБИЦКАЯ КСЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**СОСТОЯНИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С
ВАЗОВАГАЛЬНЫМИ ОБМОРОКАМИ ПО ДАННЫМ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ
МИОКАРДА С 123I-МИБГ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И
ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ КАТЕХОЛАМИНОВ КРОВИ.**

14.01.05. Кардиология

14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Певзнер Александр Викторович

Доктор медицинских наук

Самойленко Людмила Евгеньевна

МОСКВА-2014

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	8
Глава I. Обзор литературы.....	11
1.1. Вазовагальные обмороки: терминология, клинические проявления, классификация, методы диагностики.....	11
1.2. Патогенез вазовагальных обмороков.....	13
1.3. Строение, онтогенез симпатической иннервации миокарда.....	18
1.4. Строение, физиология адренергических окончаний.....	19
1.5. Эффекты, оказываемые катехоламинами на сердечно-сосудистую систему.....	23
1.6. Строение и физиология парасимпатической иннервации миокарда.....	25
1.7. Физиологическое взаимодействие симпатической и парасимпатической частей нервной системы.....	26
1.8. Методы исследования симпатической иннервации миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками.....	27
1.8.1. Оценка симпатической иннервации с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ.....	27
1.8.2. Кинетика ^{123}I -МИБГ.....	28
1.8.3. Факторы, влияющие на кинетику ^{123}I -МИБГ.....	30
1.8.4. Распределение ^{123}I -МИБГ в сердце.....	34
1.8.5. Определение нарушений симпатической иннервации миокарда у лиц с вазовагальными обмороками и ортостатической гипотензией.....	35
1.9. Методы изучения катехоламинового профиля.....	36

1.9.1. Определение катехоламинов в плазме крови и моче.....	36
1.9.2. Методики определения уровня норадреналина в сердце.....	38
1.9.3. Определение уровня содержания катехоламинов у пациентов с вазовагальными обмороками.....	39
1.10. Вариабельность ритма сердца, как неинвазивный метод исследования регуляции хронотропной функции сердца.....	42
1.10.1. Вариабельность ритма сердца: сущность, методические подходы.....	42
1.10.2. Вариабельность ритма сердца у больных с вазовагальными обмороками.....	44
1.11. Заключение.....	46
ГЛАВА II. Материалы и методы.....	48
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов.....	48
2.2. Методика проведения ОЭКТ и планарной сцинтиграфии миокарда.....	54
2.3. Методика спектрального анализа вариабельность ритма сердца	56
2.4. Методика забора крови и определение уровня катехоламинов	57
2.5. Статистическая обработка результатов.....	58
Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ.....	59
3.1. Результаты проведения провокационных диагностических проб у больных с вазовагальными обмороками, включенных в исследование.....	59
3.2. Состояние симпатической активности миокарда по данным томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у больных с вазовагальными обмороками и практически здоровых лиц.....	65
3.2.1. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ в группе сравнения.....	65
3.2.2. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у пациентов с вазовагальными обмороками.....	67
3.2.2.1. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у пациентов	

с вазовагальными обмороками моложе и старше 40 лет	72
3.2.2.2. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ в подгруппах пациентов с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб.....	73
3.2.2.3. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у больных с разными гемодинамическими типами вазовагальных обмороков, развившихся при проведении провоцирующих проб.....	75
3.3.1. Уровень активности катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения.....	78
3.3.2. Уровень катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками: мужчин и женщин, моложе и старше 40 лет	81
3.3.3. Уровень катехоламинов крови в подгруппах пациентов с вазовагальными обмороками с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб.....	82
3.3.4. Уровень катехоламинов у пациентов с разными гемодинамическими вариантами развития вазовагальных обмороков по данным провоцирующих проб.....	84
3.4. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца, полученные по данным 5-минутных записей ЭКГ.....	87
3.4.1. Спектральные показатели ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения	88
3.4.2. Показатели ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками, мужчин и женщин моложе и старше 40 лет	91
3.4.3. Показатели ВРС в подгруппах пациентов с вазовагальными обмороками с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб..	93
3.4.4. Показатели ВРС у пациентов с разными гемодинамическими вариантами развития вазовагальных обмороков, по данным провоцирующих проб.....	94

3.5. Сопоставление полученных результатов исследования состояния симпатической нервной системы при проведении томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, оценке уровня катехоламинов и показателей ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками.....	96
Глава IV Обсуждение результатов.....	98
Обсуждение.....	98
Выводы.....	106
Список литературы.....	108

Список сокращений

АВ	–	атриовентрикулярный узел
АД	–	артериальное давление
АРП	–	активность ренина плазмы
АТФ	–	аденозинтрифосфат
ВВО	–	вазовагальные обмороки
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ВНС	–	вегетативная нервная система
ГДН	–	глубина дефекта накопления РФП
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ДОФА	–	L-диоксифенилаланин
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
КОМТ	–	катехол-О-метилтрансфераза
МАО	–	моноаминоксидаза
НА	–	норадреналин
ПДН	–	площадь дефекта накопления радиофармпрепарата
РФП	–	радиофармпрепарат
СА	–	симпатическая активность
САС	–	симпато-адреналовая система
Ск. Вым.	–	скорость вымывания РФП.
С\С – отсрочен.	–	соотношение сердце\средостение на отсроченных сцинтиграммах
ЦНС	–	центральная нервная система
С\С – ранние	–	соотношение сердце\средостение на ранних сцинтиграммах
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭЭГ	–	электроэнцефалограмма

^{99m}Tc -МИБИ – метоксиизобутилизонитрил, меченный ^{99m}Tc –пертехнетатом

^{123}I -МИБГ – метайодбензилгуанидин, меченный ^{123}I -м радиоактивным йодом

ВВЕДЕНИЕ

Синкопальные состояния представляют собой большую клиническую проблему. Причины приступов потери сознания разнообразны. Большой пласт составляют вазовагальные обмороки (ВВО). Понятия «ней(в)рогенный» и «рефлекторный» используются фактически как синонимы слова «вазовагальный», подчеркивая тесную патогенетическую взаимосвязь возникновения обмороков с процессами, происходящими в вегетативной нервной системе [4]. Остается не до конца ясным уровень, который является ответственным за основные нарушения нервно-вегетативной регуляции, приводящие к вазовагальным обморокам. До настоящего момента предпринимались попытки изучения роли вегетативной нервной системы в развитии данного феномена с помощью простых, легко выполняемых в клинической практике «вагусных» проб, а также с помощью объективных методов оценки вариабельности сердечного ритма и исследования уровня катехоламинов в плазме крови. Существенный недостаток указанных работ заключается в том, что представленные методы оценки состояния вегетативной нервной системы не позволяют обеспечить визуализации нервных окончаний и какой-либо их количественной оценки. Эта проблема частично может быть решена с помощью радиоизотопных методов исследования. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I – метайодобензилгуанидином (^{123}I -МИБГ), структурным аналогом норадреналина, предоставляет уникальную возможность визуализации распределения функционирующих окончаний симпатической нервной системы. Опубликованы лишь единичные работы, в которых освещается проблема изучения симпатической активности (СА) миокарда с помощью сцинтиграфии у больных, страдающих вазовагальными обмороками [92,93].

В исследованиях, посвященных изучению уровня катехоламинов крови, показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с ВВО выявлена разница в сравнении с людьми, не страдающими синкопальными состояниями. Однако комплексного

обследования состояния симпатической части нервной системы, ни в одной работе не проводилось. И это обуславливает актуальность проводимого нами исследования.

Цель исследования:

Провести комплексное изучение нейровегетативной регуляции сердца у больных с вазовагальными обмороками с использованием радионуклидного метода - томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, спектрального анализа параметров variability сердечного ритма и исследования уровня катехоламинов в плазме крови.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние симпатической активности миокарда левого желудочка, по данным томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, у пациентов с вазовагальными обмороками в сравнении с практически здоровыми лицами;
2. Изучить спектральные показатели variability ритма сердца по данным 5-ти минутных записей ЭКГ в условиях стандартизированного дыхания в положении лежа на спине и при проведении активной ортопробы у больных с вазовагальными обмороками в сравнении с практически здоровыми лицами;
3. Изучить содержание норадреналина и адреналина в плазме крови в положении лежа и при проведении активной ортопробы у больных с вазовагальными обмороками в сравнении с практически здоровыми лицами;

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение нейровегетативной регуляции сердца у больных с ВВО в сравнении с практически здоровыми лицами с использованием следующих методов: томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, анализа показателей variability сердечного ритма и исследования уровня катехоламинов в плазме крови.

Результатами исследования установлено, что у больных с ВВО имеются зоны «десимпатизации» миокарда левого желудочка при отсутствии признаков его органического поражения, дефицит факторов симпатического звена регуляции

хронотропной функции сердца, недостаточная нейромедиаторная компенсация ортостатической функции.

Практическая значимость

Методика спектрального анализа показателей variability сердечного ритма по данным 5-ти минутных записей ЭКГ может быть рекомендована к применению с целью диагностики нейровегетативных нарушений, поскольку их наличие у больных с обмороками моложе 40 лет, при отсутствии признаков органического поражения сердца и других причин синкопальных приступов, указывает на вазовагальное происхождение.

Полученные данные о состоянии нейровегетативной регуляции сердца у больных ВВО могут быть использованы при разработке эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Вазовагальные обмороки: терминология, клинические проявления, классификация, методы диагностики.

Вазовагальные обмороки – это клинический синдром, характеризующийся артериальной гипотензией, брадикардией, изменением дыхания и сознания вследствие циркуляторной гипоксии головного мозга. Синонимом понятия вазовагальный обморок является нейрокардиогенный обморок, подчеркивающий имеющуюся патогенетическую взаимосвязь возникновения обмороков с процессами, происходящими в вегетативной нервной системе [1]. Также равноценны между собой слова обморок и синкопе, последнее из которых чаще употребляется в иностранной литературе.

Вазовагальные обмороки данного типа имеют характерную клиническую картину. У большинства больных имеется отчетливая выраженность симптомов пресинкопального периода, к которым относятся жалобы на головокружение, слабость, тошноту, шум в ушах, холодный пот, ощущения неминуемого падения и потери сознания, периоральные парестезии, чувство тревоги, страха, нехватки воздуха. Потеря сознания сопровождается падением больного и длительность ее колеблется от 6 до 60 секунд. При глубоких обмороках возможны кратковременные клонические или тонико-клонические судороги. Постсинкопальный период длится несколько минут. Больной быстро приходит в себя, правильно ориентируется в пространстве и во времени. Провоцирующими факторами и условиями для возникновения синкопе этого вида обычно являются реакции стрессового типа: испуг, тревога, страх, вид крови, подготовка или ожидание забора крови, боль разной степени выраженности. В качестве условий, способствующих наступлению обморока, наиболее часто выступает ортостатический фактор, пребывание в душном помещении, жаркая погода, резкое прекращение физической нагрузки и другие. [1,2]

«Золотым стандартом» в диагностике вазовагальных обмороков является длительная пассивная ортостатическая проба – head-up tilt table test (дословный перевод – проба на наклонном столе головой вверх). Тест широко используется в клинической практике с середины 80-х годов. Основным провоцирующим фактор при пробе – длительный ортостаз, в результате которого происходит депонирование крови в венозном русле нижних конечностей и таза. Далее происходит запуск патогенетических процессов, о которых будет сказано ниже, приводящих к потере сознания. Проба проводится с помощью специального стола, который можно из горизонтального положения переводить в вертикальное и устанавливать под разными углами наклона, при этом пациент опирается на специальную подставку для ног. Рекомендуемое время проведения пробы – 40-45 минут под углом наклона стола 60° (Вестминстерский протокол) [3]. Во время выполнения теста, а также за 5-10 мин. до его начала и через такое же время после завершения, осуществляется непрерывная регистрация ЭКГ, измерение АД (один раз в 1-2 минуты.), целесообразна регистрация ЭЭГ (особенно при подозрении на эпилептическое происхождение приступов потери сознания). Проба считается положительной, если происходит развитие синкопального состояния, при отсутствии индукции синкопе – отрицательной. На основе полученных результатов пробы вазовагальные обмороки подразделяются на гемодинамические подтипы.

Наиболее распространенная классификация вазовагальных обмороков, спровоцированных длительной пассивной ортостатической пробой, опубликована в 2001 году Европейской ассоциацией кардиологов [4]

Тип 1. Смешанный. В момент развития синкопе ЧСС урежается, но не ниже 40 уд/мин. Возможны кратковременное падение ЧСС менее 40 уд/мин, но продолжительность таких эпизодов не превышает 10 с. Возможно также развитие асистолии с длительностью паузы не более 3 с. Снижение АД предшествует снижению ЧСС.

Тип 2А. Кардиоингибиторный без асистолии. При развитии синкопе регистрируется брадикардия с ЧСС менее 40 уд/мин и продолжительностью более 10 с, но эпизоды асистолии не превышают 3 с. Снижение АД предшествует урежению ЧСС.

Тип 2В. Кардиоингибиторный с асистолией. При развитии обморока регистрируется асистолия, длительностью более 3с. Снижение АД предшествует, либо происходит одновременно с развитием брадикардии.

Тип 3. Вазодепрессорный. В момент обморока происходит снижение АД, а ЧСС уменьшается менее чем на 10% от максимальных показателей до развития синкопального приступа.

Примерно равный вклад брадикардии и гипотонии, как двух основных составляющих развития ВВО, раскрывает суть понятия «смешанный обморок». Термин «кардиоингибиторный обморок» указывает на более весомую роль брадикардии, «вазодепрессорный», напротив, - на ведущую роль периферической вазодилатации, приводящей к падению АД

1.2. Патогенез вазовагальных обмороков.

Уже из определения и описания провоцирующих факторов, клинической картины можно понять, что у пациентов с ВВО в моменты синкопе происходит потеря ортостатической устойчивости. Возможность находиться в вертикальном положении обеспечивается сложными механизмами регуляции сердечно-сосудистой системы. В этом процессе важнейшая роль отводится барорецепторному и хеморецепторному рефлексам, перемещению жидкости в капиллярах, ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системе, ишемической реакции ЦНС, влиянию автономной нервной системы на хронотропную и инотропную функции сердца и ряду других механизмов. У здоровых людей при переходе в вертикальное положение ортостатическая устойчивость достигается менее чем за 1 минуту, что предупреждает «критическое» уменьшение кровоснабжения головного мозга,

которое возникает при падении давления в мозговых сосудах до уровня менее 60 мм рт. ст. [5]. Где и когда происходит нарушение механизмов ортостатической устойчивости у пациентов с ВВО до настоящего времени окончательно не ясно. На сегодняшний день в литературе представлено несколько теорий.

Согласно одной из них, в основе развития синкопе лежит рефлекс Бекольда-Яриша [6, 7, 8]. Здесь, как и во всякой другой рефлекторной дуге имеются афферентная периферическая часть, центральная и эфферентная периферическая составляющие. Пусковое звено рефлекса - раздражение механорецепторов левого желудочка. Провокацией раздражения может служить малая наполняемость кровью данной камеры сердца - «пустой левый желудочек», так как в ортостатическом положении снижается возврат крови к сердцу, вследствие депонирования ее в нижней части тела (до 700 мл). Однако у любого человека может возникнуть дефицит объема наполнения левого желудочка, но при этом запуск патологического рефлекса происходит далеко не во всех случаях. Логично было бы предположить, что у пациентов с вазовагальными обмороками имеется какой-то субстрат, на фоне которого возникает повышенное возбуждение механорецепторов. Возможно, это обусловлено низкой плотностью или выраженной неравномерностью распределения симпатических терминалей, что, в свою очередь, вероятно, способствует возрастанию чувствительности адренорецепторов к норадреналину, выделяемому симпатическими окончаниями, и катехоламинам крови, и приводит к нестабильности, избыточной или неравномерной контрактильности миокарда [9]. В качестве поддержки этой теории могут послужить исследования с участием лиц с трансплантированными сердцами, у которых после операции на фоне деиннервации миокарда появились вазовагальные обмороки [10,11]. Следствием изменений контрактильности является избыточный поток афферентных нервных импульсов в ядро солитарного тракта (n. tractus solitarii) продолговатого мозга. Возможно, что в дополнение к сказанному выше, ЦНС воспринимает поступающие сигналы как чрезмерно сильные

(что может быть обусловлено генетически). В результате происходит активация ядра блуждающего нерва, с последующей передачей сигналов по эфферентным путям к проводящей системе сердца, приводящих к синусовой брадикардии и замедлению предсердно-желудочковой проводимости (отрицательное хронотропное и дромотропное действие). Кроме того, поступившие импульсы инициируют усиление тормозной реакции на сосудодвигательный центр, что способствует снижению симпатического тонуса, в результате чего развивается системная вазодилатация, с последующим снижением артериального давления.

Другая теория развития вазовагальных обмороков связана с ведущей ролью ЦНС в патогенезе этих состояний. Хорошо известно, что сосудодвигательные центры продолговатого мозга находятся под контролем гипоталамуса, а также коры головного мозга. Гипоталамус, кроме того, что постоянно оказывает влияние на тоническую активность и рефлекторную деятельность стволовых центров, в свою очередь, получая импульсы от них, запускает жестко запрограммированные реакции типов поведения (направлены на «спасение» организма в опасных ситуациях), посредством активации ядер, сигналы из которых влияют на симпатический тонус сердца и сосудов. Гипоталамус находится в тесном взаимодействии с корой головного мозга, определенные зоны неокортекса и палеокортекса которой также влияют на кровообращение. В литературе имеется описание нескольких исследований, посвященных изучению возможной роли высших отделов ЦНС в патогенезе вазовагальных обмороков. Цель этих работ вполне обоснована так как, зачастую, начало синкопе провоцирует эмоциональный стресс, чувства страха, тревоги и т.п. [12,13,14].

На функциональное состояние сосудодвигательных центров влияют афферентные импульсы от баро- и хеморецепторы дуги аорты и каротидных синусов. В норме барорецепторные рефлексы – тонкая, быстро реагирующая система регуляции АД и ЧСС, работающая по типу замкнутой цепи обратной связи. Однако у пациентов с ВВО на

неизвестном уровне происходит сбой, в результате которого защитные свойства системы теряются [6,15,16,17,18].

Немаловажное значение в патогенезе вазовагальных обмороков отводится гуморальным факторам, оказывающим существенное влияние на уровень артериального давления. Изучение уровня и степени их изменения у пациентов с рассматриваемым типом синкопе чаще всего проводится во время длительной пассивной ортопробы, с помощью которой можно смоделировать реальную ситуацию обморока [19,20,21,23,24].

Каждый из гуморальных факторов, участвующих в поддержании уровня АД в зависимости от начала и продолжительности действия относится к быстро- средне- или долгодействующим регуляторным механизмам [20, 23,24,26,28,30,31].

Так, для достижения максимального эффекта на уровень АД ренин-ангиотензиновой системы должно пройти 20 минут, после чего оно не ослабевает в течение длительного времени. Циркуляторные эффекты альдостерона, возникая через несколько часов после нарушения артериального давления, действуют несколько дней. Несмотря на то, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система относится к средне- и долговременной регуляции АД, Vanderheydeh M. et al. нашли изменения уровня активности ренина плазмы (АРП) и альдостерона у пациентов с разным подтипом обмороков. Авторы обнаружили в момент развития синкопе достоверное повышение уровня альдостерона и АРП при вазодепрессорном типе ВВО, в отличие от кардиоингибиторного типа [19]. Повышение альдостерона сразу после спровоцированного синкопе получили Gajek J. и соавт., при этом достоверное повышение АРП было выявлено через 10 минут после обморока [20]. В опытах на животных показано, что при значительном падении АД из задней доли гипофиза выбрасывается вазопрессин, оказывающий в средних и больших концентрациях вазоконстрикторное действие [21]. Theopistou A. и соавт. выявили значимое повышение уровня этого гормона во время обморока, тогда как изначально в пробах крови, взятых лежа в покое и в

ортостазе до обморока, его концентрация не изменялась и соответствовала значениям в группе здоровых добровольцев [22]. В исследовании Jardine DL и соавт., напротив, было найдено возрастание уровня вазопрессина, а также кортикотропина и предсердного натрийуретического фактора через 5 минут после переворота стола в вертикальное положение. Авторы рассматривают повышение концентрации вазопрессина в качестве дополнительного фактора чрезмерного воздействия на механорецепторы, в результате чего запускается рефлекс, приводящий к вазодилатации, падению АД и развитию обморока [23].

В последние годы активно изучается роль и других биологически активных веществ в патогенезе вазовагальных обмороков. Неоднозначные результаты получены в исследованиях, направленных на изучение роли серотонина, мощного периферического вазоконстриктора, в развитии ВВО. В ряде работ было отмечено снижение уровня серотонина сразу после развития вазовагальной реакции [25, 26, 27]. Однако в других исследованиях этот факт подтвержден не был [24].

Ряд авторов полагают, что важный вклад в развитие ВВО могут вносить изменения уровней аденозина [28, 29], эндотелина и оксида азота [30], адренкортикотропного гормона [31].

Большое значение в патогенезе ВВО уделяется катехоламинам, гормонам, которые наряду с сосудодвигательными реакциями нейронального происхождения (барорецепторные, хеморецепторные рефлексy и рефлекс на ишемию ЦНС), рассматриваются в качестве механизмов кратковременного действия. Эту систему «быстрого реагирования» характеризует моментальное начало ответа и выраженная интенсивность [12]. Один из катехоламинов – норадреналин – является одновременно и гормоном и нейромедиатором симпатической нервной системы. Таким образом, эффекты норадреналина реализуются как на системном, так и на локальном уровнях через рецепторы эффекторных органов. С этой точки зрения интересно его воздействие на

миокард. Нельзя исключать вероятность участия нарушений симпатической иннервации сердца и повышенной чувствительности миокарда к катехоламинам в запуске патологической реакции, приводящей к развитию синкопе.

1.3. Строение, онтогенез симпатической иннервации миокарда

Миокард иннервируется вегетативной нервной системой (ВНС). ВНС подразделяется на два отдела: симпатический и парасимпатический.

Симпатические нервы практически равномерно распределены по всем отделам сердца. Преганглионарные симпатические волокна берут начало в боковых рогах 5-ти верхних сегментов спинного мозга грудного отдела позвоночника. Переключение на постганглионарные нейроны происходит в шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола. Правый кардиопульмональный нерв, начинаясь из правого звездчатого узла, направляясь через дорсальное нервное сплетение, уже как левый латеральный кардиопульмональный нерв проецируется на латеральную стенку левого желудочка. Дорсальные медиальные и латеральные кардиопульмональные нервы, из центрального шейного ганглия, формируют левый коронарный нерв, который проходит рядом с левой коронарной артерией, а затем, делясь, сопровождает переднюю нисходящую и огибающую артерии, с веточками которых проникает в эпикард. Левый брюшной кардиопульмональный нерв из левого шейного ганглия, соединяясь с правым сердечным нервом, проходя параллельно правой коронарной артерии, иннервирует правый желудочек и нижнезаднюю стенку левого желудочка. Левый дорсальный кардиопульмональный нерв, объединяясь с правым дорсальным кардиопульмональным нервом, образуют дорсальное сплетение, волокна которого вносят свой вклад в формирование левого коронарного нерва. Таким образом, ни один из симпатических нервов не проецируется только на определенную область миокарда. Лишь передняя стенка левого желудочка иннервируется, преимущественно, волокнами, выходящими из правого симпатического ганглия [32]. Также можно отметить, что нервы левой стороны обычно

иннервируют в большей степени атриовентрикулярный узел (АВ-узел), а правой стороны - синусовый узел (СУ), в котором плотность иннервации более выражена, чем в АВ-узле [33]. Система волокон Гиса-Пуркинье имеет ограниченную симпатическую иннервацию [34; 35]. Опытным путем показано, что при блокаде левого шейного ганглия у собак значительно снижается сократимость заднебазальных участков миокарда левого желудочка, по сравнению с передней стенкой, но все же не происходит наступления полной акинезии участка [36].

Проникая под эпикард и далее, симпатические нервы делятся на множество мелких волокон, образуя эпи-, мио- и эндокардиальные адренергические сплетения сердца. По мере течения онтогенеза количество последних нарастает и достигает максимума в период полового созревания. Особенно много сплетений присутствует в правом предсердии. По данным Швалева В.Н. и соавторов, с 30 летнего возраста начинается инволюция симпатических окончаний. Авторы назвали это стадией первичного истощения ВНС, которая характеризуется нарушениями функционального характера при минимальных морфологических изменениях. В дальнейшем возникают очаги десимпатизации, и к 60-65-летнему возрасту в сердце наступает стадия инвалютивной дегенерации – практически полное отсутствие адренергических нервных сплетений [9].

1.4. Строение, физиология адренергических окончаний

Адренергические окончания являются терминальными отделами аксонов симпатических нейронов, которые около клеток миокарда расширяются, образуя так называемые «варикозности». Мембрана этих расширений представляет собой часть синапса. Синапсы – это специализированные контакты клеточных (пре- и постсинаптических) мембран для передачи информации от клетки к клетке [37]. В рассматриваемом случае синапсы являются «химическими», то есть информация передается с помощью нейромедиатора. В связи с тем, что ширина синаптической щели

составляет в среднем 80 нм (для сравнения: в электрических синапсах 2-4 нм), медиатор имеет возможность диффундировать в межклеточном пространстве и оказывать влияние на целые группы эффекторных клеток, взаимодействуя с рецепторами на их мембране [38]. Еще в 1946 г von Euler установил, что симпатомиметическое вещество в очищенных экстрактах симпатических нервов и эффекторных органов по всем критериям весьма сходно с норадреналином. В 1949 году в английском физиологическом журнале были опубликованы наблюдения Pearl о высвобождении норадреналина при раздражении симпатических нервов [39].

Адренергические нейроны транспортируют молекулы предшественника норадреналина – L-тирозина - в нервные окончания, где вследствие серии химических превращений через L-диоксифенилаланин (ДОФА), затем дофамин под воздействием дофамин-β-гидроксилазы происходит образование молекул норадреналина, накапливающихся и хранящихся в окруженных мембраной пузырьках – везикулах. [40] (смотри рисунок 1). С помощью электронно-микроскопического метода были выделены два пула везикул: большие и маленькие с плотной сердцевиной. И те, и другие, помимо основного нейротрансмиттера, содержат АТФ, дофамин-β-гидроксилазу, некоторые ко-трансммиттеры [41]. Кроме того, были выделены резервный и легковысвобождающийся пулы норадреналина. Именно легковысвобождающийся норадреналин содержится в маленьких везикулах и состоит из молекул вновь синтезированного нейротрансмиттера [39]. Считается, что содержимое везикул выделяется путем экзоцитоза в виде порций – «квантов». Квантовая теория синаптической передачи в 50-х годах XX столетия была выдвинута лауреатом Нобелевской премии Б. Катцом. Согласно этой теории, процесс высвобождения норадреналина складывается из отдельных элементарных реакций, каждая из которых представляет собой выход одной порции ("кванта") нейромедиатора [42]. Практически в то же время было показано, что экзоцитоз трансмиттера зависит от Ca^{++} : Деполяризация повышает проницаемость плазмолеммы пресинаптической мембраны для

Ca^{++} , который, в соответствии с электромеханическим градиентом, поступает внутрь нервного окончания. Механизм повышения концентрации Ca^{++} окончательно не изучен, однако установлено, что повышение концентрации инициирует слияние мембраны везикулы с плазматической мембраной. Выводится кальций из клетки с помощью АТФ-зависимого Ca^{++} - Na^{+} – обменного механизма. Имеются также опытные данные о том, что существует независимое от кальция высвобождение норадреналина калием, но в этом случае он транспортируется из нервного окончания с помощью «переносчика» [43].

В покое норадреналин в небольших количествах «просачивается» спонтанно. Толчком к «массированному» высвобождению норадреналина служит приход в нервные окончания распространяющихся по нервам импульсов, а также воздействие различных веществ – симпатомиметиков. Регуляция выброса последующих порций медиатора в физиологических условиях зависит от нескольких процессов. Взаимодействуя с $\alpha 2$ -адренорецепторами пресинаптической мембраны, норадреналин тормозит секрецию, то есть происходит ауторегуляция его выброса. Также в процессе уменьшения *выделения* норадреналина важное место занимает, так называемое, М-холинергическое торможение, которое выражается в том, что при определенном повышении концентрации ацетилхолина, происходящем при раздражении блуждающих нервов, высвобождение катехоламина падает. В сердце этому способствует наличие так называемых «вегетативных сплетений», где симпатические и парасимпатические окончания находятся очень близко друг к другу, и доступ ацетилхолина к адренергическим терминалям облегчен. Тот факт, что наряду с «истечением» трансммиттера уменьшается и выброс дофамин- β -гидроксилазы, говорит о влиянии на процесс торможения высвобождения норадреналина, а не о воздействии на его инактивацию [44, 45].

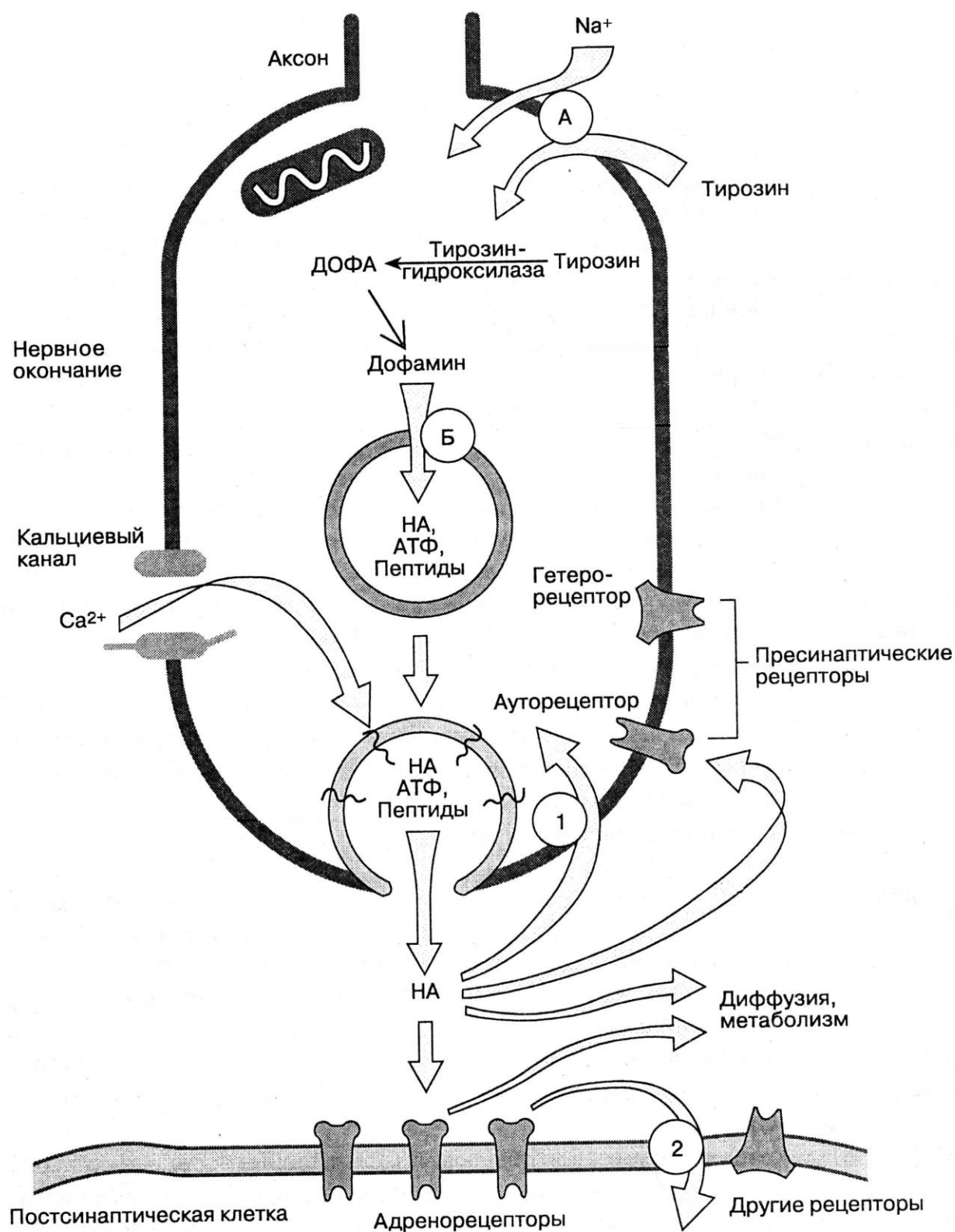


Рисунок 1. Строение адренергического синапса (из книги «Базисная и клиническая фармакология» Бертрам Г. Катцунг, Том 1, Гл. «Средства, влияющие на вегетативную нервную систему»)

После выброса норадреналина в синаптическую щель происходит его взаимодействие с адренорецепторами, расположенными на плазматической мембране кардиомиоцитов, то есть участие в регуляции работы органа. Большая часть нейротрансмиттера (до 88%) вновь захватывается адренергическими окончаниями с помощью активного энергозависимого процесса, обеспечиваемого переносчиком. Этот процесс получил название нейронального захвата (uptake I). Оставшаяся часть транспортируется из синаптической щели не нейрональным захватом – простой диффузией через мембраны клеток эффекторного органа и пресинаптической мембраны (uptake II). Примерно 2-4% вымывается из синаптической щели в кровоток [46]. После выброса и захвата следует инактивация норадреналина путем реакции окислительного дезаминирования с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО), содержащейся в митохондриях адренергических окончаний. В результате возникает основной метаболит норадреналина – диоксиэтиленгликоль, распадающийся до конечного продукта – винилминдальной кислоты. Фермент катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), находящийся, в основном, вне нейрона, отвечает за процесс О-метилирования, следствием которого служит превращение норадреналина в норметанефрин. В дальнейшем, под воздействием МАО, он превращается в ту же винилминдальную кислоту, которая из плазмы поступает в мочу [41, 46].

1.5. Эффекты, оказываемые катехоламинами на сердечно-сосудистую систему.

Кроме норадреналина к катехоламинам относятся также адреналин и дофамин. Дофамин образуется в мозговом слое надпочечников. Поступая с током крови к органам-мишеням, он выполняет гормональную функцию. Кроме того, дофамин является нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС). Однако функцию нейротрансмиттера у млекопитающих он осуществляет лишь в небольшом количестве путей в ЦНС. Метаболизм адреналина происходит с помощью тех же ферментов, что и

норадреналина, то есть, МАО и КОМТ, конечным продуктом распада является винилминдальная кислота [40].

Норадреналин и адреналин взаимодействуют с бета-адренорецепторами миокарда, что вызывает процесс фосфорилирования белков мембраны и повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция. В результате в проводящей системе медленная диастолическая деполяризация ускоряется, мембранный потенциал раньше достигает порогового уровня, повышается автоматизм всех её отделов. Следствием является возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС) – положительный хронотропный эффект, увеличение проводимости в АВ-узле - положительный дромотропный эффект. Влияние на адренорецепторы рабочего миокарда через те же электрофизиологические механизмы проявляется положительным инотропным эффектом - усилением сократимости предсердий и желудочков [33, 34].

Известно, что все сосуды, кроме капилляров, иннервируются сосудодвигательными симпатическими волокнами. Наибольшая плотность иннервации характерна для сосудов кожи, почек, чревной области, менее выражена в мышцах и мозге. Плотность иннервации вен обычно соответствует таковой у артерий. Базальный тонус сосудов, который препятствует развитию полной вазодилатации (при отсутствии импульсации в симпатических нервах, например, при их перерезке в условиях опыта), поддерживается постоянно «сочащимся» поступлением из надпочечников адреналина (80%) и норадреналина (20%).. Норадреналин, как отмечалось выше, помимо гормональной функции выполняет роль медиатора в симпатической нервной системе, и всегда оказывает вазоконстрикторный эффект. При частоте импульсов, поступающих по сосудодвигательным волокнам, около 10 в 1 секунду наблюдается максимальный вазоконстрикторный эффект [12, 34, 40].

Адреналин действует через α и β рецепторы. Если в сосудах преобладают α -рецепторы, то он оказывает вазоконстрикторный эффект, если большинство составляют β -

рецепторы – сосудорасширяющее действие. В высоких концентрациях адреналин вызывает сужение сосудов, в низких (физиологических) концентрациях – дилатацию. Норадреналин действует преимущественно через α -рецепторы [12, 34].

1.6. Строение и физиология парасимпатической иннервации миокарда

В аспекте рассматриваемого вопроса невозможно обойти вниманием и не дать хотя бы краткое описание морфологии и функций парасимпатической нервной системы. *Первые нейроны* парасимпатической иннервации находятся в дорсальном ядре блуждающего нерва. Он связан с клетками ядер ретикулярной формации, ответственными за регуляцию сердечной деятельности. Аксоны первого нейрона идут к сердцу в составе сердечных ветвей блуждающего нерва (верхние шейные сердечные ветви, тормозящий сердечный нерв, нижний сердечный нерв). *Второй нейрон* эффекторной иннервации расположен в юкстасердечных ганглиях сердечных и венечных сплетений. Аксоны вторых нейронов иннервируют миокард проводящей системы сердца, а также коронарные артерии. Обнаружена закономерность, что волокна исходящие из правого блуждающего нерва иннервируют в основном правое предсердие и особенно обильно синусовый узел, таким образом, преимущественно влияя на частоту сердечных сокращений; к АВ - узлу подходят главным образом волокна левого блуждающего нерва, регулируя атриовентрикулярное проведение. В результате правый блуждающий нерв влияет преимущественно на частоту сердечных сокращений, а левый на атриовентрикулярное проведение. Количество парасимпатических окончаний в миокарде желудочков очень низко, до сих пор четко не выяснено их функциональное предназначение. Медиатором блуждающего нерва является ацетилхолин, который синтезируется в холинергических нервных окончаниях. Также как и норадреналин накапливается в везикулах и при сходных условиях (раздражение блуждающих нервов, достаточная концентрация внеклеточного Ca^{++}) выделяется в синаптическую щель. При действии нейромедиатора на М-рецепторы

клеток водителя ритма и проводящей системы открываются мембранные каналы для ионов калия. Это вызывает замедление диастолической деполяризации, мембранный потенциал позже достигает порогового значения. В результате происходит снижение автоматизма и уменьшение ЧСС (отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты) [33].

1.7. Физиологическое взаимодействие симпатической и парасимпатической частей нервной системы

Симпатическая и парасимпатическая части вегетативной нервной системы находятся в постоянном сложном взаимодействии друг с другом на всех уровнях. В центральной нервной системе регуляция осуществляется на уровне сосудодвигательного центра. Следствием этого является регуляция эфферентной активности симпатической и парасимпатической нервной системы. В сердце взаимодействие происходит на уровне нервных окончаний, в некоторых отделах близко расположенных друг к другу. Описанное выше М-холинергическое торможение выброса норадреналина из адренергических терминалей служит основой модулирования симпатических эффектов на пресинаптическом уровне. Кроме того, существует постсинаптическая регуляция: стимуляция мускариновых рецепторов на мембране кардиомиоцитов может изменять их реакцию на стимуляцию бета-рецепторов со стороны катехоламинов, что обеспечивает влияние на их взаимодействие не только с норадреналином, но и адреналином плазмы [34].

Выделяют два основных принципа взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Один из них – это принцип функциональной синергии, сущность которого заключается в одновременном снижении активности в одном отделе вегетативной нервной системы и возрастании в другом. Другой – это принцип «акцентуированного антагонизма». Суть его можно описать так:

степень отрицательного хронотропного влияния блуждающего нерва выражено тем больше, чем выше уровень симпатической активности, и наоборот [33, 34].

Таким образом, ВНС играет важную роль в регуляции функции сердца. Поэтому нарушения симпатической активности могут участвовать в патогенезе вазовагальных обмороков, что обуславливает актуальность исследования состояния нейровегетативной регуляции сердца с помощью различных методов.

1.8. Методы исследования симпатической иннервации миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками.

1.8.1. Оценка симпатической иннервации с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ

В 1980 году американским ученым Donald M. Wieland был синтезирован радиофармпрепарат (РФП) – метайодбензилгуанедин (МИБГ), являющийся структурным аналогом гуанетидина и норадреналина, меченный радиоактивным иодом (^{131}I -МИБГ).

В настоящее время в клинической практике применяется также МИБГ, меченный ^{123}I (^{123}I -МИБГ), обладающий менее коротким периодом полураспада, по сравнению с ^{131}I (8 суток и 13,5 час.) и оптимальной энергией излучения (360 кЭв и 159 кЭв)

После серии успешных экспериментальных исследований на животных Klein RC. и соавторы в 1981 году впервые применили препарат у здоровых добровольцев.

Первоначально МИБГ предназначался, и до сих пор успешно применяется, для диагностики катехоламинпродуцирующих опухолей надпочечников, APUD- системы, нейробластом [47, 48, 49]. Но далее последовали работы, где использовались свойства препарата накапливаться в нейрональных окончаниях органов, богато иннервируемых симпатической нервной системой, в том числе и в миокарде [50,51].

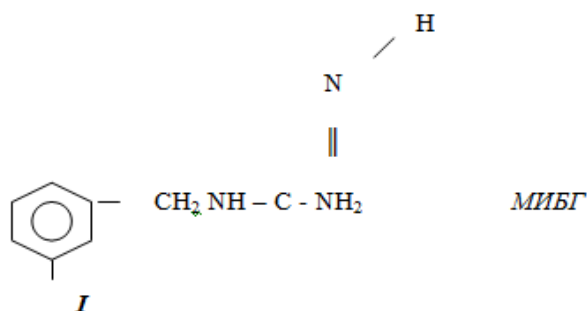
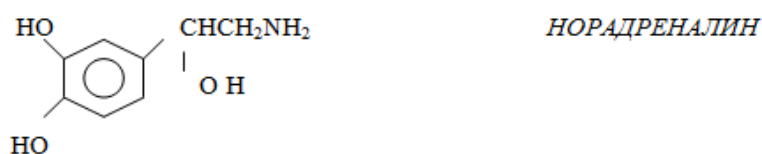
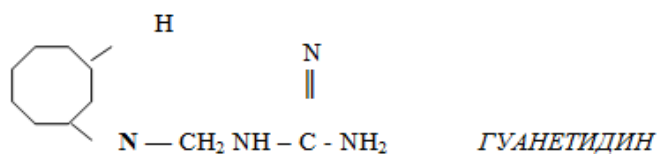


Рисунок 2. Структурные формулы гуанетидина, норадреналина, МИБГ

1.8.2. Кинетика ^{123}I -МИБГ

Препарат представляет собой раствор для внутривенного введения метайодбензилгуанидина, меченного 123-им йодом. ^{123}I является излучателем гамма-квантов с энергией 0,159 МэВ. Период физического полураспада данного изотопа составляет 13,31 ч. ^{123}I -МИБГ выводится почками, преимущественно, в неизмененном виде – за 24 часа – 40-55%, за 96 часов 70-90% [52]. Являясь аналогом норадреналина,

^{123}I -МИБГ поступает в нервные окончания теми же путями, что и нейротрансмиттер: нейрональным захватом (uptake I) и простой диффузией (uptake II) [52].

Нейрональный захват осуществляется с участием транспортных систем обратного нейронального захвата катехоламинов и составляет 80%-88%. Уменьшение обратного захвата норадреналина отмечается после воздействия ряда препаратов, в том числе кокаина, трициклических антидепрессантов и ряда других, которые блокируют АТФ-зависимый-переносчик. Поскольку МИБГ является аналогом норадреналина, логично предположить, что подобная реакция будет обнаруживаться и с захватом МИБГ, что и было подтверждено в экспериментальных исследованиях [52,53,54]. Результаты исследований четко продемонстрировали уменьшение захвата МИБГ нервными окончаниями после взаимодействия с указанными выше группами препаратов, подтверждая позицию, что основной путь поступления ^{123}I -МИБГ в адренергические терминалы – активный энергозависимый обратный захват. На нейрональный механизм – поглощение МИБГ путем простой диффузии приходится 12%-20%. 2-4% «теряется», вымываясь из синаптической щели в кровоток [53,54]. Проведенный Sisson и соавторами (1987) эксперимент по введению крысам МИБГ и [^3H]-норадреналина «...был задуман, чтобы установить, как на самом деле меченный изотопом МИБГ может быть полезным как показатель целостности и функции адренергического нейрона». В ходе исследования было подтверждено, что концентрация РФП и нейротрансмиттера под действием веществ, влияющих на морфологическое* (6-гидроксидопамин*, разрушает нервные окончания) и функциональное (дисметилимипрамин, фенилпропаноламин) состояние нервных окончаний, изменяется схожим образом. Удаление МИБГ из адренергических терминалов происходит либо при экзоцитозе (вместе с природными трансмитами), либо диффузией через цитоплазматическую мембрану нервного окончания [55].

РФП не подвергается воздействию ни МАО, ни КОМТ и выделяется, преимущественно, через почки в неизменном виде. Кроме того, отмечается низкое

сродство метайодбензилгуанедина к адренорецепторам как пре-, так и постсинаптической мембраны, что исключает оказание последним фармакологических эффектов, свойственных норадреналину [56].

^{123}I -МИБГ обнаруживается в сердце после в/в введения через 1-2 мин [57]. По данным разных авторов визуализировать сердце на сцинтиграммах можно через 20-30 минут. В этот промежуток получают, так называемые, ранние изображения. Через 4 часа после введения радиофармпрепарата - отсроченные изображения. Указанное время выбрано в связи с тем, что достигается равновесие концентраций МИБГ в интра- и экстравезикулярном (интра- и экстрацеллюлярном) пространстве.

1.8.3. Факторы, влияющие на кинетику ^{123}I -МИБГ.

На морфологическое и физиологическое состояние нервных окончаний, метаболизм норадреналина и его аналога МИБГ и, следовательно, на результаты обследования больных с ^{123}I -МИБГ оказывают влияние различные факторы. Среди таких факторов рассматривают, прежде всего, заболевания, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, которая, как известно, сопровождается хронической гиперактивацией не только циркулирующих нейрогормональных систем, но и гиперактивацией тканевых нейрогормонов, в том числе норадреналина [58]. Поскольку синтез и выброс его увеличивается, то все системы обратного захвата «работают» на норадреналин. ^{123}I -МИБГ, как подобное, но менее «родственное» вещество, не может конкурировать с природным нейротрансмиттером за захват. Поглощение РФП миокардом снижается, а скорость вымывания повышается [59]. Например, при сравнительной оценке кинетики ^{123}I -МИБГ у здоровых лиц и пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), скорость вымывания РФП за одинаковый промежуток времени составила 6% и 28% соответственно, т.е. в 4,7 раза больше ($p < 0,001$)! при ДКМП, по сравнению с нормой [53].

Имеется множество сведений о влиянии ишемии на состояние симпатической иннервации. Доказано, что при острой ишемии иннервация страдает раньше, чем кардиомиоциты [60]. При хронической ишемической болезни сердца у больных с отсутствием дефектов перфузии, по данным сцинтиграфии с ^{201}Tl , исследователи обнаруживали область сниженного накопления ^{123}I -МИБГ в бассейне критически стенозированной артерии [61]. Аналогичные данные получены и в группе пациентов с некритическим поражением (стеноз артерии (й) по данным коронарографии менее 50%), которым дополнительно был спровоцирован вазоспазм введением ацетилхолина [61]. При наличии трансмурального инфаркта миокарда площадь дефектов накопления ^{123}I -МИБГ у большей части обследованных намного превышала площадь накопления метоксиизобутилизонитрила, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –пертехнетатом ($^{99\text{m}}\text{МИБИ}$) [62].

Снижение захвата и повышение скорости вымывания ^{123}I -МИБГ в миокарде показано при таких заболеваниях как гипертрофическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия [63]. Эти данные, как и в случае с синдромом сердечной недостаточности и ИБС, вероятно, также можно объяснить гиперактивацией симпато-адреналовой системы.

Имеются работы, в которых показано, что у пациентов, страдающих нарушениями ритма сердца (как идиопатическими, так и на основе органических поражений миокарда), определяются дефекты накопления МИБГ в левом желудочке (ЛЖ) сердца. По данным авторов, часто источники желудочковых нарушений ритма, в том числе и злокачественных, соответствовали локализации нарушений симпатической иннервации, определяемых при сцинтиграфии миокарда [64, 65, 66, 67]. Результаты исследований у пациентов с синдромом удлинённого QT и с синдромом Brugada (Бругада) свидетельствуют о наличии региональных нарушений симпатической активности в различных участках миокарда ЛЖ, иногда, вплоть до глобальной денервации [68, 69].

Кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы, на кинетику МИБГ влияют все состояния, так или иначе затрагивающие метаболизм норадреналина в организме. К ним

относятся и феохромоцитомы, опухоли APUD-системы, характеризующиеся повышенным выделением катехоламинов в кровь [70].

Патология щитовидной железы также сказывается на захвате МИБГ адренергическими окончаниями: при тиреотоксикозе происходит повышение клиренса, при гипотиреозе его снижение [71].

Оценка состояния симпатической иннервации проводилась у пациентов с сахарным диабетом. Доказано, что эта патология значительно влияет на кинетику ^{123}I -МИБГ, особенно в тех случаях, когда имеется висцеральная нейропатия [72, 73, 74]. В классификации D. Greene и соавт. (1985) выделена кардиоваскулярная форма нейропатии, характеризующаяся, в частности, синдромом сердечной денервации. Её клиническими проявлениями являются различные нарушения ритма, которые опосредованы гиперчувствительностью к катехоламинам [75]. Показано, что сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ выявляет начальные стадии нейропатии, когда клинические признаки ещё отсутствуют [76].

Из заболеваний центральной нервной системы на кинетику ^{123}I -МИБГ оказывает влияние болезнь Паркинсона. Постганглионарная дисфункция симпатических нервных окончаний при ней обусловлена нехваткой дофамина из-за дегенерации нейронов черной субстанции. Например, в Японии радиологическое исследование с ^{123}I -МИБГ стало рутинным в обследовании пациентов с данной патологией, поскольку помогает установить стадию заболевания и проводить дифференциальную диагностику со схожими синдромами [77, 78, 79].

Кроме различных патологических состояний на захват и клиренс МИБГ могут влиять различные лекарственные препараты.

Казалось бы, должно быть четко понятно влияние блокаторов адренорецепторов на захват ^{123}I -МИБГ симпатическими окончаниями. Однако, это не так. Естественно, что при изучении кинетики МИБГ в сердце выполнялись исследования, посвященные

влиянию блокаторов бета-адренорецепторов, поскольку, принято считать, что именно этот тип рецепторов количественно преобладает в миокарде. В двух независимых исследованиях, проведенных Fagret et al. (1988) и Mayer et al (2000) было показано, что лабеталол, а во второй работе еще и метопролол значительно уменьшают захват ^{123}I -МИБГ [80,81]. В то же время при изучении Khafagi (1989) действия лабетолола на кинетику данного РФП в железистой ткани, печени и селезенке значимых изменений симпатической «активности» не найдено. [82] Возможно, что несовпадение результатов описанных выше экспериментов по влиянию бета-блокаторов на кинетику ^{123}I -МИБГ зависело от разницы исследуемых тканей. Кроме того, неоднозначность данных может быть связана с малой изученностью рецепторов, которые, как известно, разделяют на подклассы лишь на основании фармакологических критериев. И, если с постсинаптическими рецепторами, работающими по принципу положительной обратной связи, ситуация более или менее ясна: воздействие на них импульсов усиливает истечение норадреналина из нервных окончаний, а бета-блокаторы оказывают противоположный эффект. В то же время в изучении пресинаптических рецепторов, осуществляющих регуляцию по принципу отрицательной обратной связи, имеются вопросы. В работе Dahlof et al. показано, что пресинаптические рецепторы, избирательно блокирующиеся метопрололом, относятся к β_1 – рецепторам. Вместе с тем Brundin et al. считают, напротив, что пресинаптические рецепторы относятся к β_2 - рецепторам, поскольку агонист β_1 – рецепторов не оказывал действия на выделение норадреналина, а тербуталин и сальбутамол его усиливали [39].

Невыраженное изменение обратного захвата ^{123}I -МИБГ определено для эналаприла, клонидина, верапамила, допамина, соталола [81]. Ускоряют скорость вымывания некоторые мочегонные препараты. Напротив трициклические антидепрессанты значительно активизируют процесс захвата и замедляют вымывание РФП [55].

1.8.4. Распределение ^{123}I -МИБГ в сердце.

В исследованиях, посвященных оценке регионального распределения ^{123}I -МИБГ, и, следовательно, региональной симпатической активности миокарда у здоровых лиц, выявлена гетерогенность распределения РФП, соответствующая гистологическим данным плотности распределения адренергических сплетений в сердце. Kline R.C. и соавт. при обследовании 5-ти добровольцев обнаружили, что накопление РФП в области верхушки ниже, чем в других отделах ЛЖ сердца [50, 51]. В работе Sisson J.C. и соавт. также показано, что захват ^{123}I -МИБГ в области верхушки ниже, чем в базальных и средних сегментах левого желудочка [55], что объясняется анатомическими особенностями распределения нервных окончаний в области верхушки сердца. Кроме того, достоверное снижение аккумуляции ^{123}I -МИБГ было выявлено Shiga K и соавт. в области нижней стенки ЛЖ, по сравнению с другими отделами миокарда [83]. Аналогичные результаты были получены Gill J.S и соавт. Более того, авторы отметили изменение захвата МИБГ у лиц разного возраста. Было показано, что захват РФП уменьшается у лиц старше 40 лет. [84]. Эти данные подтверждаются результатами морфогистологических исследований инволютивных процессов иннервации сердца, которые начинаются в 30-40 лет и усугубляются с возрастом (9). Японскими авторами Sakata K. и соавт. (2000) было проведено обследование 300 добровольцев обоего пола (130 женщины, 170 мужчин) старше 40 лет (максимальный возраст 79 лет). Самые высокие показатели захвата ^{123}I -МИБГ были получены у мужчин более молодого возраста. В старшей возрастной группе захват РФП был выше у женщин. По данным представленного исследования, у пациентов во всех возрастных группах снижение накопления МИБГ определялось, преимущественно, в нижней и, частично, боковой стенках миокарда ЛЖ [85].

Что касается определения общей симпатической активности миокарда, то здесь используются показатели скорости вымывания (washout rate) ^{123}I -МИБГ и соотношение сердце/средостение (heart/mediastinum ratio). Полагают, что первый показатель отражает

состояние «общей симпатической активности» или, по-другому, «тонус симпатической нервной системы». В исследовании Kuwahara S. J. и соавт. скорость вымывания составила 37%, а в исследовании его соотечественников Sakata K. и соавт. – 21%. В целом, по данным разных авторов, величина среднего значения нормы этого показателя существенно варьирует и составляет от 9% до 20 % [87, 88].

Соотношение «сердце/средостение» используется как индекс глобального захвата ^{123}I -МИБГ миокардом. По данным литературы, величина этого показателя, полученного при анализе сцинтиграмм, зарегистрированных через 4 часа после введения РФП, колеблется от 1,9 до 3,0 [89]. Причем, когда некоторые авторы попытались провести метаанализ серии исследований, в одном случае получилось среднее значение показателя 1,8 [87], в другом – 2,5 [90]. Таким образом, к настоящему времени показатели, отражающие состояние общей симпатической активности миокарда, не унифицированы [91].

1.8.5. Определение нарушений симпатической иннервации миокарда у лиц с вазовагальными обмороками и ортостатической гипотензией.

В последние несколько лет были проведены единичные попытки применения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ для оценки состояния симпатической иннервации миокарда у больных с вазовагальными обмороками. Boh-Oka и соавторы показали, что у 7 из 9 пациентов с ВВО, включенных в исследование, имеются области сниженной плотности симпатических терминалей, вплоть до очагов денервации: у двух пациентов диффузные изменения, у четырех в передне-перегородочной и нижних областях, у одного в передне-перегородочной и у одного в нижней стенке миокарда левого желудочка [92]. В 2003 г. в Турции было выполнено исследование симпатической активности миокарда у детей, страдающих вазовагальными обмороками. При проведении планарной сцинтиграфии миокарда в группе больных с вазовагальными обмороками была отмечена статистически

достоверно более высокая скорость вымывания в подгруппе с положительными результатами длительной пассивной ортостатической пробы - 2,7 по сравнению с подгруппой с отрицательными результатами tilt-теста - 2,5. В этой работе была показана корреляция скорости вымывания ^{123}I -МИБГ с уровнем катехоламинов крови [93].

Интересно клиническое наблюдение, в котором представлены данные обследования пациента с ортостатической гипотензией и положительным тилт-тестом. У мужчины 70 лет при совершенно нормальных результатах исследования перфузии миокарда с ^{201}Tl не происходило накопления ^{123}I -МИБГ, что свидетельствовало о практически полном отсутствии симпатических окончаний в миокарде [94].

Таким образом, состояние симпатической активности миокарда у больных с ВВО практически не исследовано, и данные по этому вопросу, полученные на малочисленных группах больных, не однозначны. Тем не менее, можно предположить, что нарушения симпатической активности сердца могут играть определенную роль в патогенезе заболевания.

1.9. Методы изучения катехоламинового профиля

1.9.1. Определение катехоламинов в плазме крови и моче

Чаще всего для выявления нарушений со стороны симпатической нервной системы проводят анализ уровня катехоламинов в плазме крови. Этот метод отличается простотой исполнения. К тому же, забор крови, при необходимости, можно производить неоднократно. Несомненным достоинством метода является достаточно высокая чувствительность. Трудности начинают возникать при анализе полученных результатов. Должна быть четко соблюдена техника забора крови: взятие через интравенозный катетер (укол иглой может вызвать повышение уровня гормонов). Должно учитываться физиологическое состояние организма: концентрация адреналина и норадреналина увеличивается при физических и эмоциональных нагрузках, а также при приеме

пациентом лекарственных препаратов [95, 96]. Эти условия, к сожалению, соблюдаются не всегда. Поэтому даже в одной и той же лаборатории имеются ограничения по воспроизводимости результатов, не говоря уже о различающихся нормах значений, применяемых в разных клиниках.

Особые сложности возникают при определении содержания норадреналина. Если выразить формулой уровень норадреналина в плазме крови, то она будет таковой: **общий уровень НА в плазме = (НА, выделенный симпатическими окончаниями – НА, подвергшийся обратному захвату симпатическими окончаниями) + НА, выделенный надпочечниками**. Поэтому могут возникать затруднения с интерпретацией результатов, касающихся отклонений активности симпатических нервных окончаний по результатам обсуждаемого метода не только при малых изменениях симпатической иннервации, но даже при массивных изменениях, например, у пациентов со средней или тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности [97].

Те же ограничения при оценке состояния симпато-адреналовой системы существуют и для метода определения концентрации катехоламинов или их метаболитов в моче. Интерпретация уровня адреналина проще, чем норадреналина, но и здесь имеются множество факторов, которые могут повлиять на результаты исследования, в том числе разная длительность времени сбора мочи, внезапные стрессовые ситуации в эти промежутки, изменение притока крови к почкам и ряд других [39, 40]. Скорость экскреции с мочой катехоламинов довольно точно отражает относительно длительные, более 1 часа, изменения их высвобождения. Это правило работает и в отношении метаболитов адреналина и норадреналина. Но вместе с тем концентрация в моче дезаминированных соединений, это вклад не только симпато-адреналовой системы, но и мозга [39].

Представленные ограничения этих методов для изучения активности симпатической иннервации послужили стимулом к разработке иных технологий.

1.9.2. Методики определения уровня норадреналина в сердце

Естественно, что судить о содержании и выделении НА отдельным органом, по результатам уровня НА в периферической крови, не верно, поскольку существует «фоновая» секреция нейротрансмиттера всеми тканями организма [39].

Наиболее точные результаты можно получить с помощью методики, названной «spillover» - «перемещение, перетекание», впервые примененной М. Esler и соавт. в начале 80-х годов прошлого века для определения состояния симпатической активности. Суть её заключается в том, что по определенным параметрам проводят интраорганную инфузию небольшого количества меченого норадреналина. А затем, учитывая артериовенозную разницу концентрации НА в плазме крови органа с общим уровнем НА в плазме, и, принимая во внимание факт наличия обратного захвата меченого НА нервными окончаниями, можно рассчитать какую долю вносит определенная ткань в общее количество НА плазмы крови [98]. У здорового человека эти показатели таковы: из сердца вымывается 2-3% НА, из скелетных мышц – 18%, из кожи около - 6 %. Наибольшее количество НА поступает из почек - 25% и легких - 30%, оставшиеся 10% приходятся на остальные органы и ткани [99]. Однако этот метод не нашел широкого клинического применения, во-первых, в связи со сложностью выполнения, необходимостью использования радиоактивного вещества с высокой скоростью распада в организме, дороговизной. Во-вторых, с помощью данной методики не возможно определить частоту секреции нейротрансмиттера из нейронов, а можно только оценить содержание НА, выделяющегося из синаптической щели [98, 99].

Прямым методом оценки содержания НА в сердце является забор крови из коронарного синуса во время зондирования. Состояние симпатической активности анализируют по разнице концентраций НА в пробах из коронарного синуса и из аорты. Ограничения применения этой методики в клинической практике обусловлены, также как и упомянутой выше, инвазивностью, сложностью проведения и дороговизной.

1.9.3. Определение уровня катехоламинов у пациентов с ВВО

Исходя из теорий патогенеза ВВО, совершенно обоснованным кажется определение концентрации катехоламинов в крови не только в «покое», но и в условиях, приближенных к «драме» - синкопальному состоянию. Поэтому, практически во всех работах, согласно литературным данным, у пациентов с этой патологией забор крови проводили во время тилт-теста. Технология забора крови, представленная в большинстве исследований, аналогичная. [100,101,102,103,104]. Примером может служить исследование, проведенное американскими авторами в 1994 году. В данном исследовании забор крови пациентам с ВВО и лицам из контрольной группы во время длительной пассивной ортопробы проводили сериями. Вначале кровь брали исходно лежа, далее сразу после переворота пациента в ортостаз, через 90 секунд после установки стола под углом 70° в момент наивысшего падения давления и развития синкопе, а затем ещё дважды после возвращения пациента в положение лежа. У здоровых добровольцев из контрольной группы, в отличие от пациентов с ВВО, забор крови осуществляли на 15 минуте ортостаза, в остальном различий в последовательности выполнения исследования не было. Исходный уровень адреналина, норадреналина, а также частота сердечных сокращений были несколько выше у пациентов с ВВО. Несмотря на значительное снижение среднего артериального давления во время тилт-теста, к моменту развития синкопе уровень норадреналина был сопоставим со значениями концентрации его в контрольной группе. Зато уровень адреналина у больных к моменту развития ВВО возрастал пятикратно и достоверно отличался от показателей волонтеров. Анализируя полученные данные, авторы пришли к выводу, что у пациентов с ВВО в моменты возникновения синкопе превалирует активность адреномедуллярной, а не нейрональной части симпатoadреналовой системы (САС) [100]. Аналогичные результаты при проведении тилт-теста получили Goldstein DS и соавт.: достоверное повышение уровня адреналина отмечалось в пробах крови, забранных в начале развития синкопального состояния, тогда как

концентрация норадреналина возрастала незначительно. Авторы назвали выявленную тенденцию «симпатоадреналовым дисбалансом». Соотношение адреналин/норадреналин отрицательно коррелировало со снижением сосудистого сопротивления измерявшегося с помощью импедансной плетизмографии на предплечье в момент начала обморока [101]. Alboni P и соавт., которые провели исследование гемодинамики в продромальном периоде, когда только-только появляются изменения АД и ЧСС и пациент субъективно начинает ощущать перемены в самочувствии, установили, что именно с этого момента концентрация адреналина начинает возрастать и достигает максимума к развитию синкопе. Эти изменения – высокодостоверны. В то же время уровень норадреналина ни в одной из проб перед появлением симптомов, ни во время продромального состояния, ни во время обморока достоверно не изменялся, а возрастал достоверно только после переворота в ортостаз [102].

Ermis. C. и соавт., изучали и сопоставляли гормональный ответ во время ВВО, спровоцированного длительной пассивной ортопробой у пациентов младшей (менее 35 лет) и старшей (более 65 лет) возрастной групп. Было показано, что во второй группе исходная концентрация адреналина была выше, но, вместе с тем, к моменту начала обморока, рост её был менее выражен, чем у лиц молодого возраста. Возрастание же содержания норадреналина в крови было сопоставимо в обеих группах [103]. При обследовании пациентов старше 60 лет Hackel A. и соавт. выявили, что при тилт-тесте имелось достоверное повышение концентрации норадреналина во время ортостаза, по сравнению с исходным уровнем до переворота стола в вертикальное положение. Максимальные значения определялись к началу обморочной реакции, а затем, во время синкопе, концентрация норадреналина резко снижалась, при этом во время начала обморока высокодостоверным было повышение уровня адреналина [104].

Vanderheyden M. и соавт. попытались проанализировать результаты гормонального ответа при проведении тилт-теста в группах с разными гемодинамическими типами ВВО

и отрицательными результатами проб. Исходные значения уровня катехоламинов у больных с вазодепрессорными и кардиоингибиторными обмороками были сопоставимы с показателями у пациентов с отрицательным результатом тилт-теста. В группе с кардиоингибиторным типом выявлено достоверное повышение концентрации норадреналина в пробах, взятых в момент развития синкопе. В группе с вазодепрессорным типом, как и у пациентов с неиндуцированными обмороками, достоверных изменений показателей уровня катехоламинов не выявлено [19].

Таким образом, можно предположить, что повышение уровня адреналина - его выброс в короткий промежуток времени перед обмороком - является попыткой сохранения ортостатической устойчивости с помощью вазоконстрикции. Повышение уровня норадреналина также оказывает вазоконстрикторный эффект и индуцирует, как трансмиссер, выброс адреналина.

Во всех вышеприведенных работах определялась концентрация норадреналина в венозной крови. Jacobs MC, Goldstein DS и соавт (1995). попытались оценить содержание нейротрансмиссера с помощью метода «spillover» (мышцы предплечья) у пациентов во время вазодепрессорной реакции, клинически проявлявшейся предобмороком, сопровождающейся гипотензией тошнотой, головокружением, спровоцированной созданием отрицательного давления на нижнюю половину тела. В тех случаях, когда не удавалось добиться развития вазодепрессорного ответа, уровень норадреналина был достоверно выше, чем в группе пациентов с индуцированным предобморочным состоянием. В то время, как уровень адреналина в артериальной крови повышался в обеих группах. Авторами были сделаны выводы, что у пациентов с вазодепрессорным типом обмороков происходит ингибирование симпатической иннервации, в данном случае, скелетной мускулатуры и активация адреномедуллярной части САС [105]. В более поздней работе Goldstein DS (2002) с использованием методик «spillover» и сцинтиграфии с ¹⁸F-флюороодофамином, позволяющей оценить функциональное состояние

пресинаптических окончаний, было показано, что у пациентов с ВВО нет нарушения синтеза и транспорта НА в нервных окончаниях, а также отсутствуют дефекты иннервации миокарда. Однако уровень выделения норадреналина миокардом был достоверно ниже, чем в группе здоровых добровольцев [106].

Таким образом, в большинстве исследований показано, что исходный уровень катехоламинов в состоянии покоя у пациентов с вазовагальными обмороками сопоставим таковым у здоровых добровольцев. При развитии обморока возрастает, прежде всего, активность адреномедуллярной части симпатoadреналовой системы. Концентрация норадреналина либо практически не изменяется, либо возрастает недостоверно, по сравнению с начальным, как при определении в периферической крови, так и при использовании более специфичной методики – “spillover”.

1.10. Вариабельность ритма сердца, как неинвазивный метод исследования хронотропной функции сердца.

1.10.1. Вариабельность ритма сердца: сущность, методические подходы.

С помощью метода анализа вариабельности синусового ритма сердца проводится количественная оценка длительности и выраженности спонтанных колебаний сердечного ритма, обусловленных нейрогуморальными факторами [107,108]. Изменчивость частоты сокращений сердца (интервалов R-R) возможно оценить двумя методами: во временной области и с помощью спектральных показателей [107,108].

Спектральный анализ ВРС основан на построении кардиотахограмм, изменяющихся в зависимости от значений интервалов R-R, которые затем обрабатывают с помощью математического метода быстрого преобразования Фурье. Анализ мощности спектра проводят на 5-и минутных записях, которые имеют способность практически не изменяться на протяжении месяцев и являются характерными для определенного индивидуума [107,108,110]. .

В коротких записях ЭКГ принято выделять три основные спектральные составляющие [108]. Первая, формирующаяся медленными волнами в частотном диапазоне от 0,003 до 0,04 Гц, получила название очень низкочастотной (Very Low Frequency – VLF). Она подлежит оценке при продолжительности записи более 20 минут. Колебания в спектре от 0,04 Гц 0,15 Гц, называют низкочастотными (Low Frequency – LF). Они связаны с медленными 10-и секундными колебаниями. И, наконец, высокочастотная составляющая, регистрируемая в диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц (High Frequency – HF) – дыхательные волны колебаний ЧСС, то есть дыхательная синусовая аритмия. Диапазон, находящийся между 0,0033 и 0,00003 Гц – ультранизкочастотный - ULF-спектр может быть оценен лишь при 24-часовой записи ЭКГ. Физиологическими основами этих спектров колебаний признаны влияния симпатического отдела и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также, возможно, воздействие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ULF) [108, 109]. Фармакологическая (атропин) и хирургическая (трансплантация) денервация сердца приводят к исчезновению ритма сердца [109]. Принято считать, что очень низкие частоты зависят от изменения активности РААС, концентрации катехоламинов в крови, а также терморегуляции. Пик низких частот пытаются объяснить теорией центрального и периферического происхождения [108, 109]. В формировании полосы низкочастотных колебаний ЧСС участвуют как симпатические, так и парасимпатические потоки, осуществляется это в основном с участием барорефлекторной активности [110]. Акт глотания приводит к формированию волн, длительность которых близка к периоду колебания LF. Наличие этого явления может приводить к ошибочному завышению значения LF на 42% [111]. Использование датчика регистрации актов глотания, с последующим исключением данного участка из анализа позволяет избежать такой ошибки. Наконец, высокочастотная составляющая спектра определяется изменениями тонуса парасимпатической системы при дыхании (обусловлена его частотой и глубиной). Группой экспертов было рекомендовано

стандартизировать частоту дыхания, используя при этом звуковой хронометр. И ещё один используемый показатель – это полный спектр частот – интегральный показатель, отражающий воздействие обоих отделов автономной нервной системы. Увеличение влияний блуждающего нерва приводит к увеличению данного показателя, а усиление симпатического тонуса – к снижению. Необходимо отметить еще один важный фактор, влияющий на параметры variability ритма сердца, – а значит и на характер и интенсивность потоков нервных импульсов к сердцу – возраст и связанная с ним возрастная инволюция автономной иннервации сердца [112]. Bigger J.T. и соавторы показали, что после 40 лет происходит снижение мощности высокочастотных колебаний каждые 10 лет на 10%, низкочастотных – на 22% [113].

1.10. 2. Вариабельность ритма сердца у больных с вазовагальными обмороками

Одно из первых исследований изменений частотного спектра колебаний ЧСС у больных с ВВО во время длительной пассивной ортостатической пробы было проведено в 1990 году. В группе молодых лиц (возраст до 40 лет) во время ортостаза (угол наклона стола 60°) у 6 из 12 возникли обмороки на 6-13 минуте. Напротив, ни у одного из пожилых пациентов синкопе не индуцировали. При этом в старшей возрастной группе мощности HF, и LF за первые 5 минут пробы не изменились, тогда как у ортостатически неустойчивых молодых лиц HF снизилась, а значение LF возросло в 2,5 раза. По суждению авторов, предрасположенность к вазовагальному обмороку связана с излишне сильным возбуждением симпатической системы [119, 120]. К аналогичному выводу пришли Theodorakis G.H. и соавторы на основании выявленного ими увеличения мощности LF на 142% за 2 минуты до развития пре- и синкопального состояния, тогда как у здоровых лиц мощность LF увеличивалась в условиях ортостаза на 33% и достигала максимальных значений к концу пробы [121]. Baharav A. и соавторы предрасполагающим фактором вазовагального обморока считают «недостаточность симпатического резерва»,

результатом которого является более быстрое его истощение во время ортопробы. Эта «недостаточность» определяется двумя факторами. Во-первых, у больных мощность ЛН уже на первых минутах пробы увеличивается на 40%, а затем постепенно снижается, в то время как у здоровых лиц на начальном этапе мощность низкочастотного пика незначительно снижается, а затем, по ходу пробы, возрастает до значений, значимо больших, чем у пациентов с ВВО [122]. В 2001 году Mangin L, Kobeissi A. и соавт. провели одномоментное исследование вариабельности ритма сердца и сократимости миокарда во время тилт-теста пациентам с имплантированным с целью лечения ВВО двухкамерным стимулятором. Правожелудочковый электрод пейсмекера был оснащен датчиком, измеряющим пик эндокардиального ускорения (peak endocardial acceleration - PEA), рассматривающийся как индекс контрактильности. У лиц с положительным исходом пассивной ортопробы соотношение LF/HF в начале пробы снижалось, а в группе с отрицательным тилт-тестом достоверно повышалось. Постепенное уменьшение HF-составляющей достоверно коррелировало с нарастанием PEA, но затем, в момент перед обмороком, отмечалось достоверное увеличение показателя LF/HF и усиление сократимости миокарда в виде возрастания PEA [123].

Интересны данные японских исследователей, которые в амбулаторных условиях параллельно с оценкой ВРС мониторировали сократительную функцию ЛЖ сердца с помощью радионуклидной вентрикулографии у больных с ВВО. Оказалось, что во время ортопробы у тилт-положительных лиц, по сравнению с тилт-отрицательными, перед началом развития обморока достоверно ниже были показатели систолического и диастолического объемов ЛЖ, а фракция выброса, напротив, выше. По данным анализа ВРС в рассматриваемый отрезок времени, перед обмороком, величина HF возросла в 2 раза ($p < 0.05$) в обеих группах, по сравнению со значениями, зарегистрированными до начала ортостаза. Но эти значения, в положении на спине до ортостаза и во время тилт-теста, были достоверно выше в тилт-положительной группе, чем у лиц с отрицательными

результатами ортостатического теста. Основываясь на полученных данных, авторы делают вывод об изначальном преобладании вагусного тонуса у пациентов с вазовагальными обмороками, что играет важную роль и при развитии синкопе [124].

Таким образом, доступные результаты исследований по проведению анализа variability ритма сердца у пациентов с вазовагальными обмороками не однозначны. Но во многих исследованиях отмечается роль «недостаточности» симпатического резерва и дисбаланса во взаимодействии между двумя частями автономной нервной системы.

1.11. Заключение.

К настоящему времени в мировой литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению патогенеза ВВО, тем не менее, единой теории о причинах и механизмах развития этой патологии нет. Многие исследователи считают основополагающими факторами развития ВВО - нарушения со стороны вегетативной нервной системы и гормональный дисбаланс. Это представление опирается на данные анализа variability ритма сердца, гормонального профиля, прежде всего, катехоламинов, у больных с ВВО.

Анализ данных литературы показывает, что результаты проведенных исследований у больных с ВВО неоднозначны и разноречивы. Одни исследователи представляют доказательства ведущей роли в развитии синкопе симпатической части нервной системы, другие – парасимпатической. Единого мнения на этот счет к настоящему моменту не существует.

Исследование уровня катехоламинов и анализ variability ритма позволяют косвенно оценить состояние вегетативной регуляции сердца. В последние годы опубликованы единичные работы, в которых проводилась оценка симпатической активности миокарда с помощью радиоизотопного метода - сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным радиоактивным йодом (^{123}I -МИБГ). Препарат

является структурным аналогом норадреналина, а, как хорошо известно, норадреналин – медиатор симпатической нервной системы. В организме ^{123}I -МИБГ повторяет путь норадреналина, однако он не взаимодействует с рецепторами органов, и поэтому не вызывает эффект норадреналина. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ предоставляет уникальную возможность визуализировать распределение функционирующих терминалей симпатической нервной системы. Опубликованы лишь единичные работы, в которых проводилось изучение симпатической иннервации миокарда с помощью этого метода у больных ВВО.

Представляется крайне важным для всестороннего развития проблемы комплексное изучение состояния симпатической активности миокарда, по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, автономной регуляции хронотропной функции сердца на основе анализа ВРС, а также исследования уровня катехоламинов крови.

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования

Работа проводилась в 2 этапа. На первом этапе проводили отбор пациентов с вазовагальными обмороками для включения в исследование. Важнейшей задачей этого этапа являлась верификация вазовагальной природы обмороков и исключение иных причин с помощью общеклинического и инструментального обследования. На втором этапе проводилось изучение состояния симпатической активности миокарда с помощью томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, а также спектральных показателей variability ритма сердца и уровня катехоламинов крови у лиц, включенных в исследование.

2. 1. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов.

Всего были обследованы 56 пациентов с синкопальными состояниями в возрасте от 18 до 60 лет, среди которых было 28 мужчин и 27 женщин. Длительность заболевания составила от 1 года до 14 лет.



Рисунок 3

В результате проведенного обследования, включавшего в себя опрос, физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови, оценку гормонального профиля, прежде всего, гормонов щитовидной железы, а также анализа ЭКГ, вагусных проб, ЭХОКГ, данных холтеровского мониторирования ЭКГ, чреспищеводного и/или внутрисердечного электрофизиологического исследования ЭЭГ и осмотр специалиста- невролога, у 10 больных были диагностированы обмороки, связанные с нарушениями ритма и проводимости сердца, у 2 больных – с неврологическими причинами (рис. 3).

Таким образом, на основании проведенного обследования (рис. 3). Окончательный диагноз ВВО был установлен у 44 пациентов. Иные причины приступов потери сознания, в том числе неврологические, аритмические, метаболические были исключены.

Во второй этап исследования отобраны 32 пациента из 44 с вазовагальными обмороками, характеристика которых представлена в таблице 1. В дальнейшее исследование не были включены 12 пациентов: у 4-х из них возраст был 60 лет и старше, у 6-ти невозможно было отменить прием препаратов, которые могли повлиять на результаты исследования, у 2 -х выявлено заболевание щитовидной железы.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика группы пациентов с вазовагальными обмороками, включенных в исследование

Пациенты с ВВО	Количество	Мужчины	Женщины	Средний возраст (лет)	Возраст (от –до лет)
Все	32	17	15	36 ± 9	20-51
До 40 лет	19	12	7	29±6	20-39
После 40	13	6	7	45±5	40-51

В исследование не включали больных при наличии патологии, способной оказывать самостоятельное влияние на кинетику ^{123}I -МИБГ, и, следовательно, на результаты томосцинтиграфии миокарда, на параметры ВРС, уровень катехоламинов, в том числе:

- пароксизмальная и постоянная форма мерцательной аритмии;
- нарушения проводимости сердца (СССУ, АВ-блокад 2-3 ст., блокад ножек пучка Гиса) и имплантация по этому поводу ЭКС;
- воспалительные и другие органические заболевания миокарда;
- гипертоническая болезнь 2-3 ст.;
- ИБС;
- хроническая сердечная недостаточность;
- заболевания других органов и систем, влияющих на нейровегетативный баланс (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в ст. обострения, алкоголизм, психические заболевания)
- иные тяжелые соматические заболевания (почечная и печеночная недостаточности, онкологические и аутоиммунные заболевания)
- прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на кинетику ^{123}I -МИБГ.

Группу сравнения составили практически здоровые лица ($n=9$), не имевшие в анамнезе синкопе и у которых были исключены заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (6 женщин и 3 мужчин; возраст 32 ± 7 лет)

Методика проведения длительной пассивной ортостатической пробы.

Как отмечалось выше, на первом этапе работы среди больных с синкопальными состояниями проводили отбор пациентов с ВВО для включения в исследование. С этой целью всем 56 пациентам, имевшим в анамнезе обморочные состояния, были проведены провоцирующие синкопе пробы.

Длительная пассивная ортостатическая проба проводилась по Вестминстерскому протоколу [125], а велоэргометрический тест по протоколу, разработанному в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [126].

Все пациенты перед проведением длительной пассивной ортостатической пробы должны были подписать «Информированное согласие», разработанное в Отделе клинической электрофизиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ и принятое этическим комитетом Института, в котором отражены цели, основные этапы и возможные осложнения, проводимого исследования.

Для проведения теста использовали систему, состоящую из механизированного поворотного стола, снабженного упором для ног, страховочными ремнями, поворотного механизма и программы, обрабатывающей непрерывно получаемые сигналы датчиков ЭКГ, ЭЭГ («МЕДИКОМ-МТД» (Таганрог)). Измерение АД проводили 1 раз в минуту или непрерывно при появлении предвестников синкопе с помощью механического тонометра по методу Короткова; результаты также заносили в обрабатывающую программу.

Исходную регистрацию всех вышеперечисленных показателей проводили сразу после наложения электродов в течение 10 минут. Далее производили переворот стола в вертикальное положение до $+60^\circ$.

Пробу считали положительной при развитии синкопального состояния.

Пробу считали отрицательной, если в течение стандартно заданного промежутка времени (40 минут ортостаза) синкопе не было индуцировано.

В обоих случаях проводили переворот стола обратно в горизонтальное положение и регистрировали данные еще в течение 5-10 минут, что было достаточно для восстановления гемодинамики у лиц с индуцированным синкопе.

Методика проведения максимального нагрузочного теста на велоэргометре с быстрой остановкой на высоте физической нагрузки.

Тест проводили на велоэргометре «Астрокард» фирмы «Медитек» (Москва) с использованием компьютерной программы регистрации и обработки сигналов. Пробу выполняли на стационарном велоэргометре в положении больного «сидя».

Во время всего теста непрерывно регистрировали ЭКГ. АД измеряли также в течение всего времени исследования: 1-2 раза на каждой ступени нагрузки, затем – ежеминутно в ортостазе, и непрерывно при появлении предвестников синкопального состояния.

Тест включал два периода: непосредственно нагрузочную пробу и восстановительный период.

Перед началом теста регистрировали исходные показатели, затем пациент начинал выполнять велоэргометрическую пробу, начиная с мощности нагрузки 50 W, с последующим увеличением на 25 W каждые 3 минуты. После того как пациент достигал максимально переносимую нагрузку: усталость мышц ног, не позволяющая дальше крутить педали, пробу останавливали резким сбросом мощности, а пациента переводили в положение ортостаза.

При отсутствии индукции синкопального состояния в течение 20 минут ортостаза пробу считали отрицательной

При развитии предобморочного или обморочного состояния во время ортостаза тест считали положительным. При развитии симптомов пресинкопе или синкопе пациента переводили в горизонтальное положение, регистрацию ЭКГ и АД продолжали вплоть до полного восстановления гемодинамических показателей в течение 5-10 минут.

Типы гемодинамического ответа при развитии синкопе

Учитывая, что на этапе отбора пациентов, которым планировалось проведение провоцирующих проб, были исключены иные причины приступов потери сознания, то индукция синкопе при их выполнении подтверждала их вазовагальную природу.

На основании характера изменений показателей, регистрируемых при проведении провоцирующих тестов, в группе пациентов с положительной пробой были выделены подгруппы, различающиеся по гемодинамическому ответу в момент синкопе (4).

Тип 1. Вазодепрессорный. В момент обморока происходит снижение АД, а ЧСС уменьшается менее чем на 10% от максимальных показателей до развития синкопального приступа.

Тип 2 А. Кардиоингибиторный без асистолии. При развитии синкопе регистрируется брадикардия с ЧСС менее 40 уд/мин и продолжительностью более 10 с, но эпизоды асистолии не превышают 3 с. Снижение АД предшествует урежению ЧСС.

Тип 2В. Кардиоингибиторный с асистолией. При развитии обморока регистрируется асистолия, длительностью более 3 с. Снижение АД предшествует, либо происходит одновременно с развитием брадикардии.

Тип 3. Смешанный. В момент развития синкопе ЧСС опускается, но не ниже 40 уд/мин. Возможны кратковременное падение ЧСС менее 40 уд/мин, но продолжительность таких эпизодов не превышает 10 с. Возможно также развитие асистолии с длительностью паузы не более 3 с. Снижение АД предшествует снижению ЧСС.

2.2. Методика проведения ОЭКТ и планарной сцинтиграфии миокарда

Радиоизотопное исследование сердца с ^{123}I -МИБГ включало в себя *однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и планарную сцинтиграфию*.

^{123}I -МИБГ вводили внутривенно (в/в) медленно, активностью 148 МБк. Запись исходных, так называемых, ранних, изображений проводили в покое через 30 мин. после введения ^{123}I -МИБГ, отсроченных, поздних, через 4 часа так же в состоянии покоя.

Исследование выполняли в условиях блокады щитовидной железы, которую осуществляли с помощью приема раствора Люголя по схеме в течение 3 дней до и 2 дней после исследования.

ОЭКТ с целью оценки региональной симпатической активности миокарда проводили на двухдетекторной гамма-камере «Е.САМ» (фирма “Simens”, Германия) по стандартному протоколу записи в положении пациента «лежа на спине». Гамма-камера была настроена на фототопик ^{123}I - 159 Кэв, при ширине «окна» дифференциального дискриминатора - 20%. Для регистрации изображений использовали параллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий (тип HR BE 8 – 140). Детекторы гамма-камеры были установлены под углом 90° по отношению друг к другу. Угол поворота детекторов составлял 6°, при ротации детектора на 180° вокруг тела пациента, начиная с правой передней косой проекции 45° до левой задней косой - 135°. Траектория движения детекторов проходила максимально близко к поверхности тела пациента и автоматически определялась программой сбора информации. Для каждого детектора регистрировали 16 проекций, всего 32 проекции по 40 секунд каждая в матрицу 64x64x16 бит.

Реконструкцию томографических срезов выполняли в трех ортогональных плоскостях (по горизонтальной, вертикальной короткой и длинной осям). С этой целью использовали программу “SPECT”.

Обработка томосцинтиграмм заключалась в качественном (визуальном) и полуколичественном анализе. Полуколичественную оценку распределения РФП в левом желудочке проводили по программе “Sequ-3”, разработанной Cedars Sinai Medical Center (США), с построением карты полярных координат («бычий глаз»).

Состояние региональной симпатической активности миокарда оценивали через 4 часа после внутривенного введения ^{123}I – МИБГ.

Нарушения **региональной симпатической активности** определяли по площади и глубине дефекта накопления РФП, если таковой имел место. **Площадь дефекта накопления**, отражающую распространенность нарушения симпатической активности, рассчитывали в процентах от площади миокарда левого желудочка в системе полярных координат. **Глубина дефекта накопления** характеризовала выраженность нарушения симпатической активности в единицах стандартного отклонения от нормы. Достоверным признаком нарушения накопления считали снижение захвата РФП в каком-либо сегменте > 2.5 стандартного отклонения от нормы.

Планарную сцинтиграфию с целью оценки общей симпатической активности миокарда проводили в передней прямой проекции через 30 мин. и 4 часа после введения РФП. Запись изображений выполняли в матрицу 128x128 бит. Для оценки исходных, ранних, изображений регистрировали 500 000 импульсов; через 4 часа запись отсроченных сцинтиграмм осуществляли по времени, равному записи ранних сцинтиграмм.

Состояние **общей симпатической активности** определяли по соотношению сердце/средостение (ЕД) и скорости вымывания ^{123}I -МИБГ (%). **Показатель сердце/средостение** вычисляли как соотношение интенсивности счета пикселей в равных зонах интереса, построенных над областью сердца и средостения на ранних и поздних изображениях планарных сцинтиграмм. **Скорость вымывания РФП** определяли в виде

разницы интенсивности счета пикселей в равных зонах интереса левого желудочка между ранними и отсроченными изображениями, выраженной в процентах.

2.3. Методика спектрального анализа вариабельность ритма сердца

Изучение влияния вегетативной нервной системы на хронотропную функцию сердца проводили с помощью анализа спектральных показателей вариабельности ритма по данным 5-минутных записей ЭКГ.

Исследование проводилось по утрам. Пациенты приглашались натощак. Обязательным условием являлось исключение курения после сна. Регистрацию ЭКГ проводили в три этапа. Запись проводилась в двух отведениях аналогичных отведениям для суточного ЭКГ мониторингирования, сигналы после оцифровки заносились в долговременную память ЭВМ. После того как на пациента, находящегося в горизонтальном положении, накладывались электроды, до начала записи ЭКГ проходило 15-20 – минут. Целью этой паузы служило снятие эмоционального и физического напряжения. Промежуток времени такой длительности был выбран еще и потому, что в конце фазы регистрации ЭКГ в положении лежа проводили забор крови на катехоламины, и в совокупности до этого момента проходило 25-30 минут. Сначала ЭКГ записывали при свободном дыхании, с частотой дыхательных движений, характерной для конкретного обследуемого, далее, в течение 5 ± 3 минут, при стандартизированном дыхании с частотой 15 раз в 1 мин., задаваемой звуковым анализатором. Использование стандартизации этого показателя проводилось, что бы исключить ошибку, обусловленную влиянием вагусного тонуса на синусовый ритм. На завершающем этапе при той же частоте дыхания проводили 5-минутную запись ЭКГ в условиях активного ортостаза.

Обработка полученных записей включала в себя автоматическое нахождение и разделение QRS комплексов на синусовые и эктопические, интерполяцию сегментов интервалограммы, содержащих экстрасистолы, адаптивное сглаживание интервалограммы

и/или ее редактирование, автоматический расчет спектров мощности колебаний ЧСС с применением алгоритма быстрого преобразования Фурье [139].

Рассчитывались и анализировались следующие показатели:

- **RR (мс)** – Средняя длительность интервалов RR анализируемого временного промежутка
- **Total P** – Общая мощность колебаний R-R(мс^2) – в диапазоне 0 – 0,4 Гц.
- **LF** - Мощность низкочастотных колебаний R-R (мс^2) - в диапазоне 0,05 – 0,15 Гц.
- **HF** - Мощность высокочастотных колебаний R-R (мс^2) - в диапазоне 0,15-0,4 Гц.
- Соотношение **LF/HF**
- **Resp-HF** – мощность дыхательных колебаний R-R (мс^2) - респираторный компонент высокочастотных колебаний. Определяется в диапазоне частот, соответствующих дыхательной волне в спектре амплитуд колебаний RR у конкретного исследуемого. Индекс разработан в лаборатории регуляции кровообращения ИЭК ГУ РКНПК.

Показатели мощности частот рассчитывались как площадь под кривой спектра и измерялись в миллисекундах возведенных в квадрат (мс^2), длительности интервалов RR и стандартное отклонение - в миллисекундах (мс).

2.4. Методика забора крови и определение уровня катехоламинов

В день проведения регистрации пятиминутных записей ЭКГ, для анализа вариабельности ритма сердца, осуществляли забор крови на определение содержания адреналина и норадреналина. Взятие крови проводилось через предварительно установленный за 30 минут до исследования кубитальный катетер. Забор первой пробы осуществляли в конце фазы регистрации ЭКГ в положении пациента «лежа», второй – через 10 минут, после того как пациент принимал ортостатическое положение. Пустые

пробирки (до забора крови) и пробирки с кровью до момента центрифугирования находились в емкости со льдом.

Центрифугирование проводили при скорости вращения 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Затем плазму титровали по пробиркам, в которые предварительно добавляли бисульфит натрия из расчета 25 мкл на 1 мл плазмы.

Экстракцию катехоламинов осуществляли стандартным методом с использованием оксида алюминия. Разделение проводили на колонке Reprosil-Pur C18 AQ, 3 μ m 150*4 мм. Подвижная фаза состояла из 10% ацетонитрила и 90% 100 мМ цитратно-фосфатного буфера (pH 5,0), содержащего 250 мг/л октансульфоната натрия.

Хроматографическая система Perkin-Elmer, модель-200 включала бинарный насос и автосамплер для внесения образца. Детектирование осуществляли с помощью электрохимического детектора ESA Coulochem III, с аналитической ячейкой модель 5011. Рабочее напряжение – 0,32 V. Скорость потока – 0,5 мл/мин. Обсчет данных осуществляли с помощью программы – TotalChrom. Для количественных расчетов использовался метод внутреннего стандарта (внутренний стандарт – ДГБА). Концентрацию катехоламинов выражали в пг/мл.

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ “Statistica” (“StatSoft”, США). Все расчеты проводили с помощью непараметрических методов статистики. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (ИР, 25-ый – 75-ый процентиль). При сравнении групп использовали критерий Ман-Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмана.

Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты проведения провокационных диагностических проб у больных с вазовагальными обмороками, включенных в исследование.

В результате отбора в группу пациентов с ВВО были включены 32 человека.

Всем им были проведены провоцирующие синкопе пробы: длительная пассивная ортостатическая проба и\ или максимальный нагрузочный тест на велоэргометре с резкой остановкой на высоте физической нагрузки. Учитывая, что задачи исследования не предполагали подвергать сравнению результаты использования провоцирующих проб, их воспроизводимости и анализировать состояние симпатической иннервации миокарда в зависимости от того каким методом были спровоцированы синкопе, в работу были включены пациенты, у которых хотя бы однократно одним из способов был индуцирован вазовагальный обморок.

Пациенты, у которых была положительной одна из провоцирующих проб, были включены в группу «провокация +» (Таблица 2), при отрицательном результате проб – в группу «провокация –».

Таблица 2.

Характеристика пациентов с индуцированными ВВО при проведении длительной пассивной ортостатической и велоэргометрической проб.

Пациенты с ВВО	Количество	Мужчины	Женщины	Средний возраст, лет	Возраст от-до, лет
«Проба +»	23	11	12	36±10	20-51
ВЭМ «+»	15	5	10	39±9	20-51
ДПОП «+»	8	5	3	39±7	33-50

При проведении максимального нагрузочного теста на велоэргометре с быстрой остановкой на высоте физической нагрузки вазовагальные синкопе было индуцировано у 15 пациентов «Проба +» группы. Все обмороки развивались в восстановительном периоде, в среднем на 8 минуте активного ортостаза (от 1 до 19 мин.).

Во время длительной пассивной ортостатической пробы диагноз вазовагальных обмороков был подтвержден у 8 пациентов из описываемой группы. Синкопе в среднем были индуцированы на 19 минуте ДПОП.

Таким образом, у включенных в исследование диагноз вазовагальных обмороков был подтвержден в 65% случаев при проведении максимального нагрузочного теста на велоэргометре с резкой остановкой на высоте физической нагрузки, а в 35% случаев при проведении длительной пассивной ортостатической пробы.

Анализ изменений показателей гемодинамики и клинические проявления приступов позволили, согласно принятым в работе критериям, выделить три варианта их развития (табл. 3).

Таблица 3

Типы ВВО, индуцированные при проведении ВЭМ и ДПОП

Типы обмороков	ВЭМ	ДПОП
Вазодепрессорные	7	2
Смешанные	8	4
Кардиоингибиторные	-	2

При проведении ВЭМ было индуцировано два гемодинамических типа ВВО (табл. 3, рис. 3).

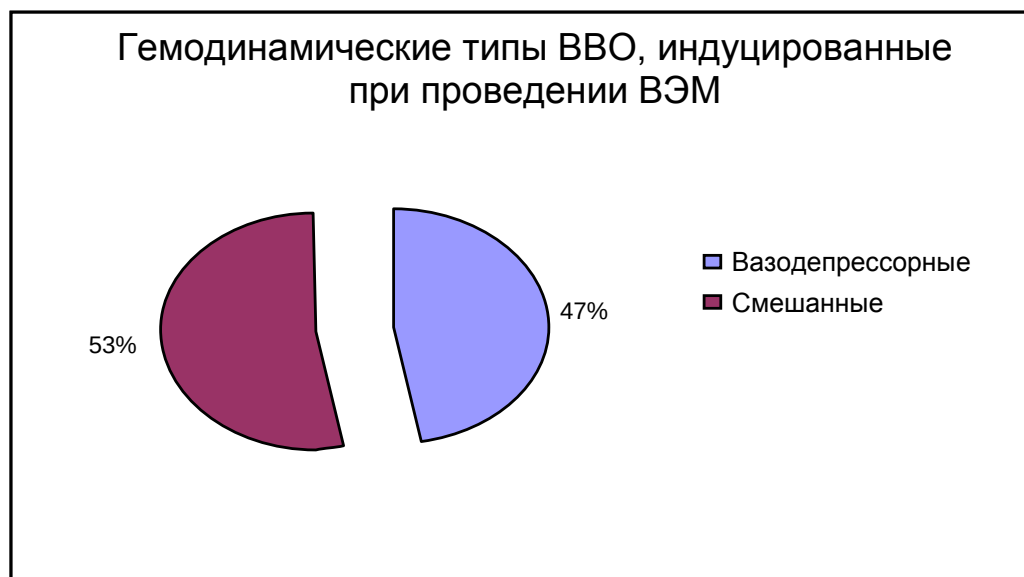


Рисунок 3

В 7 (47%) случаях это были вазодепрессорные обмороки. Они характеризовались отсутствием значимого снижения ЧСС во время развития синкопального состояния. Уровень АД во время обморока составлял 60-80 для САД и 30-50 для ДАД.

У 8 (53%) пациентов во время проведения ВЭМ были спровоцированы смешанные обмороки. У всех пациентов произошло урежение синусового ритма в пределах 48-102 в минуту. Уровень АД во время обморока составлял 60-80 для САД и 30-50 для ДАД.

При проведении ДПОП было индуцировано три гемодинамических типа ВВО (табл. 3, рис. 4).

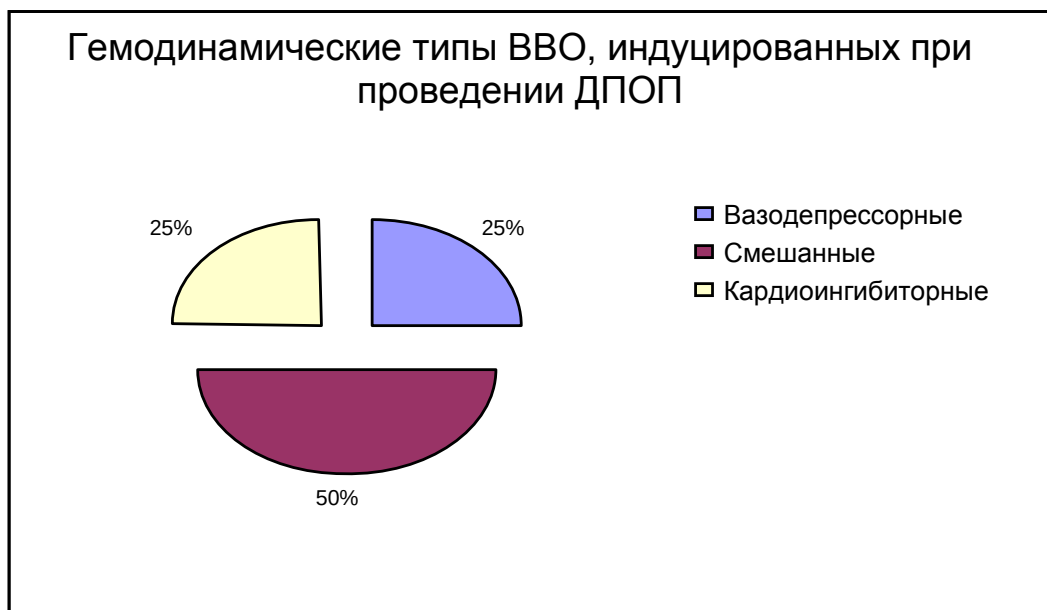


Рисунок 4

В 2 (25%) случаях это были вазодепрессорные обмороки. Значимого снижения ЧСС во время развития синкопального состояния не отмечалось. Уровень АД во время обморока составлял 60-80 для САД и 40-50 для ДАД.

У 2 (25%) пациентов во время проведения ДПОП были спровоцированы кардиоингибиторные обмороки. Оба синкопальных состояния были отнесены к типу А, то есть без развития асистолии. У первого пациента на 3-ей минуте после венепункции, явившейся дополнительным провоцирующим фактором обморока, произошло урежение синусового ритма с регистрацией выскальзывающих комплексов из АВ-соединения с ЧСС 31 в минуту, максимальная пауза 1800 мс. У второго пациента на 7 минуте ортостаза произошло урежение синусового ритма до 35-37 ударов в минуту. Уровень АД в обоих случаях составил 60\40 мм рт.ст.

У 4 пациентов (50% случаев ВВО при ДПОП) индуцирован смешанный тип вазовагальных синкопе. Снижение ЧСС произошло в пределах 52 – 78 в минуту. Уровень АД во время обморока составлял 60-70 для САД и 40-50 для ДАД.

У 9 пациентов при проведении как ВЭМ, так и ДПОП синкопе не были индуцированы. У всех, вошедших в данную группу больных, обмороки в жизни случались только в ортостатическом положении. Провоцирующими факторами являлись: у 7 человек длительное нахождение в душном помещении, у двух процедура забора и вид крови в шприце. Все 9 человек до развития обмороков чувствовали усиливающуюся слабость, головокружение, двое - выраженное ощущение тошноты. Со слов очевидцев синкопе, у всех пациентов потеря сознания была кратковременной (от 30 сек до 2 минут). После возвращения сознания ни у одного пациента не было эпизодов ретроградной амнезии.

Учитывая, что иные причины утраты сознания были исключены при проведении предварительного исследования, вышеописанные синкопальные состояния, присутствующие в анамнезе данных пациентов, были расценены как вазовагальные. Эти 9 человек составили группу «провокация –».

Ниже приведен **клинический пример** пациента из этой группы.

Пациентка С., 26 лет, обследована в Отделе клинической электрофизиологии НИИ им А.Л. Мясникова в связи с жалобами на приступы полной утраты сознания, а также на часто возникающие предвестники потери сознания.

История настоящего заболевания. Первый приступ наблюдался в 17-летнем возрасте сразу после окончания физической нагрузки (сдача норматива по бегу на физкультуре в институте). В дальнейшем в течение 8 лет полных приступов потери сознания не наблюдалось, однако несколько раз ощущала предвестники утраты сознания (головокружение, тошнота, ощущение «дурноты») при поездках в метро, при появлении которых принятие сидячего положения или быстрый выход из метрополитена на свежий воздух позволяли избежать развития полной утраты сознания. В последние 1,5 года, через несколько месяцев после третьих родов, синкопальные состояния возобновились. Провоцирующими факторами стали поездка в душной электричке, длительное стояние в очереди. Во всех указанных случаях имелись четкие предвестники наступающего

синкопе, которые ощущались в течение, примерно, 1-2 минут до потери сознания. Все без исключения синкопальные состояния, со слов очевидцев, были кратковременными, судорог, непроизвольного мочеиспускания, прикусывания языка не было, отмечалась выраженная бледность кожных покровов. После возвращения сознания была адекватна, ориентировалась во времени и пространстве, эпизодов ретроградной амнезии не было, но ощущала выраженную слабость.

История жизни:

Родилась доношенной.

Перенесенные заболевания: в детстве ветряная оспа, корь, эпидемический паротит; в институте несколько обострений хронического гастрита.

Семейный анамнез не отягощен, в том числе и по обморокам и внезапной смерти.

Акушерский анамнез не отягощен. Б-3, Р-3 естественные, в срок.

Не принимала лекарственных препаратов, которые могли бы спровоцировать утрату сознания.

При проведении клинического и инструментального обследования соматической и неврологической патологий, являющихся возможной причиной синкопальных состояний, не найдено.

Результаты лабораторных исследований крови и мочи без отклонений от нормы.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 75 уд, в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца. PQ 160 ms, QRS 80 ms, QT 320 ms.

ЭХО-КГ: Размеры полостей в норме; клапанный аппарат интактен; глобальная и локальная сократимость миокарда в норме.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру: в течение суток регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 48 (ночной сон) до 139 уд/мин (физическая нагрузка – подъем по лестнице на 5 этаж). Среднесуточная ЧСС - 76 уд/мин. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы.

Активная ортостатическая проба, проба Вальсальвы и проба с массажем синокаротидных зон - отрицательные.

Пациентке были проведены провоцирующие пробы. При проведении ВЭМ-теста и ДПОП значимых изменений АД и ЧСС не было, синкопальных состояний не индуцировано.

Несмотря на отрицательные результаты провоцирующих проб, учитывая возникновение всех приступов в ортостатическом положении тела, наличие характерных провоцирующих факторов таких как физическая нагрузка, пребывание в духоте, длительное нахождение в ортостатическом положении, предвестников приступа, возможность предотвращения полной потери сознания, а также кратковременность и обратимость приступов, исключения других причин приступов, по данным инструментального обследования, позволили поставить диагноз ВВО, и пациентка была включена в настоящее исследование.

3.2 Состояние симпатической активности миокарда по данным томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у больных с вазовагальными обмороками и практически здоровых лиц

3.2.1. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ в группе сравнения.

Для выполнения этого раздела работы была специально сформирована группа сравнения, в которую вошли 9 практически здоровых лиц. Данные пациенты поступали в Институт клинической кардиологии с подозрением на заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в результате клинического и инструментального обследования были исключены. В алгоритм обследования этих лиц была включена томосцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, результаты которой послужили основой (нормальная база данных) для проведения сравнительного анализа симпатической активности миокарда с группой пациентов с ВВО. В анамнезе у лиц контрольной группы

не было обморочных состояний. Они не принимали препараты, влияющие на кинетику ^{123}I -МИБГ, и у них отсутствовала патология, которая могла бы повлиять на результаты томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ (см. критерии не включения в исследование в гл. «Материалы и методы»).

Показатели общей и региональной симпатической активности, полученные в настоящем исследовании, при обследовании группы сравнения и опубликованные ранее в литературе показатели нормы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели общей и региональной симпатической активности миокарда в группе сравнения и у практически здоровых лиц, по данным литературы [50,51,125, 126].

Показатель	Группа сравнения**	Показатели нормы, по данным литературы*
ПДН (%)	1 (1,0; 4,0)	< 10
ГДН (Ед)	-2,8 (-36; -1)	> -100
С/С-ранние (ЕД)	2,42 (2,08; 2,56)	2,18 ± 0.3
С/С-отсрочен. (ЕД)	2,51 (2,34; 2,6)	2,42 ± 2.26
Ск. Вым. (СВ,%)	26,09 (23,64; 30,53)	< 27 %

Примечание.

* данные из литературных источников представлены в виде средней со стандартным отклонением

** данные группы сравнения представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

ПДН – площадь дефекта накопления радиофармпрепарата (РФП); ГДН – глубина дефекта накопления РФП; С\С – ранние – соотношение сердце\средостение на ранних сцинтиграммах, полученных через 30 минут после введения РФП; С\С – отсрочен. – соотношение сердце\средостение на отсроченных сцинтиграммах, полученных через 4 часа после введения РФП; Ск. Вым. – скорость вымывания РФП.

При визуальном анализе ранних сцинтиграмм, зарегистрированных у лиц из группы сравнения, оказалось, что распределение РФП неравномерное. Гетерогенность распределения была обусловлена снижением накопления ^{123}I -МИБГ в области верхушки, в нижнем и боковом сегментах миокарда ЛЖ, по сравнению с передней и боковой стенками. На отсроченных сцинтиграммах, практически во всех случаях, захват радиофармпрепарата повышался, по сравнению с ранними изображениями, что проявлялось возрастанием значений соотношения сердце/средостение через 4 часа после введения ^{123}I -МИБГ. Результаты, полученные в настоящей работе при обследовании лиц, составивших группу контроля, сопоставимы с опубликованными данными исследований, выполненных на здоровых добровольцах [50,51,125, 126].

3.2.2. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у пациентов с вазовагальными обмороками.

Томосцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ была проведена всем 32 пациентам с ВВО. Однако у двух из них оценить полученные данные не представлялось возможным, так как при обработке сцинтиграмм было выявлено существенное «наложение» на проекцию сердца других органов, накапливающих ^{123}I -МИБГ, что приводило к искажению параметров симпатической активности миокарда.

Результаты обследования 30 больных с ВВО и 9-ых из группы сравнения представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы, параметры общей симпатической активности в двух группах достоверно не отличались, хотя значения с\с, как на ранних, так и на отсроченных сцинтиграммах, а также скорость вымывания были несколько больше в группе контроля.

Напротив, показатели региональной симпатической активности существенно и высокодостоверно отличались (смотри табл. и рисунок 5).

Таблица 5

Показатели региональной и общей симпатической активности миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками и у лиц группы сравнения

Показатель	Группа больных с ВВО (n=30)	Группа сравнения (n=9)
ПДН (%)	17 (10; 29)	1 (1,0; 4,0) *
ГДН (Ед)	-176 (-265;-92)	-2,8 (-36; -1) **
С/С-раннее (ЕД)	2,285 (2,09; 2,62)	2,42 (2,08; 2,56)
С/С-отсрочен. (ЕД)	2,29 (2,02; 2,47)	2,51 (2,34; 2,6)
Ск. Вым. (СВ,%)	24,012 (17,945; 31,16)	26,09 (23,64; 30,53)

Примечание. Сокращения такие же как и в таблице 4; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

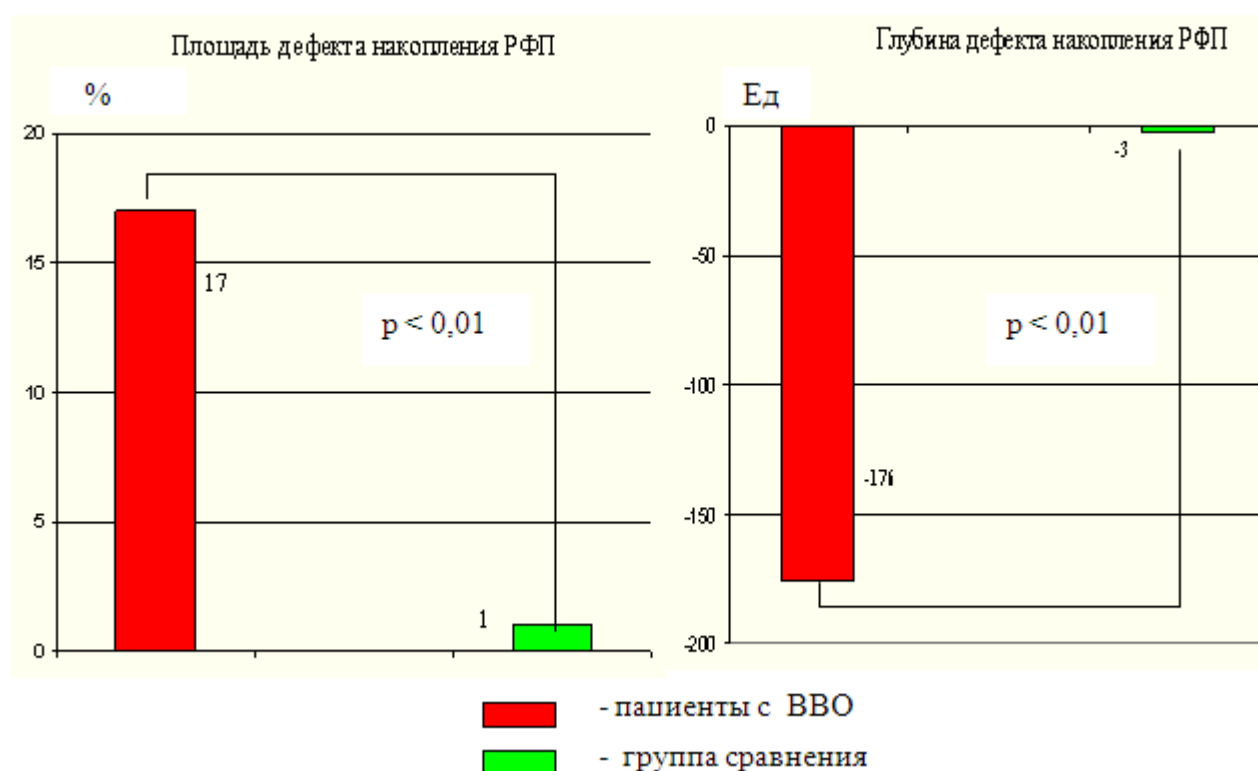


Рисунок 5.

Региональная симпатическая активность миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

ПДН, отражающая распространенность области нарушений симпатической активности была в 17 раз больше у пациентов с синкопе, по сравнению с группой сравнения, и почти в 2 раза превышала верхнюю границу нормы, описанную в литературе (см. табл 2).

Обнаружено также, что ГДН у пациентов с ВВО в 62 раза выше, чем в группе сравнения. Данный показатель у пациентов с ВВО во много раз превышал пределы нормальных значений (см. табл.5).

В группе пациентов с ВВО локализация дефектов накопления была различной. Можно лишь отметить, что наиболее типичным было выявление нарушений накопления сразу в нескольких областях. Лишь в одном случае у пациентки 22 лет дефекты накопления не были обнаружены.

Клинический пример:

Пациентка Б., 20 лет, поступила в Отдел клинической электрофизиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с жалобами на рецидивирующие приступы потери сознания.

История настоящего заболевания. Приступы потери сознания стали беспокоить 2 года назад. За этот промежуток времени случилось 5 синкопе и несколько предсинкопальных состояний. Все эпизоды случались в ортостатическом положении, провоцирующими факторами была духота, один раз - сильный испуг. Все без исключения синкопальные состояния, со слов очевидцев, были кратковременными, ни судорог, ни прикусывания языка, ни непроизвольного мочеиспускания не было. Обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов. После возвращения сознания ощущала резкую слабость, но всегда была адекватна, хорошо ориентировалась во времени и пространстве, эпизодов ретроградной амнезии не отмечалось.

Пациентке было проведено предварительное обследование, включавшее в себя анализы крови и мочи, ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМ-ЭГ, ЭЭГ, пробы Вальсальвы, консультацию

невролога. Тщательный анализ полученных данных какую-либо патологию, которую можно было бы рассматривать в качестве возможной причины синкопальных состояний, не выявил.

Следующим этапом обследования было проведение провоцирующего ВЭМ-теста. Пациенткой была выполнена нагрузка мощностью 150 Вт в течение 1 минуты, после чего последовал резкий сброс нагрузки и переход пациентки в ортостатическое положение. На третьей минуте ортостаза произошло снижение АД со 100/70 мм рт.ст. до 70/40 мм рт.ст. без значимого уменьшения ЧСС. Развилось синкопе. Во время обморока отмечалась бледность кожных покровов. В сознание пациентка пришла самостоятельно через 30 секунд после нахождения в горизонтальном положении, ретроградной анамнезии не было.

Таким образом, с помощью провоцирующей пробы был подтвержден диагноз ВВО, протекающего по вазодепрессорному типу.

Пациентка была включена во второй этап исследования: ей была проведена томосцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ. Сцинтиграммы представлены ниже.

При визуальном анализе на ранних сцинтиграммах (Б, 30 мин.) отмечалось нераспространенное снижение аккумуляции РФП в области верхушки, а также умеренное снижение РФП в базальных сегментах передне-перегородочной области, не достигающее статистически значимых показателей нарушения симпатической активности миокарда. На сцинтиграммах, зарегистрированных через 4 часа (рис. 6, Б, 4 часа), определяется выраженное, распространенное снижение аккумуляции РФП на всем протяжении миокарда ЛЖ: от передней стенки через верхушку до задне-боковых сегментов, в виде узкой ленты, расширяющейся к верхушке и далее к задне-базальным отделам миокарда ЛЖ. Площадь дефекта накопления РФП составила 23% (норма < 10 %), глубина - - 206 Ед (норма < 100 Ед). При анализе общей симпатической активности показатели соотношений С/С-раннее и С/С-отсроченное составили 2,23 Ед и 2,36 Ед соответственно и были

сопоставимы с аналогичными показателями в группе сравнения. Скорость вымывания была выше верхней границы нормы и составила 35,62 %.

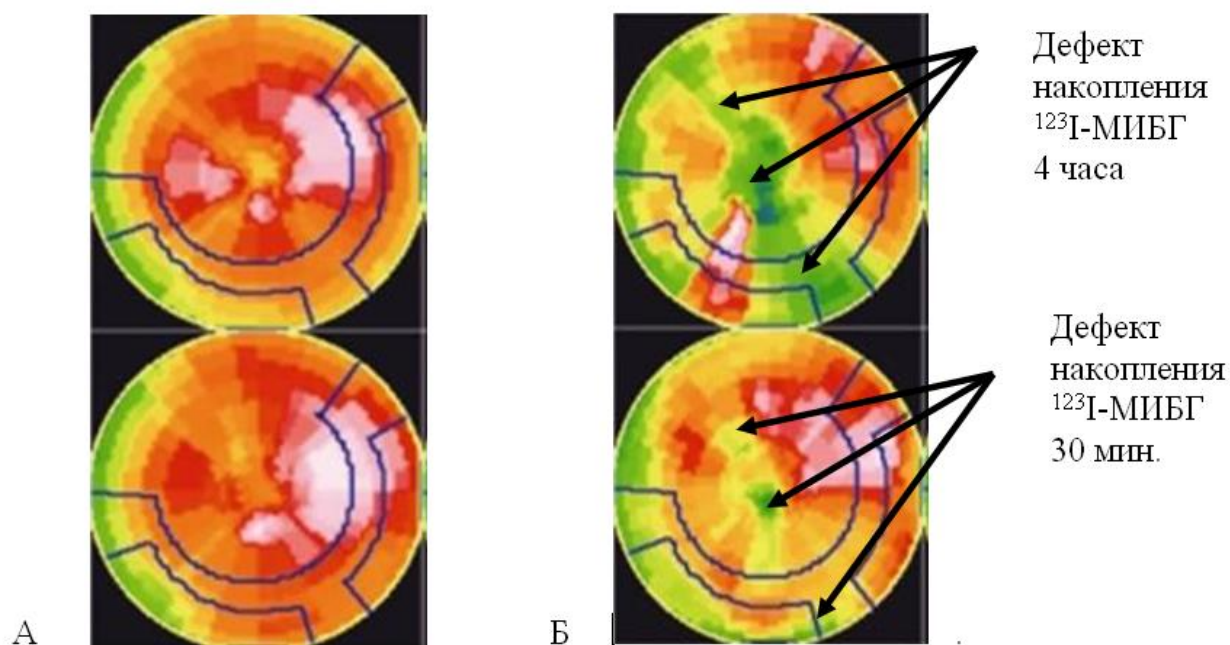


Рисунок 6

А – ранняя (внизу) и отсроченная (вверху) сцинтиграммы представителя группы сравнения. Б – ранняя (внизу) и отсроченная (вверху) сцинтиграммы пациентки Б.

Таким образом, при проведении томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у данной пациентки с подтвержденными при проведении провоцирующей пробы вазодепрессорными вазовагальными синкопе были выявлены нарушения региональной симпатической активности миокарда.

Нами проведен сравнительный анализ общей и региональной симпатической активности у мужчин и женщин, страдающих ВВО (табл. 6)

Таблица 6

Сравнение показателей региональной и общей симпатической активности миокарда у мужчин и женщин, страдающих вазовагальными обмороками

Показатель	Мужчины (n=16)	Женщины (n=14)
ПДН (%)	17 (12,5; 31,5)	17 (9,0; 21,0)
ГДН (Ед)	-176 (-265;-92)	-190 (-281; -92,0)
С/С-раннее (ЕД)	2,34 (2,0; 2,62)	2,16 (2,0; 2,56)
С/С-отсрочен. (ЕД)	2,41 (2,02; 2,48)	2,14 (1,93; 2,44)
Ск. Вым. (СВ,%)	27,73 (17,95; 31,29)	21,24 (18,73; 26,61)

Примечание. Сокращения такие же, как и в табл. 4

Как видно из таблицы показатели региональной и общей симпатической активности не имели достоверных отличий, но при этом показатели общей симпатической активности были несколько выше у мужчин. Эти данные позволили проводить весь последующий анализ без учета пола.

3.2.2.1 Результаты томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у больных с вазовагальными обмороками моложе и старше 40 лет

Максимальный возраст, включенного в исследование пациента составил 52 года. Мы сознательно не включали в исследование больных большего возраста, чтобы не допустить искажения параметров симпатической активности миокарда, характеризующих больных с вазовагальными обмороками, теми изменениями, которые обусловлены возрастной инволютивной дегенерацией симпатической неравной системы (9). Для проведения возрастного анализа пациенты с ВВО были разделены на подгруппы до и старше 40 лет. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Сравнение показателей региональной и общей симпатической активности миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками до 40 лет и старше 40 лет.

Показатель	Пациенты с ВВО до 40 лет (n=18)	Пациенты с ВВО 40 лет и старше (n=12)
ПДН (%)	17 (14; 32)	14 (9,0; 29,0)
ГДН (Ед)	-193 (-265;-121)	-135 (-281; -92,0)
С/С-раннее (ЕД)	2,08 (1,9; 2,4)	2,56 (2,16; 2,63)
С/С-отсрочен. (ЕД)	2,26 (2,01; 2,42)	2,44 (2,93; 2,35)
Ск. Вым. (СВ,%)	25,92 (17,16; 31,02)	22,12 (18,71; 32,11)

Примечание: Сокращения такие же, как и в табл. 4

В подгруппе пациентов до 40 лет изменения региональной симпатической активности миокарда левого желудочка (ПДН, ГДН) были более выражены, по сравнению со старшей возрастной подгруппой. Что касается общей симпатической активности, то скорость вымывания РФП была меньше в старшей возрастной подгруппе. Наоборот, соотношение сердце\средостение как на ранних, так и отсроченных скинтиграммах в данной возрастной подгруппе были несколько выше, чем у более молодых лиц. Все различия недостоверны. Показатели общей симпатической активности у пациентов обеих возрастных подгрупп не выходили за пределы нормальных значений.

3.2.2.2. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ в подгруппах пациентов с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб

В 21 случае, то есть у большей части пациентов, включенных в исследование, диагноз ВВО был подтвержден положительными результатами провоцирующих проб. У 9 других присутствовала яркая клиническая картина вазовагальных обмороков, однако, при проведении и длительной пассивной ортопробы, и велоэргометрической пробы с резкой остановкой на высоте физической нагрузки синкопе не индуцировались, и диагноз

выставлен на основе клинико-анамнестических данных. В таблице 8 представлены показатели симпатической активности миокарда больных с ВВО, имеющих положительные (провокация +) и отрицательные (провокация -) результаты диагностических провоцирующих проб.

Таблица 8

Показатели региональной и общей симпатической активности миокарда у пациентов с вазовагальными обмороками с отрицательными и положительными результатами провоцирующих проб

Показатель	Провокация + (n = 21)	Провокация - (n=9)
ПДН (%)	16 (9; 32)	15,5 (10,5; 24,5)
ГДН (Ед)	-177,5 (-281; -92)	-169 (-210,5; -107,5)
С/С-раннее (ЕД)	2,34 (2,0; 2,62)	2,12 (2,06; 2,59)
С/С-отсрочен (ЕД)	2,41 (1,93; 2,66)	2,13 (2,02; 2,26)
Ск. Вым. (СВ, %)	21,24 (15,51; 30,04)	30,62 (25,90; 35,62)

Примечание Сокращения такие же, как и в табл. 4

Как видно из таблицы 8 величина ПДН в обеих группах была практически одинакова, а ГДН - несколько больше в группе пациентов с положительными результатами провоцирующих проб. Соотношение сердце\средостение на ранних и отсроченных сцинтиграммах у больных в группе «провокация +» незначительно превышали аналогичные показатели у больных из группы «провокация - ». В обеих группах значения соотношения сердце\средостение не выходили за пределы нормы. Скорость вымывания в группе «провокация -» была в 1,5 раза выше, однако различия были недостоверны.

3.2.2.3. Результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ больных с разными гемодинамическими типами вазовагальных обмороков, развившихся при проведении провоцирующих проб

При индукции вазовагального обморока во время провоцирующих проб на основании характера изменений ЧСС и АД (см. главу «Материалы и методы») больные были отнесены (см. 1-ый раздел главы «Результаты») к одному из трех гемодинамических типов синкопе (вазодепрессорный, кардиоингибиторный, смешанный), сформировав 3 подгруппы. Результаты сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ в каждой из подгрупп отражены в табл. 9. Поскольку кардиоингибиторный тип синкопе наблюдался лишь у двух человек, в таблице представлены индивидуальные данные каждого из них.

Таблица 9

Показатели региональной и общей симпатической активности миокарда у пациентов с различными гемодинамическими вариантами развития вазовагальных обмороков

Показатель	Вазодепрессорные ВВО (n=8)*	Кардиоингибиторные ВВО (n = 2)**	Смешанные ВВО (n=12)*
ПДН (%)	17(9; 21)	32; 52	17 (9; 32)
ГДН (Ед)	-135(-281;-100)	-363;-326	-193 (-265; -65)
С/С-раннее (ЕД)	2,32(1,89;2,57)	1,75; 2,56	2,34 (2,00; 2,61)
С/С-отсрочен. (ЕД)	2,36(2,04;2,62)	1,64; 2,66	2,41 (2,13; 2,51)
Ск. Вым. (СВ,%)	21,67(18,08;29,21)	27,73; 25,66	19,56 (14,37; 25,92)

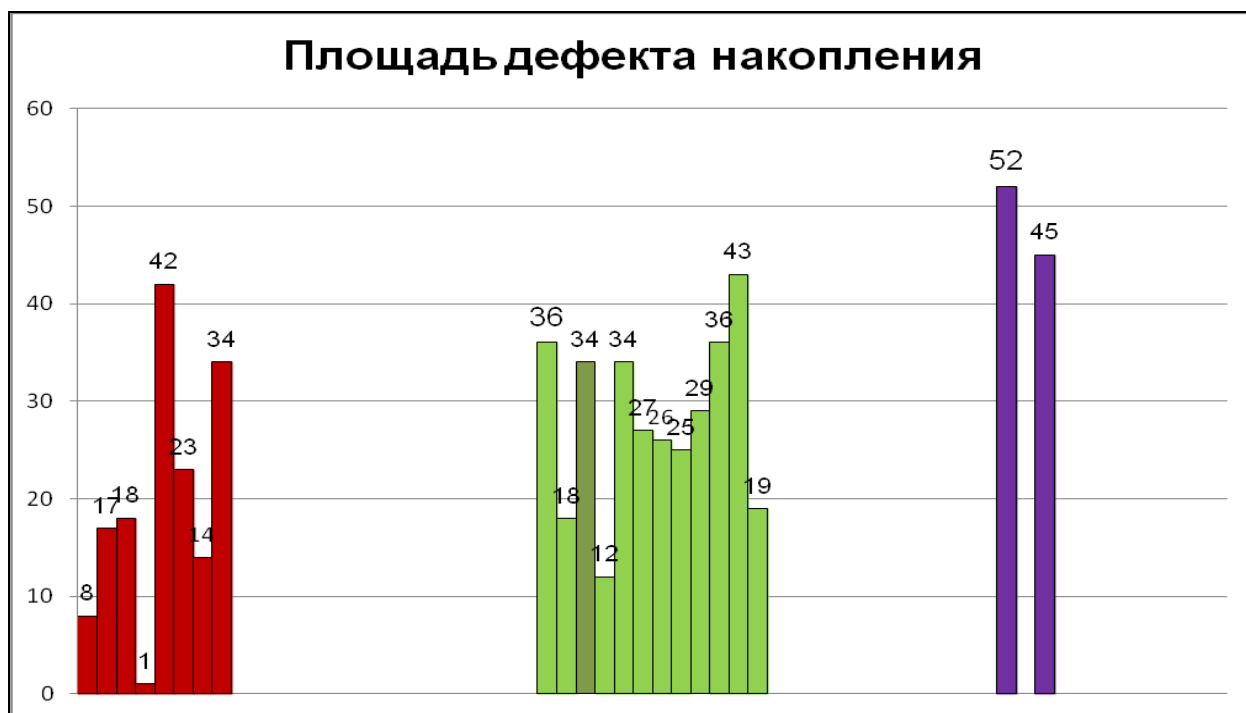
Примечание. Сокращения такие же, как в табл. 4.

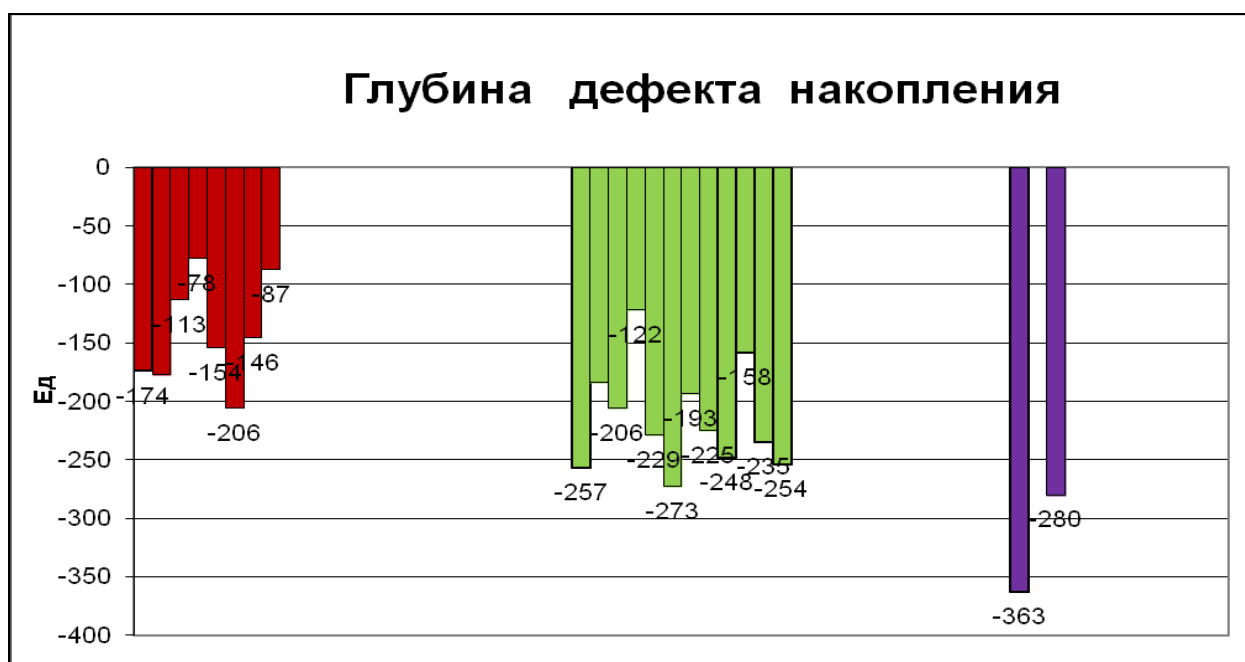
* данные результатов представлены в виде медианы с интерквартильным размахом;

** Приведены конкретные значения для каждого из двух пациентов;

Распространенность нарушений региональной симпатической активности, то есть ПДН, была одинаковой в подгруппах больных с вазодепрессорными и смешанными обмороками. Выраженность региональной симпатической активности – ГДН – была недостоверно выше у пациентов со смешанными обмороками, по сравнению с вазодепрессорными.

Как видно из таблицы 7 наибольшими изменениями значений ПДН и ГДН характеризовались больные с кардиоингибиторным типом ВВО. Учитывая крайнюю малочисленность этой группы, 2 человека, было решено сопоставить индивидуальные значения вошедших в нее больных с индивидуальными значениями пациентов из групп пациентом с вазодепрессорными и смешанными обмороками. Данные представлены на рисунке 7.





Вазодепрессорные ВВО

Смешанные ВВО

Кардиоингибиторные ВВО



Рисунок 7.

Соотношение сердце/средостение на ранних и отсроченных изображениях, а также скорость вымывания у пациентов с вазодепрессорными и смешанными обмороками имели очень близкие значения (табл. 7). Как видно из таблицы, у одного из пациентов подгруппы кардиоингибиторных обмороков обнаружены низкие значения соотношения сердце/средостение как на ранних ($C/C_{30 \text{ мин}}$ -1,79), так и на отсроченных скintiграммах ($C/C_{4ч}$ -1,64), и, как видно, из представленных цифр захват ^{123}I -МИБГ снижался через 4 часа, а скорость вымывания при этом была несколько выше нормы. У второго представителя данной подгруппы кардиоингибиторного обморока значения захвата и скорости вымывания радиофармпрепарата оказались в пределах нормы. Представленные данные показывают, что наибольшие изменения на скintiграммах миокарда с ^{123}I -МИБГ обнаружены у лиц с кардиоингибиторным типом вазовагальных обмороков.

Таким образом, по данным скintiграфии миокарда с -МИБГ у пациентов с ВВО определяются дефекты накопления РФП различной локализации, распространенности и степени выраженности, что свидетельствует о наличии нарушений симпатической

активности миокарда у данной категории больных. Площадь и глубина участков сниженного накопления РФП существенно и достоверно выше у пациентов с синкопе, чем в группе практически здоровых лиц. При этом показатели общей симпатической активности миокарда у больных с вазовагальными обмороками не отличались от здоровых лиц. Возраст и пол больных не оказывал значимого влияния на результаты томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ. Специально проведенный анализ томосцинтиграмм у больных с разными гемодинамическими типами ВВО обнаружил сопоставимые показатели, отражающие нарушения симпатической активности, у пациентов с вазодепрессорными и смешанными ВВО. При сравнении индивидуальных значений показателей ГДН и ПДН более выраженные региональные изменения симпатической активности найдены у пациентов с кардиоингибиторными типами обмороков.

3.3.1. Уровень активности катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения.

Определение уровня катехоламинов (адреналина и норадреналина) у больных с ВВО проводилось в сравнении с практически здоровыми лицами ($n = 9$). Уровень катехоламинов в крови был исследован у 26 из 32 больных с ВВО, которые дали согласие на участие в данном исследовании. Результаты представлены в таблице 10 и на рисунке 8.

Таблица 10

Уровень катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с ВВО (n= 26)	Группа сравнения (n=9)
Норадреналин лежа, пг\мл	122,78 (85,40; 199,27)	299,09 (244,55; 457,55)***
Норадреналин стоя, пг\мл	218,42 (103,69; 359,82) [#]	684,78 (569,76; 788,48)** ^{##}
Адреналин Лежа, пг\мл	19,37 (11,87; 29,95)	27,36 (14,58; 48,95)
Адреналин Стоя, пг\мл	31,07 (26,88; 44,55) [#]	56,89 (34,36; 87,67)*

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом.

p=0,05 p < 0,001 ** p < 0,0001 *** - между группами

[#] p=0,05 ^{##} p = 0,0.; 01 - между концентрацией в положении лежа и стоя

Уровень норадреналина в положении «лежа» у больных с ВВО почти в 2,5 раза был ниже, чем в группе сравнения. Различия отличались высокой достоверностью. Надо отметить, что данный показатель ни в группе больных, ни в группе сравнения не был ниже принятых норм, а именно: 80 пг\мл по методу Эйзенхофера и 95 пг\мл по методу Соломонова (Клиническое руководство по лабораторной диагностике под редакцией Н.И. Тица, Москва, Юнимед-пресс, 2003)

В положении «стоя» через 10 минут ортостаза произошло существенное и статистически достоверное повышение концентрации норадреналина, как у пациентов с ВВО, так и в группе сравнения. Но если у практически здоровых лиц возрастание произошло в 2,8 раза (p=0,001), то у пациентов с ВВО, лишь в 1,8 раза (p=0,05). В результате уровень норадреналина оказался достоверно в 3 раза выше в группе сравнения, по сравнению с больными ВВО (p< 0,0001).

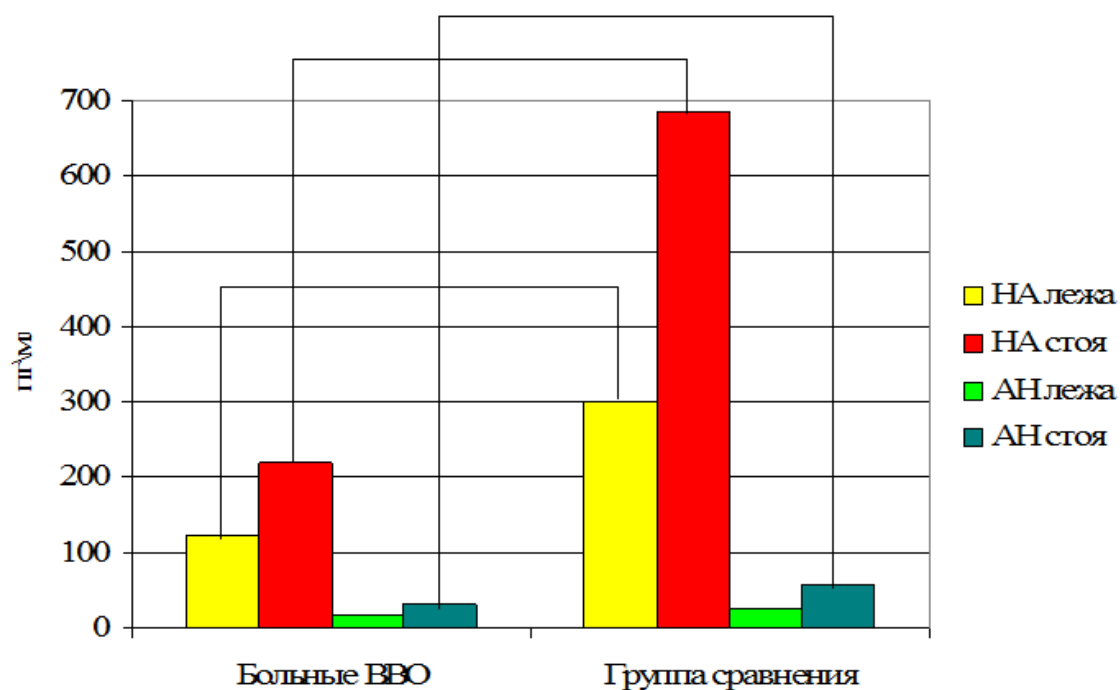


Рисунок 8. Уровень катехоламинов крови у больных с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

НА - норадреналин

АН - адреналин

Уровень адреналина в обеих группах, как в положении «лежа», так и в положении «стоя» не выходил за пределы нормальных значений [4-89 пг\мл по Эзенхоферу (ССЫЛКА); 10-85 нг\мл по Соломонову (ССЫЛКА)].

В положении «лежа» у лиц группы контроля уровень адреналина был несколько больше, но недостоверно.

В ответ на ортостаз концентрация адреналина выросла у больных ВВО в 1,6 раза, а у здоровых – в 2 раза. В результате уровень этого гормона в группе контроля оказался в положении «стоя» существенно и достоверно более высоким, чем у пациентов с ВВО.

3.3.2. Уровень катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками: мужчин и женщин, моложе и старше 40 лет

Для проведения анализа пациенты с ВВО были разделены на две возрастные подгруппы: 1-ая подгруппа - до 39 лет включительно, вторая - 40 лет и старше. Уровни норадреналина и адреналина в этих возрастных подгруппах достоверно не отличались ни в положении «лежа», ни в положении «стоя» (табл. 9) Не смотря на это, следует отметить ряд моментов. В положении «лежа», концентрация норадреналина была ниже в младшей возрастной группе, однако через 10 минут после перехода в ортостатическое положение она стала выше, чем у лиц 40 лет и старше. Причина в том, что степень нарастания концентрации этого гормона при переходе в ортостаз в подгруппе больных ВВО молодого возраста, более чем в 1,5 раза превышала таковую у лиц в старшей возрастной группе, кратность составила 2,26 и 1,42, соответственно.

В отличие от норадреналина, уровень адреналина у молодых лиц, и в горизонтальном и в вертикальном положении, был ниже, чем в группе больных старше 40 лет, в 1,4 и 1,2 раза, соответственно. Однако степень возрастания концентрации при переходе в ортостаз была несколько большей у молодых пациентов: в 1,6 раза против 1,4 раза, у лиц старшего возраста.

Не было выявлено достоверных различий в уровне этих гормонов у мужчин и женщин. Но, как видно, из таблицы 9 в обоих положениях уровень норадреналина был несколько выше у женщин, чем у мужчин как «лежа», так и в ортостазе: в 1,5 и 1,3 раза, соответственно. Что касается концентрации адреналина, то в обоих положениях она была несколько выше у мужчин.

Таблица 11

Уровень катехоламинов крови у пациентов с вазовагальными обмороками моложе и старше 40 лет, мужчин и женщин

Показатель	До 40 лет (n=17)	После 40 лет (n=9)	Мужчины (n= 15)	Женщины (n= 11)
Норадреналин лежа, пг\мл	100,57 (85,40; 199,27)	146,87 (53,45; 178,56)	96,04 (85,40; 217,15)	146,87 (53,45; 199,27)
Норадреналин стоя, пг\мл	227,71 (102,12; 368,29)	209,14 (148,79; 266,94)	200,50 (103,69; 359,82)	265,90 (102,12; 381,14)
Адреналин лежа, пг\мл	17,24 (10,39; 25,83)	24,74 (18,63; 29,95)	24,74 (16,63; 29,95)	16,78 (9,88; 29,95)
Адреналин стоя, пг\мл	27,97 (19,53; 43,31)	35,29 (31,67; 44,90)	34,36 (27,36; 43,31)	27,97 (19,53; 53,98)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

Следует отметить, что ни уровень адреналина, ни уровень норадреналина у обследованных больных не выходил за рамки принятой лабораторной нормы, представленной выше.

3.3.3. Уровень катехоламинов крови в подгруппах пациентов с вазовагальными обмороками с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб

Среди пациентов, включенных в исследование, большинство составили лица, у которых диагноз ВВО был подтвержден при проведении провоцирующих проб, и они составили группу, условно обозначенную нами как «провокация +». Кровь для анализа уровня катехоламинов была взята у 20 больных с положительными результатами проб и у 6 больных с отрицательным результатом проб. Последние составили группу, условно обозначенную как «провокация - ». Результаты изучения уровня катехоламинов двух групп при разном положении тела (лежа/стоя) представлены в таблице 12.

Таблица 12

Сравнение уровня катехоламинов крови у больных вазовагальными обмороками с отрицательными и положительными результатами провоцирующих проб

Показатель	Провокация “-” (n = 6)	Провокация “+” (n = 20)
Норадреналин лежа, пг\мл	194,58 (178,56;297,78) *	87,98 (68,78;176,81) *
Норадреналин стоя, пг\мл	287,28 (200,50;483,45)	198,29 (102,90;328,85)
Адреналин лежа, пг\мл	17,75 (15,56; 29,95)	20,87 (11,76; 28,16)
Адреналин стоя, пг\мл	31,67 (26,88; 34,36)	32,15 (23,72; 44,72)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

* $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, лишь уровень норадреналина в положении «лежа» имел достоверные отличия. Если у пациентов группы «проба +» он составил 87,98 пг\мл и был близок к нижней границе принятой нормы, равной 80 нг/мл, то у пациентов с отрицательным результатом провоцирующих проб концентрация норадреналина была выше более чем в 2 раза. Через 10 минут после перехода в вертикальное положение в обеих группах больных произошло возрастание уровня этого гормона. У пациентов с отрицательными результатами провоцирующих проб концентрация норадреналина возросла в 1,47 раза, а с положительными - в 2,3 раза. Однако различия не были статистически достоверными.

При анализе уровня адреналина в покое в положении «лежа» и динамики в ортостазе также не было выявлено достоверных различий. В горизонтальном положении значения, полученные в двух группах, были близки друг к другу. В ортостазе значения в обеих группах также практически не отличались. И степень увеличения концентрации адреналина в обеих группах была почти одинакова – приблизительно в 1,5 раза.

3.3.4. Уровень катехоламинов крови у пациентов с разными гемодинамическими вариантами развития вазовагальными обмороками по данным провоцирующих проб.

Как уже отмечалось выше, группа пациентов с положительными результатами провоцирующих проб была неоднородной по гемодинамическому ответу в момент развития синкопе. Группа включала в себя 10 больных со смешанным типом гемодинамического ответа, 8 - с вазодепрессорным и 2 пациентов с кардиоингибиторным типом ВВО (табл. 13).

Таблица 13

Концентрации катехоламинов у пациентов с разными гемодинамическими типами вазовагальных обмороков

Показатель	Вазодепрессорный тип ВВО (n = 8)	Смешанный тип ВВО (n = 10)	Кардиоингибиторный тип ВВО (n= 2) #
Норадреналин лежа, пг/мл	86,58 (38,97; 156,59)	122,78 (87,04;191,47)	46,84 1-ый пациент 85,4 2-ой пациент
Норадреналин стоя, пг/мл	215,35 (98,61; 313,38)	218,42 (163,04; 368,29)	103,69 1-ый пациент 95,11 2-ой пациент
Адреналин лежа, пг/мл	23,66 (17,22; 31,42)	22,43 (10,39; 25,83)	11,87 1-ый пациент 11,65 2-ой пациент
Адреналин стоя, пг/мл	28,27 (23,72; 43,45)	42,27 (27,36; 53,68)	35,29 1-ый пациент 17,43 2-ой пациент

Примечание. # - данные результатов представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, кроме результатов исследования у пациентов с кардиоингибиторным типом обмороков, где приведены индивидуальные значения у первого и второго пациента

При анализе полученных результатов не было выявлено достоверной разницы ни по одному значению между группами пациентов со смешанным и вазодепрессорным типами ВВО (табл. 13, рисунок 9).

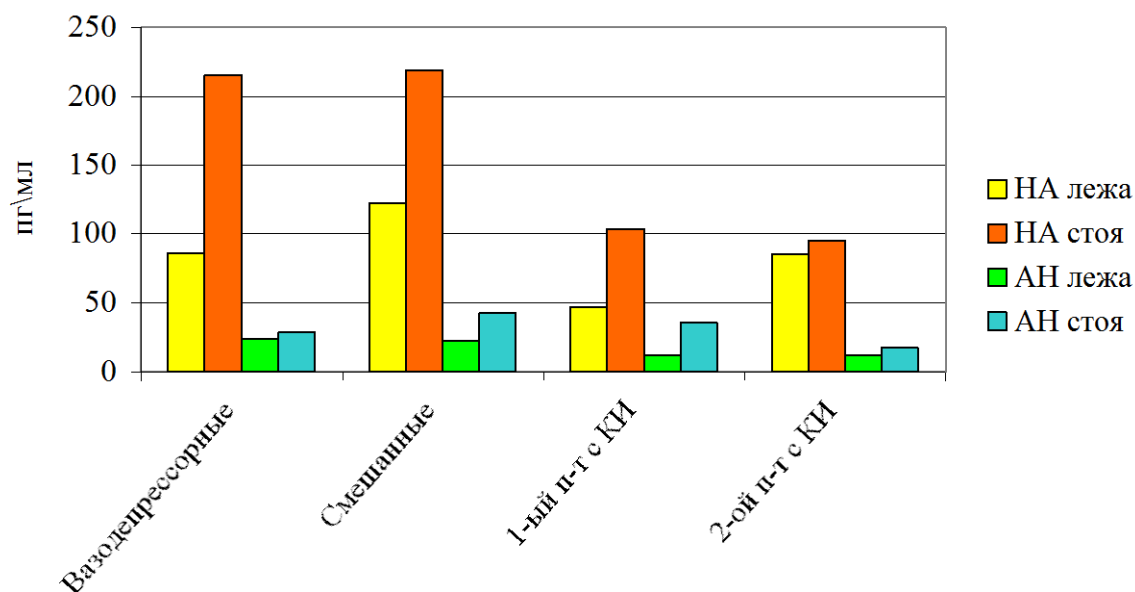


Рисунок 9

Изменения уровня катехоламинов крови у пациентов с вазодепрессорными, смешанными и кардиоингибиторными типами вазовагальных обмороков.

Примечание. НА –норадреналин, АН – адреналин, КИ – кардиоингибиторные ВВО

Уровень норадреналина в положении «лежа» был несколько ниже у лиц с вазодепрессорными синкопе и был близок к нижней границе принятой нормы. При переходе пациентов в ортостатическое положение он увеличивался в этой группе почти в 2,5 раза. В положении «стоя» показатели уровня норадреналина были практически одинаковы в подгруппах больных с вазодепрессорными и смешанными обмороками, в силу того, что возрастание содержания норадреналина у лиц со смешанным типом синкопе произошло не в 2,5 раза, а в 1,7 раза.

Значения уровня адреналина крови в этих же группах в положении «лежа» были также близки друг к другу. Динамика концентрации этого гормона в ортостатическом положении была различной. И, хотя у пациентов со смешанным гемодинамическим типом развития ВВО при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела уровень адреналина возрастал почти в 2 раза, а у пациентов с вазодепрессорными обмороками - лишь в 1,2 раза, различия были статистически недостоверными.

Как было сказано выше, были получены результаты анализа содержания катехоламинов крови только у двух пациентов с кардиоингибиторным типом гемодинамического ответа при индукции синкопе. Первый пациент относился к возрастной группе обследованных до 40 лет, страдал частыми, до нескольких раз в месяц, обморочными и предобморочными состояниями. Второй пациент был старше 40 лет, развитие синкопальных состояний происходило менее часто: 4 раза за последний год.

У первого больного в положении «лежа» концентрация норадреналина была значительно (почти в 2 раза) меньше нижней границы нормы и составила 46,84 нг\мл. Через 10 минут после перехода в ортостатическое положение уровень гормона возрос в 2,2 раза и составил 103,69 нг\мл. У другого пациента уровень норадреналина не выходил за пределы нормы, был близок к нижней границе нормы, а вот увеличения концентрации норадреналина к десятой минуте ортостаза практически не произошло, 85,4 нг\мл и 95,11 нг\мл, соответственно.

У 2 больных с кардиоингибиторными обмороками концентрация адреналина в положении «лежа» и «стоя» не выходила за пределы нормальных значений. В положении «лежа» были получены близкие значения, составляющие 11,87 нг\мл и 11,65 нг\мл соответственно. В первом случае у молодого пациента увеличение концентрации гормона в ортостазе было более выраженным, почти трехкратным, и составило 35,29 нг\мл. Во втором случае уровень адреналина вырос в 1,5 раза, достигнув концентрации 17,43 нг\мл.

Таким образом, в результате проведенного анализа была выявлена статистически достоверная разница в уровне адреналина и норадреналина между группой пациентов с ВВО и группой сравнения. Следует отметить достоверно более низкие значения концентрации норадреналина в плазме крови у больных с индуцированными обмороками (группа «провокация +»), по сравнению с больными ВВО, у которых обмороки при проведении провоцирующих проб индуцированы не были.

3.4. Спектральные показатели variability ритма сердца, полученные по данным 5-минутных записей ЭКГ

Запись ЭКГ с целью последующего анализа ВРС была проведена у 26 пациентов с ВВО, которые дали согласие на участие в данном исследовании и забор крови для определения уровня катехоламинов. У 4-х пациентов запись ЭКГ по техническим причинам была плохого качества и не подлежала последующей обработке, у одного больного во время исследования возникла наджелудочковая экстрасистолия, также мешающая последующему корректному анализу. Таким образом, оценка variability ритма сердца по коротким записям ЭКГ была проведена у 21 одного пациента с ВВО и в группе сравнения ($n = 9$), которую составили практически здоровые лица.

14 из 21 пациента с ВВО, по данным провоцирующих проб, вошли в группу «провокация +», 7 больных - в группу «провокация -».

Анализ показателей variability ритма сердца по коротким записям ЭКГ проводили также как и ряда других показателей, с учетом возраста и пола пациентов.

3.4.1. Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

В таблице 14 приведены результаты анализа спектральных показателей у пациентов с ВВО и представителей группы сравнения.

Таблица 14

Показатели variability ритма сердца у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

Показатель	Больные ВВО (n = 21)	Группа сравнения (n = 9)
RR лежа, мс	946,10 (796,00; 1087,80)	959,49 (827,15; 1083,37)
RR ортостаз, мс	740,95 (668,20; 891,55) [#]	702,66 (634,28; 826,07)
LF лежа, мс ²	395,30 (254,70; 610,60)	276,34 (168,32; 626,34)
LF ортостаз, мс ²	390,60 (203,80; 746,00)	808,31 (452,30; 1219,40) * [#]
HF лежа, мс ²	1116,60 (384,30; 2869,70)	429,97 (247,78; 1267,65) *
HF ортостаз, мс ²	311,53 (164,60; 633,10) [#]	159,72 (133,45; 246,94)
Resp HF лежа, мс ²	947,30 (293,04; 1871,10)	269,21 (208,81; 329,60) **
Resp HF ортостаз, мс ²	227,97 (92,50; 566,10) [#]	157,26 (154,52; 160,00)
Total P лежа, мс ²	2573,00 (1073,20; 4001,00)	1452,16 (727,60; 2787,99)
TotalP ортостаз, мс ²	1453,66 (994,00; 2327,00)	1660,49 (1193,40; 1764,53)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$ - между группами; [#] $p < 0,05$ - между мощностью в положении лежа и стоя

Длительность интервала R-R (см. рисунок 9) в положении «лежа» была сопоставима в обеих группах. При анализе данного показателя в положении «стоя» выявлено его укорочение примерно в 1,3 раза у лиц с ВВО и в 1,4 раза в группе сравнения недостоверно. Что касается достоверности изменения интервала R-R при переходе из положения «лежа» в ортостаз, то она выявлена только у пациентов с ВВО, хотя и там и там разница составила примерно 1,3 раза ($p < 0,05$).

Мощность низкочастотных колебаний (LF) в горизонтальном положении была в 1,4 раза выше ($p < 0,05$) у больных с ВВО. В ортостазе у лиц группы сравнения происходило выраженное увеличение, примерно в 3 раза, мощности низкочастотных колебаний, тогда как в группе пациентов с синкопальными состояниями LF не только не повышалась, но даже незначительно снижалась. Описанная динамика LF в группе сравнения при смене положения тела оказалась статистически достоверной.

При оценке результатов анализа мощности высокочастотных колебаний (HF) в покое выявлено, что в группе ВВО показатель был достоверно в 2,6 раза выше, чем в группе сравнения. В обеих группах произошло снижение HF: в 3,6 раза, у пациентов с ВВО и в 2,6 раза у практически здоровых лиц. Но только у пациентов с ВВО выявлена статистически достоверная динамика.

Дыхательный компонент высокочастотных колебаний, который анализировали по показателю Resp-HF, превалировал у пациентов с обмороками в покое ($p < 0,001$) и у них же достоверно снижался в 4 раза при переходе в ортостаз ($p < 0,05$). В группе сравнения выявлено снижение данного показателя в 1,7 раза ($p > 0,05$).

Полная мощность всего спектра (Total P) в покое в 1,7 раза была выше в группе ВВО ($p > 0,05$). Анализ записей ЭКГ, сделанных в положении «стоя», показал, что у больных с обмороками Total P снизился в 1,8 раза ($p > 0,05$), а у лиц с отсутствием таковых, напротив, увеличился, примерно, в 1,2 раза ($p > 0,05$). Полученные изменения не были достоверными ни в одной из групп.

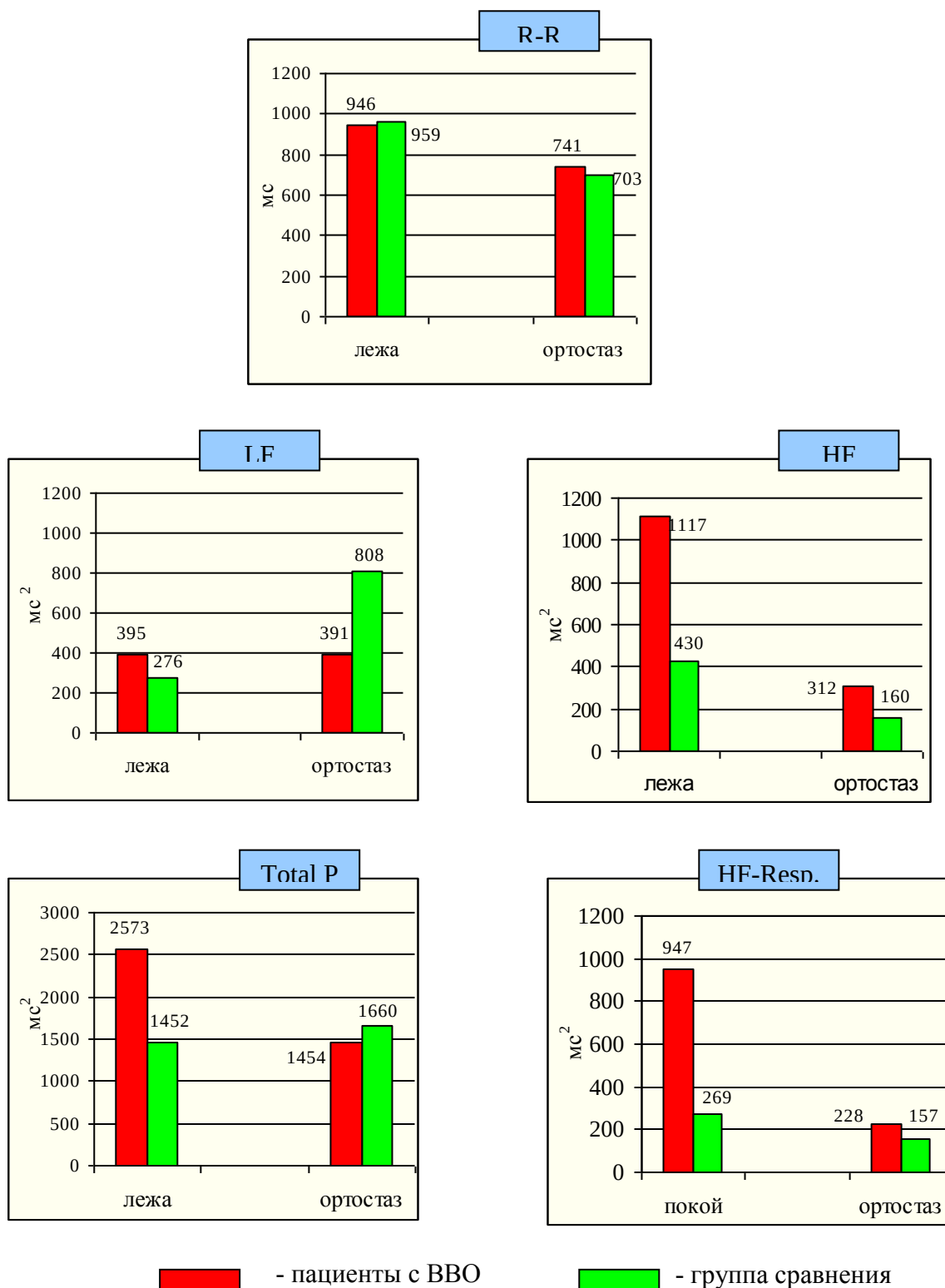


Рисунок 10 .Показатели ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками и в группе сравнения

3.4.2 Показатели ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками, мужчин и женщин, моложе и старше 40 лет

В таблице 15 приведены результаты анализа спектральных показателей у пациентов моложе и старше 40 лет и у лиц разного пола.

Таблица 15

Оценка показателей ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками при разделении по возрастным и половым признакам

Показатель	До 40 лет	После 40 лет	Женщины	Мужчины
RR лежа, мс	830,20 (745,50;1044,00)	1068,14 (941,20;1127,50)	1084,15 (775,30; 178,90)	936,30 (796,00;1044,00)
RR ортостаз, мс	678,40 [#] (647,60; 792,30)	880,6 * [#] (745,90; 989,67)	678,40 (647,60; 898,50)	745,90 (691,20;813,70)
LF лежа, мс ²	516,00 (233,02; 655,50)	383,09 (303,85; 420,95)	399,80 (254,70;937,90)	395,30 (182,68; 601,60)
LF ортостаз, мс ²	612,20 (351,10; 915,20)	242,06 (174,79; 475,15)	490,90 (203,80; 746,00)	359,60 (159,12; 894,50)
HF лежа, мс ²	1203,30 (654,55;2525,05)	895, 22 (275,35;2789,83)	1735,20 (468,70;1869,70)	895,10 (182,00;2997,00)
HF ортостаз, мс ²	519,40 (344,98;1116,20)	235,20 (58,80; 633,10)	384,22 (58,80; 633,10)	238,40 (164,60;1033,20)
Resp HF лежа, мс ²	1007,59 (715,46;1641,95)	662,00 (232,48;2283,40)	1180,05 (296,20;1871,10)	662,00 (118,00; 2283,40)
Resp HF ортостаз, мс ²	432,15 (248,09;995,65)	118,60 (8,51; 327,90)	292,85 (7,51; 546,80)	155,97 (92,50; 802,20)
Total P лежа, мс ²	2929,60 (2333,55;4648,00)	2290,00 (624,00;4001,00)	2936,10 (1073,20;6021,00)	2463,70 (1043,00;4001,00)
TotalP ортостаз, мс ²	1481,58 (1174,10;2614,50)	1242,60 (726,60;2253,40)	1528,80 (996,60;2327,00)	1351,60 (726,60;2902,00)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

* - $p < 0,05$ между группами, [#] $p < 0,05$ - между мощностью в положении лежа и стоя

Статистическую достоверность различий показателей мощности спектров у лиц разных полов найти не удалось. Однако можно отметить, что у женщин динамика показателей, за исключением HF-Resp и Total P , при переходе в ортостаз была более выраженной.

Интервал R-R в положении «лежа» был сопоставим в обеих группах. Анализ данного показателя в положении «стоя» выявил снижение значений в обеих группах: у

женщин в 1,6 раза, у мужчин в 1,3 раза. То есть, в обеих группах наблюдалась относительная ортостатическая тахикардия.

Мощность низкочастотных колебаний в покое у мужчин и женщин была практически одинаковая, но имела разнонаправленную динамику при изменении положения тела. У женщин в положении «стоя» произошло повышение данного показателя в 1,3 раза, а у мужчин незначительное снижение на несколько единиц.

Мощность высокочастотных колебаний в покое более чем в 2 раза превалировала у женщин. В обеих подгруппах произошло снижение показателя HF при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное: у женщин в 4,5 раза и в 3,8 раза у мужчин. Та же тенденция отмечалась и в динамике показателя Resp-HF, только здесь кратность снижения у лиц обоего пола была одинакова - 4 раза. Следует отметить, что у женщин мощность дыхательных колебаний, как в покое, так и в ортостазе, примерно, в 1,9 раза была выше, чем у лиц противоположного пола.

Общая мощность спектра опять же была несколько выше, примерно, в 1,2 раза, у лиц женского пола как в положении «лежа», так и в ортостазе. В обеих подгруппах снижение показателя при изменении положения тела произошло, примерно, 2 раза, однако не было статистически достоверным.

В таблице 13 приведены результаты расчетов спектральных показателей ВРС у пациентов с ВВО, при разделении группы по возрастному критерию. В одной подгруппе лица до 39 лет включительно, в другой от 40 и старше.

Интервал R-R в положении «лежа» был в 1,3 раза недостоверно выше у пациентов из старшей возрастной группы. При анализе данного показателя в положении «стоя», он был достоверно выше у лиц старше 40 лет ($p < 0,05$). В обеих подгруппах произошло достоверное в 1,2 раза ($p < 0,05$) снижение R-R при ортостазе.

Мощность низкочастотных колебаний в покое у больных до 40 лет была в 1,3 раза выше, чем у лиц старше 40 лет. И если у пациентов до 40 лет произошло небольшое, но

все-же повышение LF, то у больных группы 40 лет и старше, наоборот, в 1,5 раза данный показатель снизился

Показатели изменений мощности в области высоких частот колебаний были недостоверны в обеих возрастных подгруппах.

Выявлено, что мощность высокочастотных колебаний в положении «лежа» у больных до 40 лет в 1,3 раза выше, чем в старшей возрастной подгруппе. В обеих группах HF при переходе в ортостаз уменьшалась, и динамика этого показателя была более выраженной в старшей возрастной подгруппе: 3,8 и 2,3 раза, соответственно. Схожая картина с показателями и динамикой Resp-HF. У пациентов младшей возрастной подгруппы мощность дыхательных колебаний при переходе из состояния покоя в состояние активного ортостаза снизилась только в 2,3 раза. Тогда как у больных старше 40 лет уменьшение произошло в 5,6 раза. В этой группе показатели были ниже и «лежа» и «стоя», по сравнению с более молодыми лицами ($p > 0,05$). Таким образом, тенденции динамики мощностей области высокочастотных колебаний в разных возрастных группах у больных с ВВО были схожи с таковыми у здоровых добровольцев.

Общая мощность спектра в обеих позициях превалировала у лиц до 40 лет. Снижение Total P при изменении положения тела в обеих группах было, примерно, в 2 раза.

3.4.3 Показатели ВРС в группах пациентов с вазовагальными обмороками с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб

Спектральные показатели variability ритма сердца также были проанализированы у пациентов с ВВО с положительными (группа «провокация +») и отрицательными (группа «провокация—») результатами провоцирующих проб. Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16

Показатели ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками с положительными и отрицательными результатами провоцирующих проб

Показатель	Группа «провокация+» (n =14)	Группа «провокация-» (n=7)
RR лежа, мс	967,55 (830,20; 1097,10)	1013,30 (936,30; 1097,10)
RR ортостаз, мс	698,80 (669,50; 792,30)	756,60 (698,80; 792,30)
LF лежа, мс ²	386,90 (223,52; 836,50)	412,55 (233,02; 836,40)
LF ортостаз, мс ²	375,35 (203,80; 792,00)	334,55 (74,64; 746,00)
HF лежа, мс ²	1163,30 (384,30; 2869,70)	1324,55 (384,00; 5378,00)
HF ортостаз, мс ²	291,46 (58,80; 602,00)	185,16 (35,75; 1033,20)
Resp HF лежа, мс ²	912,21 (293,04; 1871,10)	1083,65 (293,04; 3876,00)
Resp HF ортостаз, мс ²	173,29 (15,93; 546,80)	142,06 (6,25; 802,20)
Total P лежа, мс ²	2678,50 (1073,20; 6021,00)	2354,70 (1073,20; 6218,00)
TotalP ортостаз, мс ²	1430,55 (994,00; 2253,40)	1376,05 (477,80; 2902,00)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

Статистически достоверной разницы при сравнении показателей между группами выявлено не было. Также, не были найдены различия в динамике каждого показателя при перемене положения тела.

3.4.4. Показатели ВРС у пациентов с разными гемодинамическими вариантами развития вазовагальных обмороков, по данным провоцирующих проб.

В таблице 16 представлены значения спектральных показателей ВРС у лиц с вазодепрессорным, смешанным типами вазовагальных обмороков, а также конкретные результаты обследования одного пациента с кардиоингибиторным типом ВВО.

Таблица 17

Сравнение показателей ВРС у пациентов с различными гемодинамическими вариантами развития вазовагальных обмороков

Показатель	Вазодепрессорные (n =7)	Смешанные (n =6)	Пациент с кардиоингибиторными ВВО #
RR лежа, мс	1013,30 (936,30; 1097,10)	941,90 (733,70; 1167,20)	989
RR ортостаз, мс	756,60 (698,80; 792,30)	672,65 (608,00; 884,60)	691,2
LF лежа, мс ²	412,55 (233,02; 836,40)	601,45 (203,80; 915,20)	611
LF ортостаз, мс ²	656,60 (598,80; 792,30)	274,21 (69,74; 937,90)	351
HF лежа, мс ²	1324,55 (384,30; 5378,00)	1496,90 (275,35; 2869,70)	1210
HF ортостаз, мс ²	185,16 (35,75; 1033,20)	364,15 (238,40; 602,00)	164,6
Resp HF лежа, мс ²	2354,70 (1073,20; 6218,00)	2936,10 (479,80; 6021,00)	968
Resp HF ортостаз, мс ²	142,06 (6,25; 802,20)	218,05 (92,50; 546,80)	93
Total P лежа, мс ²	1083,65 (293,04; 3876,00)	1134,61 (232,48; 1661,60)	2290
TotalP ортостаз, мс ²	142,06 (6,25; 802,20)	218,05 (92,50; 546,80)	851

Примечание. Данные результатов представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в подгруппах пациентов с вазодепрессорными и смешанными ВВО;
- конкретные значения спектральных показателей у пациента с кардиоингибиторным типом ВВО;

Как следует из таблицы, ни по одному показателю не было выявлено статистически значимых различий.

Что касается спектральных показателей мощностей у пациента с кардиоингибиторным типом обмороков, то они были близки к результатам расчетов в группах больных с вазодепрессорным и смешанным типами вазовагальных обмороков.

Таким образом, комплексный анализ показателей ВРС выявил достоверные отличия HF, Resp-HF и LF у пациентов с ВВО и в группе сравнения. Выявлено наличие

тенденции к разнонаправленной динамике мощности низкочастотных колебаний в этих группах при переходе из положения «лежа» в положение «стоя».

3.5 Сопоставление полученных результатов исследования состояния симпатической нервной системы при проведении томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, оценке уровня катехоламинов и показателей ВРС у пациентов с вазовагальными обмороками

Обладая знаниями о том, что ^{123}I -МИБГ является структурным аналогом норадреналина и его фармакодинамика может отражать метаболизм последнего, было логично предположить наличие коррелятивной связи между показателями скорости вымывания ^{123}I -МИБГ и концентрацией норадреналина. Однако при проведении анализа полученных данных корреляции найдено не было.

Поскольку одной из составляющих мощности низкочастотных колебаний являются симпатические потоки, то был проведен расчет корреляционной связи между скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ и LF. Также как и в предыдущем случае, она не выявлена.

Единственными показателями, между которыми существует корреляция, явились уровень норадреналина и мощность низкочастотных колебаний (рисунок 10 .)

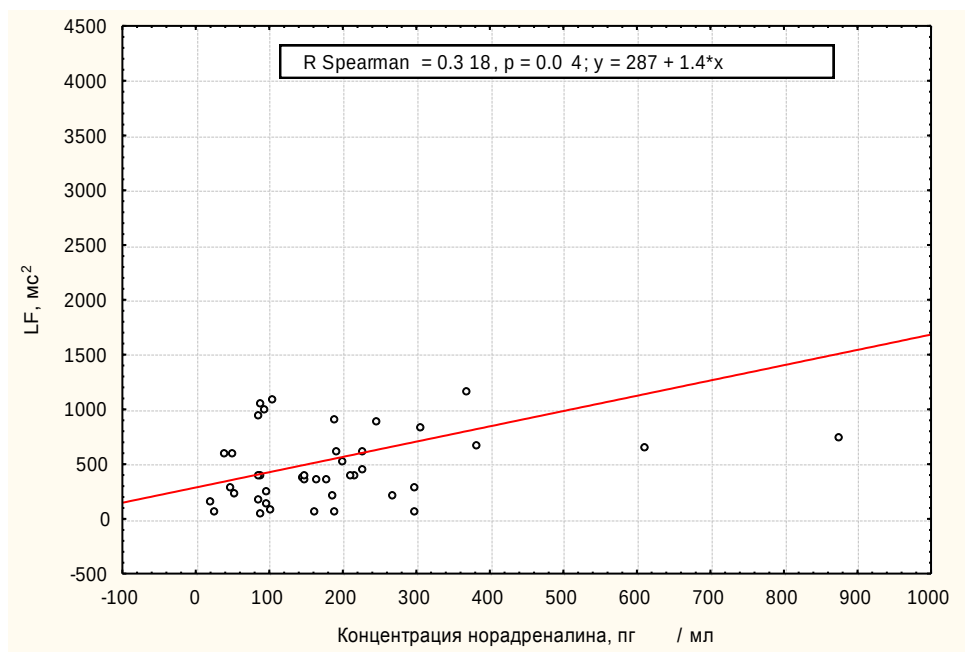


Рисунок 10

Коррелятивная связь концентрации норадреналина плазмы и мощности низкочастотных колебаний ВРС у пациентов с ВВО

Как показали расчеты, проведенные по методу Спирмена, между уровнем норадреналина и мощностью низкочастотных колебаний ВРС существует низкая, но статистически достоверная коррелятивная связь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые работы по изучению вазовагальных обмороков появились в конце 60-х годов прошлого века. Существует много суждений о причинах развития синкопе данного типа. Однако к настоящему времени патогенез ВВО до конца неясен.

Длительно основной «патогенетической» гипотезой развития вазовагального синкопе считался рефлекс Бецольда-Яриша. Пусковое звено рефлекса – это раздражение механорецепторов левого желудочка, которое происходит в условиях малой наполняемости кровью этой камеры сердца при переходе в ортостатическое положение. Как известно, в ортостазе снижается возврат крови к сердцу вследствие депонирования ее в нижней части тела (до 700 мл). То есть, провокацией раздражения может служить так называемый «пустой левый желудочек». Однако у любого человека может возникнуть дефицит объема наполнения левого желудочка, но при этом запуск патологического рефлекса происходит далеко не во всех случаях. Логично было бы предположить, что у пациентов с вазовагальными обмороками имеется какой-то субстрат, на фоне которого возникает повышенное возбуждение механорецепторов. Возможно, это низкая или неравномерно выраженная плотность симпатических терминалей, что обуславливает возрастание чувствительности адренорецепторов к норадреналину, выделяемому симпатическими окончаниями, и катехоламинам крови, что и приводит к нестабильности, избыточной или неравномерной контрактильности миокарда [9]. В качестве доказательства этой теории могут послужить исследования с участием лиц с трансплантированными сердцами, у которых после операции на фоне деиннервации миокарда появились вазовагальные обмороки [10,11]. Следствием изменений контрактильности является избыточный поток афферентных нервных импульсов в ядро солитарного тракта (n. tractus solitarius) продолговатого мозга. Возможно, что в дополнение ко всему сказанному выше, ЦНС воспринимает поступающие сигналы как чрезмерно сильные, что может быть обусловлено генетически. В результате происходит активация

ядра блуждающего нерва, с последующей передачей сигналов по эфферентным путям к проводящей системе сердца, приводящих к синусовой брадикардии и замедлению предсердно-желудочковой проводимости (отрицательное хронотропное и дромотропное действие). Кроме того, поступившие импульсы инициируют усиление тормозной реакции на сосудодвигательный центр, что способствует снижению симпатического тонуса, в результате чего развивается системная вазодилатация, с последующим снижением артериального давления.

Результаты ряда исследований могут противоречить такому способу объяснения патогенеза. Поэтому в рамках настоящего исследования проведено комплексное изучение состояния нейровегетативной регуляции сердца у больных вазовагальными обмороками в сравнении со здоровыми лицами. Были использованы три метода: определение уровня катехоламинов крови, определение спектральных показателей ВРС и томосцинтиграфия миокарда со структурным аналогом норадреналина ^{123}I -МИБГ. Отличительной особенностью последнего является возможность обеспечить визуализацию распределения функционирующих симпатических нервных окончаний.

Обследованные в настоящем исследовании с помощью томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ практически здоровые лица, составившие группу сравнения, имели показатели сопоставимые с аналогичными, опубликованными в литературных источниках. Как показал анализ результатов исследования, у обследованных лиц из группы сравнения распределение ^{123}I -МИБГ на сцинтиграммах не было однородным. Относительно большее накопление РФП отмечалось в передней и боковой стенках левого желудочка. Подобная неравномерность распределения РФП соответствует результатам морфологических исследований распределения симпатических терминалей в миокарде. Согласно морфологическим данным, плотность симпатической иннервации, наиболее выражена именно в области передней и боковой стенках левого желудочка [9].

У больных с ВВО, в отличие от здоровых лиц, по данным томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, в миокарде левого желудочка выявлялись выраженные и распространенные дефекты накопления РФП различной локализации. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами работы Boh-Oka и его коллег [92], обнаруживших у 7 из 9 больных ВВО зоны сниженной плотности симпатических терминалей на фоне общего снижения захвата миокардом левого желудочка сердца.

Интерпретация полученных данных томосцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у больных с ВВО может быть двоякой.

С одной стороны, дефекты накопления ^{123}I -МИБГ могут соответствовать гистологическим изменениям, обусловленным снижением плотности симпатических окончаний и/или их полным отсутствием. Подобную картину неравномерного накопления ^{123}I -МИБГ, с участками выраженного снижения аккумуляции РФП, можно наблюдать у больных, которые имеют признаки органического поражения миокарда [53; 130, 131] затрагивающего нейрональные окончания, а также у лиц пожилого и старческого возраста, у которых наступает инволютивная дегенерация адренергических нервных окончаний [9, 54]. У больных ВВО, по данным настоящего исследования, зоны «десимпатизации» миокарда имели место при отсутствии признаков органического поражения сердца и в относительно молодом возрасте. Можно предполагать, что снижение плотности симпатической иннервации миокарда у больных ВВО наступает значительно раньше того срока, который должен быть свойственен определенному возрасту. Может быть данное явление - это врожденное качество? В исследовании 2003 года, когда сцинтиграфию ^{123}I -МИБГ проводили детям, страдающим ВВО, было показано, что у пациентов с положительными результатами проб достоверно выше была скорость вымывания РФП [63]. К сожалению, в указанной работе была оценена только общая симпатическая активность по данным планарной сцинтиграфии, но не выполнена

оценка региональных, нарушений симпатической активности, по данным ОЭКТ, по которой возможно судить об очагах возможной «десимпатизации».

С другой стороны, снижение захвата ^{123}I -МИБГ может быть связано с противоположным эффектом - с повышением спонтанной секреции норадреналина, что может наблюдаться при гиперсимпатикотонии. Однако это предположение опровергнуто результатами работы Goldstein DS и соавторов [106], которые при анализе данных сцинтиграфии с ^{18}F -флюородофамином показали, что уровень выделения норадреналина миокардом достоверно ниже у больных с синдромом «плохой переносимости ортостаза», страдающих вазодепрессорными обмороками, чем у здоровых добровольцев.

Предположения о снижении регуляционных возможностей симпатического звена у больных ВВО подтверждаются анализом данных спектральных показателей вариабельности ритма сердца при изучении вегетативной регуляции его хронотропной функции. В таких условиях у больных ВВО, в отличие от здоровых лиц, отсутствовала достоверная динамика мощности низкочастотных колебаний R-R интервалов (см. таблицу 12, рис. 7) Схожую картину со стороны LF колебаний у больных ВВО в условиях ортостаза наблюдали и другие авторы [140].

Происхождение LF колебаний имеет смешанную (симпатическую и парасимпатическую) природу. Такие спектральные показатели ВРС как HF и Resp-HF в положении «лежа» были существенно повышены у больных с ВВО, по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на усиление у них парасимпатических влияний на синусовый узел в горизонтальном положении тела. Этим же, вероятно, обусловлено и увеличение у пациентов с ВВО общей мощности колебаний RR-интервалов (Total P). Изменение позиции тела из горизонтального в вертикальное положение ассоциируется с усилением действия симпатического отдела и уменьшением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на синусовый узел. В терминах ВРС это проявилось значительным снижением HF и Resp-HF. Динамика этих показателей носила

однонаправленный характер как у больных ВВО, так и у здоровых лиц, но степень снижения была достоверно большей у больных (см. табл. 12). Это привело к тому, что абсолютные значения этих параметров, полученные в условиях ортостаза, были близкими у больных и здоровых лиц, несмотря на выраженные различия в положении «лежа».

Следовательно, можно допустить, что в условиях ортостаза вклад вагусных влияний в формирование показателей мощности LF-колебаний у больных ВВО и здоровых лиц был сравнимым, и данный показатель в обеих группах в ортостазе отражал, преимущественно, влияние симпатической нервной системы. Значит, отсутствие достоверной динамики мощности LF-колебаний в вертикальном положении тела у больных ВВО, по сравнению со здоровыми лицами, может свидетельствовать о недостаточной роли симпатического отдела вегетативной нервной системы в обеспечении ортостатической устойчивости.

Естественно, представлялось интересным исследование уровня катехоламинов в плазме крови, поскольку адреналин и норадреналин являются медиаторами симпатической нервной системы. Кроме того, норадреналин - ещё и нейромедиатор, посредством которого осуществляется влияние симпатических нервов на эффекторные ткани, в том числе и миокард. Анализ результатов показал, что в состоянии покоя, в положении «лежа», у больных ВВО, по сравнению со здоровыми лицами, концентрация НА была достоверно ниже (см. табл.10). При переходе в ортостаз, в положении «стоя», отмечалось достоверное повышение уровня НА в обеих группах. Но обращало на себя внимание различие в динамике уровня НА в исследуемых группах: у больных с ВВО увеличение содержания НА было на порядок ниже (табл. 10 и рис 8.), так же как и «пиковые» показатели концентрации этого нейромедиатора. Данные настоящего исследования совпадают с результатами, полученными Smith GD, Watson LP, Mathias CJ. Авторы анализировали показатели гемодинамики и уровень катехоламинов у пациентов с вазовагальными синкопе и здоровых добровольцев в покое, в положении «лежа», и при

проведении велоэргометрии также в положении «лежа» на спине. Нагрузочный тест использовали в данном случае в качестве стимула повышения активности симпатической нервной системы. С началом нагрузки уровень норадреналина в контрольной группе значимо возрос, тогда как у лиц с ВВО, также как и у пациентов в настоящей работе, он увеличился незначительно.

Результаты, полученные в настоящей работе, полностью совпали с данными Sra J.S. et al., которые также получили незначительные изменения уровня норадреналина [100] у больных с синкопе. В работах, проведенных Goldstein D.S. et al. и Alboni P. et al. [101,102], выявлена такая же динамика концентрации катехоламинов. Картину недостаточного прироста симпатической активности, определявшуюся по уровню нейромедиатора норадреналина при прямом измерении в перонеальных мышцах, получили **Morillo CA, и соавт.** у больных с ВВО и положительной ДПОП, по сравнению с пациентами с отрицательной пробой [141]. В настоящей работе концентрация НАДР у больных с индуцированными обмороками («провокация+») была достоверно ниже, чем у больных, у которых обмороки не были индуцированы (провокация-), что может, как и в вышеприведенном исследовании, указывать на недостаточность нейрональной части симпатической нервной системы в обеспечении адекватной ортостатической функции.

В данном исследовании у больных с ВВО при проведении активной ортостатической пробы концентрация адреналина возросла достоверно, так же как и в группе сравнения. Однако не было получено многократного повышения концентрации адреналина у пациентов ВВО, как это отметили Sra J.S. et al. [100], Goldstein D.S. et al. и Alboni P. et al. [101,102]. Исключение составил один пациент, у которого концентрация адреналина возросла в 14 раз в момент развития вазовагального обморока, а уровень норадреналина значительно снизился (в 5,2 раза).

Таким образом, анализируя полученные данные, можно согласиться с мнением других исследователей, что у пациентов с ВВО в моменты возникновения синкопе

превалирует активность адреномедуллярной, а не нейрональной части симпатическо-адреналовой системы.

Между показателями мощности LF колебаний и уровнем норадреналина в плазме крови была выявлена корреляционная связь, что может указывать на недостаточный вклад симпатического отдела вегетативной нервной системы в обеспечение адекватной хронотропной функции сердца.

Совокупность результатов, полученных в настоящем исследовании, и проанализированных литературных данных, указывает на дефицит факторов симпатического звена вегетативной нервной системы, которые принимают участие в обеспечении ортостатической функции у больных ВВО.

Анализируя полученные данные, можно думать о двух потенциальных механизмах развития вазовагальных обмороков. Первый из них ассоциируется со снижением плотности распределения нервных окончаний в миокарде и повышением чувствительности к катехоламинам. По мнению Швалева В.Н. и соавторов: «Снижение симпатической активности и падение плотности распределения нервных сплетений на кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и других элементах компенсируются, согласно закону Кеннона-Розенблюта, нарастанием их чувствительности к различным раздражителям и сопровождается изменениями тканевых рецепторов на клеточных мембранах кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток.» [9].

Таким образом, выявленные в настоящем исследовании региональные нарушения симпатической активности, с одной стороны, могут приводить к неравномерной сократимости миокарда левого желудочка, а, с другой стороны, к повышению его чувствительности к катехоламинам и, вследствие этого, к неадекватному увеличению сократимости, что «запускает» афферентную часть рефлекса Бецольда – Яриша. С другой стороны, учитывая результаты по изучению нейровегетативной регуляции ортостаза, версия такого механизма развития событий выглядит все же недостаточно убедительно.

Более вероятным представляется другой механизм развития ВВО, что подтверждают данные настоящего исследования. Выявленные отклонения у лиц с ВВО, по сравнению с группой сравнения, по всем трем методикам могут служить веским основанием, что бы предполагать, что нарушения симпатической иннервации миокарда и дисбаланс между двумя частями вегетативной нервной системы занимают, возможно, основополагающее место в патогенезе вазовагальных обмороков.

С учетом полученных данных перспективы дальнейших исследований представляются в виде изучения генетических механизмов и факторов, приводящих к нарушениям вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, а также разработке новых эффективных методов лечения подобной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных вазовагальными обмороками по данным томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ выявляются нарушения региональной симпатической активности миокарда левого желудочка, отражением которых на сцинтиграммах являются участки сниженного накопления радиофармпрепарата различной степени выраженности и распространенности;
2. У больных вазовагальными обмороками при оценке спектральных показателей variability ритма сердца, по данным 5-ти минутных записей ЭКГ, определяются нарушения вегетативной регуляции его хронотропной функции: повышенный уровень парасимпатических влияний в положении лежа и недостаточный вклад симпатических влияний в положении стоя;
3. У больных вазовагальными обмороками имеются нарушения нейромедиаторной регуляции ортостаза: сниженный уровень содержания норадреналина в плазме крови в положении лежа и недостаточный его прирост в положении стоя;
4. Комплексный анализ изученных нейровегетативных показателей свидетельствует о наличии у больных вазовагальными обмороками дефицита факторов симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для диагностики нейровегетативных нарушений у больных с обмороками целесообразно использовать методику спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, по данным 5-ти минутных записей ЭКГ. Выявление повышенного уровня «вагусных» влияний (HF колебания) в положении лежа и определение ослабления симпатических влияний (LF колебания) в положении стоя у больного с обмороками моложе 40 лет с отсутствием признаков органического поражения сердечно-сосудистой системы и при исключении других причин синкопальных приступов указывает на их вазовагальное происхождение.

Список литературы

1. Alboni P., Brignole M., Mendozi C. et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1921-8).
2. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение.// под ред. А.М. Вейна. Москва, 1998;
3. Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Вершута Е.В. и соавт. Возможности длительной ортостатической и велоэргометрической проб при дифференциальной диагностике синкопальных состояний неясного генеза. Тер. архив 2004; 11:23-27.
4. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J 2001; 22: 1256-1306.2001 год):.
5. Guyton A.C., Hall J.E. et al. Blood pressure regulation “ basis concept”. Hypertension, 1987; 10: 1-16
6. Grimm DR. Neurally mediated syncope: a review of cardiac and arterial receptors. J Clin Neurophysiol. 1997 May;14(3):170-82;
7. Giuliani M, Moracchini P, Tesorieri MC. et al. Physiopathology of vasovagal syncope: review of the most endorsed theories and recent findings G Ital Cardiol. 1995 Jul;25(7):911-21. Abstract.;
8. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. J Am Coll Cardiol. 1983 Jan;1(1):90-102.
9. Швалев В. Н., Сосунов А. А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. - М., 1992
10. Lighfoot J., Rowe S., Fortnev S. Occurrence of presyncope in subjects without ventricular innervation. Clin. Scin. 1993; 85: 695. Abstract.
11. Senerrer U., Vissing S., Morgan B. et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilatator in a heart transplantation. N Engl. J Med 1990; 32:602-606

12. Физиология человека. Под редакцией Р.Шмидта и Г. Тевса, Т2, стр. 463- 464, М., «МИР», 1996г.;
13. Тепермен Д., Тепермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер с англ. М.: Мир; 1989;
14. Benditt D., Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. PACE 1997; 20: 572-584)
15. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML. Neural monitoring of vasovagal syncope. Pacing Clin Electrophysiol. 1997 Mar;20(3 Pt 2):788-94.
16. Ogoh S, Volianitis S, Raven PB, Secher NH. Carotid baroreflex function ceases during vasovagal syncope. Clin Auton Res. 2004 Feb;14(1):30-3.
17. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. Europace. 2004 Jan;6(1):48-54.
18. Bechir M, Binggeli C, Corti R. et al. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. Circulation. 2003 Apr 1;107(12):1620-5)
19. Vanderheyden M, Goethals M, Nellens P, Andries E, Brugada P. Different humoral responses during head-up tilt testing among patients with neurocardiogenic syncope. Am Heart J. 1998 Jan;135(1):67-73
20. Gajek J, Zysko D, Mazurek W. Renin-angiotensin-aldosterone system activity during head-up tilt testing in patients with vasovagal syncope. Pol Merkuriusz Lek. 2005 Aug;19(110):136-8. Abstract.).
21. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. et al. A system analysis approach tounderstanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. Cyrculat. Res. 1974; 35:159-164).

22. Theopistou A, Gatzoulis K, Economou E, Sideris S. et al. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 2001 Aug 15;88(4):376-81).
23. Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, Bennett SI, Donald RA, Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and it`s role in vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 1997 May 1; 79(9):1302-6.
24. Alboni P, Bondanelli M, Dinelli M, Gruppillo P et al. Role of the serotonergic system in the genesis of vasovagal syncope. *Europace.* 2000 Apr;2(2):172-80.
25. Grubb B., Kosinski D. Serotonin and syncope: an emerging connection? *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1996; 5: 306-314;
26. Theodorakis G., Markianos M., Sourlas N. et al. Central serotonergic and b-adrenergic activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1995; 92:414. Abstract.;
27. Theodorakis G., Markianos M., Sourlas N. et al. Evidence for participation of central serotonergic activity in vasovagal syncope. *Circulation* 1994; 90:282. Abstract.
28. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):146-54
29. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Rohatgi S, Lerman BB. Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation.* 1999 Mar 16;99(10):1318-24
30. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet.* 1991 Dec 21-28; 338 (8782-8783):1542-5.
31. Jardine D., Melton I., Crozier I. et al. The neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *PACE* 1996; 19: 616. Abstract.
32. James RD, Christopher JB, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of human extrinsic cardio nerves and ganglia. *Am J Cardiology*,1986, 57: 299-309.

33. Розенштраух Л.В. Физиология и патофизиология сердца. Москва, «Медицина» 1990г.
34. Физиология и патофизиология сердца/ под редакцией Н. Сперелаксиса – М.: Медицина, 1990.
35. Janes R. D, Brandys J.C., Hopkins D.A. et al. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. Am. J. Cardiol., 1986; vol. 57, №1: 299-309
36. Shlack W., Shcafer S., Thamer V. Left stellate ganglion block impairs left ventricular function. Anaesthesia and Analgesia, 1994, 79:1082-1088
37. Бойчук Н.В., Исламов Н.Р., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Курс гистологии. Казань, 1995
38. Бак З. Химическая передача нервного импульса. – М.: Мир, 1977.
39. «Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов», под редакцией Д.М. Патона, М., «Медицина», 1982
40. Авакян О.М. Симпато-адреналовая система. – Л.: Наука, 1977
41. Langercrantz H. On the composition and function of the large densecored vesicles of sympathetic nerves. Neuroscience, 1976, 1 81-82
42. Глебов Р.Н. Мозг, синапсы и передача информации. – М.: Знание (серия "Биология", №4), 1984
43. Thoa N.B., Wooten G.F., Axelrod J., Kopin I.J. On the mechanism of release of norepinephrine from sympathetic nerves induced by depolarizing agents and sympathomimetic drugs. Mol. Pharmacol., 1975, 11, 10-18
44. Levy M.N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circul. Res., 1971, 29, 437-445
45. Langley A.E., Gardier R.W. Effect of atropine and acetylcholine on nerve stimulated output of noradrenaline and dopamine-beta-hydroxylase from isolated rabbit and guinea-pig hearts. – Naunun-Schmiedeberg's Arch. Pharm., 1977, 297, 251-256

46. Esler M., Jennings G., Korner P. et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; vol. 11; 1:3-11).
47. Sisson JC, Frager MS, Valk TW, Gross MD, Swanson DP, Wieland DM et al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med*, 1981; 305:12-17;
48. Shapiro B, Sisson JC, Lloyd R. Nakajo M, Satterlee W, Baierwaltes WH. Malignant pheochromocytoma: clinical, biochemical and scintigraphic characteristics. *Clin. Endocrinol.* 1984, 20:189-203.
49. Kimmig B, Brandeis WE, Eisenhut M et al. Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine (I-131-MIBG). *J Nucl Med* 1984; 25:773-775
50. Kleine RS, Swanson DP, Wieland DM et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129-32;
51. Wieland DM, Brown LE, Rodgers WL et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22: 22-31
52. МИБГ, 123-I (М-йодбензилгуанидин, меченный 123 иодом, раствор для инъекций)// Временная фармакопейная статья. Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств 2000; 2:19-20).
53. Henderson E.B., MD, Kahn J.K., MD, Corbey J.R., MD, et al – Abnormal I – 123 Metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1192 – 1199
54. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C – Physiological fluctuation of the human left ventricle sympathetic nervous system assessed by iodine – 123 MIBG. *Eur J Nucl Med* 1997 Sep; 24 (9): 1132-1139
55. Sisson J.C., Shapiro B., Meyers L., Mallette S., et al – Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 28: 1625-1636, 1987

56. Nakajo M., Shapiro B., Copp J., Gross M.D., Sisson J.C., and Beirwaltes W.H. – The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131] Iodobenzylguanidine in man: Evalution by scintigraphy. J Nucl Med 1983; 24: 672-682.
57. Kline R.C., Swanson D.P., Wieland D.M., Thrall J.H., Gross M.D., Pitt Bertram, and Berierwaltes W.H. – “ Myocardial imaging with I 123 Meta – Iodobenzylguanidine”. J Nucl Med 22: 129-132, 1981.
58. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.. М «Consilium medicum» 2000г
59. Merlet P., Valette H., Dubois R. Et al. Prognostic value of cardiac metaiodbenzylquanidine imaging in patients with heart failure. J. Nucl. Med. 1992, v. 33, 471-477
60. Dae M.W., O`Connell J.W., Botvinick E.H. et al. Acute and chronic effects of transient myocardial ischemia on sympathetic nerve activity, density and norepinefrhine content. Cardiovasc. Res. 1995; 30:270-280
61. H. Takano, T. Nakamura et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm. Am. J. Cardiol. 1995; 75:324-329
62. Dae M.W., Herre J.M., O`Connell J.W.Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. J.Am. Cardiol. 1991; 17:1416-1423
63. Nakajima K., Taki J., Tonami N. et al. Decresed 123I-MIBG uptake and increased clearance in various cardiac diseases. Nucl. Med. Comm. 1994;15: 317-3
64. Gill J., Hunter G., Gane J. et al. Assymetry of cardiac 123-I-metaiodobenzylguanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a “clinically normal” heart. Br. Heart J. 1993; 69:6-13

65. Mitrani R.D., Klein L.S., Miles W.M., et al - Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1344-1353
66. Schafers M., Wichter T., Lerch H., Matheja P., et al - Cardiac ¹²³I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Nuci Med* 1999 Jan;40 (1):1-5.
67. Wichter T., Hindricks G., Lerch H., et al - Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994; 89:667-683.
68. Muller K., Jakob H., Neuzner J. et al. ¹²³I- metaiodobenzylguanidine scintigraphy in detection of irregular regional sympathetic innervation in long QT syndrome. *Eur. Heart J.* 1993; 14:316-325
69. Wchiter T., Matheja P., Eckardt L., et al - Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 105:702-706. Oyama N., Yokoshiki H., Satoh K., et al - Iodine - 123 - metaiodobenzylguanidine scintigraphy of total adrenergic denervation in Brugada syndrome. *Japan Heart J.* 2002 Mar; 43(2):182-186.
70. Masayuki Nakajo, Kunisada Shimabukuro et al. Rapid clearance of Iodine-123 MIBG from the heart and liver of patients with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1985; 26:357-365
71. J.. Floyd, P. Rosen, R. Borchert et al. Thyroid uptake and imaging with Iodine-123 at 4-5 hours: replacement of the 24-hour Iodine-131 standard. *J.Nucl. Med.* 1985; 26:884-887
72. Shell O, Muhr D., Dresel S. Et al Partial restoration of scintygraffycaly assessed cardiac sympathetic denervation in newly diagnosed patients with insulin-mortality. *Am. Heart J.* 1981; vol 102 1:24-29
73. Sima A.A., Zhang W.X., Greene D.A. et al. Diabetic and Hypoglycemic neuropathya comparison in BB rat. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1989; 15 № 6: 279-296

74. Kiyono Y, Kajiyama S, Fujiwara H, Kanegawa N, Saji H. Influence of the polyol pathway on norepinephrine transporter reduction in diabetic cardiac sympathetic nerves: implications for heterogeneous accumulation of MIBG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; Apr; 32(4):438-42.
75. А.Н. Огороков «Диагностика болезней внутренних органов». Т.2., стр. 303-304, Витебск, 1988
76. Diebrich L., Sandoval D., Davis S.N. Hypoglycemia associated autonomic failure. *Clin. Auton Res*. 2002; 12: 358-365
77. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J.Neurol.Sci*. 2006 Apr 15; 243(1-2):101-4
78. Lee PH, Kim JS, Shin DH, Yoon SN, Huh K. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar; 77(3):372-4
79. Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Inoue Cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol. Scand*. 2006 Apr; 113(4):221-7. Abstract
80. Fagret J., Comet W. Influence of adrenergic blocking agents on the myocardial uptake of 123 iodine metaiodobenzylguanidine. *Eur. J. Nucl. Med*. 1988; 14:259
81. Mayer S., Karanikas G., Rodrigues M et al. Influence of drugs on myocardial iodine –123 metaiodobenzylguanidine uptake in rabbit myocardium. *Eur. J. Nucl. Med*. 2000; 3: 340-345
82. Knafagi F.A., Shapiro B., Fig L.V. et al. Labetalol reduces iodine –131 metaiodobenzylguanidine uptake by pheochromocytoma and normal tissues. *J.Nucl. Med*. 1989; vol. 30, 4:481-489).

83. Shiga K., Sugihara H., Inoue T., Fugita N. et al. The distribution and kinetics of ^{123}I -MIBG in normal human hearts. *Kaku Igaku*. 1993 Nov; 30(11):1359-67. Abstract).
84. Gill J.S., Hunter G.J. et al., Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-MIBG scintigraphy. *Am. Heart J*. 1993; 126: 390-398
85. Sakata K., Yoshida H., Nawada R. et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac sympathetic nervous system in patients with single-vessel coronary artery disease. *Annals of Nucl. Med*. 2000; 3:151-158 Abstract
86. Hattori N., Schweiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur. J. Nucl. Med*. 2000; 27:1-5)
87. Carrio J.N. Cardiac neurotransmission imaging. *L. Nucl. Med*. 2000; 15:726-732
88. H Ogita, T Shimonagata, M Fukunami, K Kumagai, T Yamada, Y Asano, A Hirata, M Asai, H Kusuoka, M Hori, N Hoki Prognostic significance of cardiac ^{123}I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart* 2001;86:656-660
89. Hattori N., Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur. J Nucl Med*. 2000; 27:1-5
90. Patel A.D., Iskanrian A.E. MIBG imaging. *J. Nucl. Cardiol*. 2002; vol 9, №1: 75-94
91. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 126–33. 48
92. Boh-Oka S., Ohmori H. et al. “Neurally mediated syncope and cardiac beta-adrenergic receptor function” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2001, 38. p. 75-9).
93. Rana Olgonturk et al. “Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function by ^{123}I -MIBG in pediatric Patients with NCS”. *PACE* 2003, v.26. p 1926-30

94. Takano H, Yoshimura N. Markedly decreased cardiac uptake with ¹²³I-MIBG scintigraphy in a case of pure progressive autonomic failure. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993 Jul;33(7):784-6. Abstract.
95. Mancia G., Daffonchio A., Rienzo M. D. et al. Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. *Eur. Heart J.*, 1998; vol 19 (Supl F): F7-F13.
96. Mancia G., Ferrari A., Gregorini P. et al. Plasma catecholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man. *Clin. Res.*, 1983; vol. 65: 227-35.
97. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma epinephrine as guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 1984; № 311 P.819-823
98. Esler M, Leonard P, Jackman G, Bobik A, Skews H. Study of noradrenaline uptake and spillover to plasma in normal subjects and patients with essential hypertension. *Prog Biochem Pharmacol.* 1980;17:75-83.
99. Esler M., Jennings G., Lambert G. Et al Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Am J Physiol.* 1990; vol 70 № 4: 963-985.
100. Sra JS, Murthy V, Natale A, Jazayeri MR, Dhala A, Deshpande S, Sheth M, Akhtar M. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol.* 1994 Jan 1;73(1):33-7
101. Goldstein DS, Holmes C, Frank SM, Naqibuddin M, Dendi R, Snader S, Calkins H. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 2003 Jan 1;91(1):53-8.
102. Alboni P, Dinelli M, Gruppillo P, Bondanelli et al. Haemodynamic changes early in prodromal symptoms of vasovagal syncope. *Europace.* 2002 Jul;4(3):333-8.
103. Ermis C, Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Pham S, Lu F, Benditt DG. Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2004 Jan. 15;93(2):225-7

104. Hackel A, Linzer M, Anderson N, Williams R. Cardiovascular and catecholamine responses to head-up tilt in the diagnosis of recurrent unexplained syncope in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1991 Jul;39(7):663-9. Abstract
105. Jacobs MC, Goldstein DS, Willemsen JJ, Smits P, Thien T, Dionne RA, Lenders JW. Neurohumoral antecedents of vasodepressor reactions. Eur J Clin Invest. 1995 Oct;25(10):754-61
106. Goldstein DS, Holmes C, Frank SM. et al. Cardiac sympathetic dysautonomia in chronic orthostatic intolerance syndromes. Circulation. 2002 Oct 29;106(18):2358-65
107. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93:1043
108. Heart rate variability . Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 1996 V.17. P. 334-381
109. Fallen E.L., Kamath M.V. “ Spectral analysis heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation” J. Auton. Nerv. Syst. 1988. V. 23. p. 199-206, Schreiner W. et al. “A beat-by-beat analysis of electrocardiograms from cardiac transplant recipients”. Circulation 1989. V. 79. N. 1 p. 76-82
110. Хаяутин В.М, Лукошкова Е.В. «Хроно- и инотропная регуляция деятельности сердца человека: исследования методом спектрального анализа». // Сборник трудов научной сессии «Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии» Москва, РКНПК МЗ РФ 2002 м 76-95
111. Шерозия О.П., Ермишкин В.В., Лукошкова Е.В. Динамика хронотропной реакции сердца при глотании у здоровых лиц. Бюл. Экспер. Биол и Мед. 2003; № 4: 377-381

112. Коркушко О. В., Шатило В.Б. и др. «Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах развития человека». Физиология человека, 1991, т. 17, №2, с 31-3913
113. Bigger J.T. Kleiger R.E. et al. "Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects". Am.J.Card., 1991, v. 15 p.39-46
114. Pruvot E., Vesin J. et al. "Autonomic imbalance assessed by heart rate variability analysis in vasovagal syncope". Pacing Clin Electrophysiol. (USA) 1994, 17 p.2201-6
115. Lagi A, Tamburini C, Cipriani M, Fattorini L. Vagal control of heart rate variability in vasovagal syncope: studies based on 24-h electrocardiogram recordings. Clin Auton Res. 1997 Jun;7(3):127-30
116. Massin M.M. et al. "Heart rate variability and outcome of head-up tilt in syncopal children" Acta Cardiol. (Belgium), 2000, 55(3) p.163-8. Abstract
117. Lazzeri C. et al. "24-hour heart rate variability in patients with vasovagal syncope" Pacing Clin Electrophysiol. 2000, 23, p. 463-8
118. Kochiadakis GE, Orfanakis AE, Rombola AT, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Reproducibility of time-domain indexes of heart rate variability in patients with vasovagal syncope.Am J Cardiol. 1997 Jan 15;79(2):160-5
119. Lapsitz L.A., Mietus J. et al. "Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt". Circulation 1990. V. 81. p. 547-555
120. Sharpey-Shefer E.P. "Emergencies in general practice. Syncope." Br. Med.J. 1956, v. 1, p. 506-509
121. Theodorakis GN, Kremastinos DT, Avrambos GT, Stefanakis GS, Karavolias GK, Toutouzas PK. Heart rate variability in patients with vasovagal syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 1992 Nov;15(11 Pt 2):2221-5

122. Baharav A., Mimouni M. et al. "Spectral analysis heart rate variability in vasovagal syncope: the autonomic nervous system in vasovagal syncope". Clin. Auton. Res. (England) 1993, v.14, p. 1499-1507
123. Mangin L, Kobeissi A, Lelouche D, Dherouville TY, Mansier P, Swynghedauw B, Macquin-Mavier I. Simultaneous analysis of heart rate variability and myocardial contractility during head-up tilt in patients with vasovagal syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001 Jun;12(6):639-44.
124. Hosaka H, Takase B, Kurita A, Ohsuzu F. The mechanism of neurally mediated syncope assessed by an ambulatory radionuclide monitoring system and heart rate variability indices during head-up tilt. Kaku Igaku. 2002 Nov;39(4):501-9. Abstract
125. Sutton R., Bloomfield D. Indications, methodology and classification of results of tilt-table testing. \ Am.J. Cardiol – 1999 – Vol 84 – p. 10 Q-19Q
126. А.В. Певзнер, Е.А. Кучинская и др. Велоэргометрическая проба в дифференциальной диагностике синкопальных состояний. Новые возможности «старого метода». \ Кардиологический вестник. Том 13, №1, 2006 год, стр.- 19-23
127. Mitsuru Momose, Leisha Tundale-Hines et al. «How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation?». Basic Research in Cardiology, Vol. 96, № 6, 2001.
128. Petersen M., Williams T.R., Erickson M., Sutton R. Right ventricular pressure, dP/dt prejection interval during tilt induced vasovagal syncope. PACE 1997; 20:806-809.
129. Brignole M., Menozzi C., Corbucci G., Garberoglio B. et al. Detecting incipient vasovagal syncope: intraventricular acceleration. PACE 1997; 20:801-806.
130. Schofer J., MD, Spielmann R., MD, Schuchert A., MD, et al – Iodine – 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1988; 12:1252-8.

131. Yoshihiro Imamura, MD, Hiroshi Ando, MD, Wataru Mitsuoka, MD, et al – Iodine –
123 Metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous
activity in congestive heart failure independent of underlying cause. JACC Vol 26, No 7,
December 1995: 1594-9.
132. Mitro P, Rybárová E, Zemberová E, Tkác I. Enhanced plasma catecholamine and cAMP
response during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. Wien Klin
Wochenschr. 2005 May;117(9-10):353-8.
133. Benditt D., Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and
clinical evaluation. PACE 1997; 20: 572-584)
134. Akselrod S., Eliash S., Oz O. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral
analysis// Am J Physiol, 1985, V. 249, H 867-875.
135. Morillo C.A., Klein G. J., Jones D.L., Yee R. “Time and frequency domain analysis of
heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope”.
Am. J. Cardiol. 1994;74:1258-1262.
136. – Pomeranz B., Macaulau R.J. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart
rate spectral analysis // Am J Physiol, 1985, V. 248, 151-153
137. Reardon M. and Malik M. Changes in heart rate variability with age // PACE, 1996, v.
19, P 1863-1866
138. Craft N. and Schwartz J. B. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability in
men and women // Am J cardiol, 1997, V. 80, 302-305
139. В.М. Хаяутин, Е.В.Лукошкова. Спектральный анализ колебаний частоты
сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления. Российский
физиологический журнал, 1999, №7, 893-908
140. Boulos M., Barron S., Nicolski E. et al. «Power spectral analysis of heart rate variability
during head-up tilt test: a comparison of patients with syncope and normal subjects»
Cardiology 1996, Vol. 87, p. 28 – 32;

141. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation*. 1997;96:2509 - 2513.