

Научный журнал. Основан в 2005 году
Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Главный редактор

Н.Н. Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН

Редакционный совет:

Dr. Hans-W. Ackermann, профессор (Канада)
И.П. Ашмарин, академик РАМН (Россия)
Dr. Iorgen Backmen, профессор (Германия)
В.А. Быков, академик РАМН и РАСХН (Россия)
Витан Влахов, профессор (Болгария)
Dr. Ralf Edwards, профессор (Швеция)
В.Н. Гурин, академик НАН (Беларусь)
А.А. Кубатиев, академик РАМН (Россия)
Р. С. Кузденбаева, академик НАН (Казахстан)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Россия)
В.К. Лепяхин, член-корреспондент РАМН (Россия)
Michael Orme, профессор (Великобритания)
М.А. Пальцев, академик РАН и РАМН (Россия)
К.В. Судаков, академик РАМН (Россия)
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия)
Dr. Solemene Umberto, профессор (Италия)

Редакционно-издательская группа:

Е.В. Брайцева, Е.В. Иванова, Г.Д. Капанадзе,
Е.Л. Матвеев, Ю.С. Макляков, А.М. Малашенко,
О.И. Степанова, В.В. Хоронько, Е.Ф. Шмидт

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324,
09.06.2005 г.

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва,
Малый Казенный пер. 5, стр. 1
res.c.bmt@mail.ru
Тел.: 561-52-64, 917-32-17

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

<i>Н.Н.Каркищенко</i> Инновационные лекарства и нелетальные технологии XXI века.....	5
--	---

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ

<i>Е.Е.Алексеев, О.И.Тринитатская, И.Н.Тумасова</i> Опыт использования зопиклона при коррекции диссомнии у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в сочетании с дисбиозом	22
<i>А.В.Амелин, Ю.Д.Игнатов, С.В.Тарасова</i> Клиническая фармакология средств для лечения приступа мигрени.....	23
<i>Е.В.Афанасьева</i> Фармакотерапия тригеминальной невралгии.....	24
<i>Бангару Гириш К.Р., Н.Ю.Неласов, А.А.Кастанаян, В.П.Терентьев, Р.В.Сидоров</i> Влияние лечения АПФ ингибитором периндоприлом на состояние микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа	26
<i>Н.А.Бехтерева, В.Б.Воробьев, А.Л.Зибарев, Н.В.Карлина, М.Д.Толстова</i> Роль дипиридамола в комбинации с патогенетическими гипотензивными средствами в коррекции гемостазиологических нарушений у больных гипертонической болезнью	28
<i>А.Ю.Борозинец, В.П.Терентьев, А.В.Хрипун, Е.В.Борозинец</i> Пиразидол в лечении депрессивных расстройств у кардиологических больных	29
<i>В.А.Волчков, Ю.Д.Игнатов</i> Клиническая фармакология послеоперационного обезболивания.....	30
<i>Н.А.Воробьева, Е.М.Непорада, О.В.Турундаевская, Г.Н.Мельникова</i> Концентрат антитромбина III – новое направление в терапии ДВС-синдрома	32
<i>В.С.Грошилин, М.Ф.Черкасов</i> Результаты применения глицерина тринитрата в лечении острой анальной трещины	32
<i>Э.В.Дудникова, С.Х.Домбаян, Н.Б.Лобанова, Л.В.Мхитарьян</i> Фармакотерапия у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы	35
<i>Э.В.Дудникова, М.Х.Тумасова, Л.П.Сизякина</i> Иммунный статус при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в начале полового созревания с парасимпатической направленностью вегетативной нервной системы	37
<i>Л.И.Дятчина, П.М.Борщев, Е.А.Телеснин</i> Возможности фармакологической коррекции нарушений кишечной моторики при синдроме раздраженной кишки	38
<i>В.М.Женило, А.И.Жданов, Е.А.Чернозубова, В.Г.Ващенко, В.К.Кострюков</i> Адекватность анестезии, критерии и пути коррекции нарушений гомеостаза при торакальных хирургических вмешательствах	40
<i>В.М.Женило, И.В.Михно</i> Влияние дексаметазона на динамику общих неспецифических адаптационных реакций при оперативном родоразрешении женщин с гестозом.....	41
<i>Н.Ю.Клименко, Н.В.Дроботя</i> Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных туберкулезом различной локализации.....	43
<i>Е.Ю.Леонова, М.Н.Дмитриев</i> Влияние вегетативных нарушений на развитие нежелательных явлений в динамике тимолептической терапии у пациентов с депрессивным эпизодом на фоне органической недостаточности головного мозга	46
<i>М.К.Лукьянчиков, В.П.Терентьев, А.Д.Багмет, Э.В.Курбатова</i> Фармакотерапевтическая коррекция метаболической устойчивости эндотелиоцитов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом	48
<i>О.А.Манешина, М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, А.С.Духанин</i> Состояние клеточной β-адренорецепции при артериальной гипертензии и ее модификация на фоне лечения различными формами β-адреноблокатора метопролола	50
<i>И.В.Михно</i> Влияние рексода на активность супероксиддисмутазы в периоперационном периоде у женщин с гестозом тяжелой степени	52
<i>И.В.Михно</i> Коррекция активности моноцитарно-макрофагальной системы при кесаревом сечении у женщин с гестозом	53
<i>И.В.Михно, В.М.Женило</i> Влияние даларгина на гемодинамику при оперативном родоразрешении женщин с гестозом.....	55
<i>И.В.Михно, В.М.Женило</i> Влияние дексаметазона и пентоксифиллина на баланс дифференцировки Т-хелперов у женщин с тяжелым гестозом при оперативном родоразрешении.....	57

<i>М.Н.Моргунов</i> Влияние тиазидоподобного диуретика – индапамида на функцию эндотелия и параметры регуляции мозгового кровотока у больных артериальной гипертензией, осложненной цереброваскулярной патологией.....	59
<i>Мутьен Пиллай Е., Н.Ю.Неласов, А.А.Кастанаян</i> Влияние периндоприла на морфофункциональное состояние левого желудочка и церебральную реактивность у больных с артериальной гипертензией и кальцинозом аортального клапана.....	61
<i>А.М.Сарычев, М.Г.Лукашевич, А.В.Сарычева, Е.В.Чигаева, Е.В.Дорофеева</i> Оценка эффективности неспецифической противовирусной терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей	63
<i>Н.Б.Сидоренкова, А.В.Манукян, А.В.Лаврентьев</i> Изменение циркадианного и ультрадианного ритмов артериального давления при артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием верапамила SR	65
<i>М.Е.Стаценко, С.В.Беленкова, О.Е.Спорова, Н.Н.Шилина</i> Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде.....	67
<i>М.Е.Стаценко, М.М.Землянская, Н.А.Корнеева</i> Влияние комбинированной терапии инхибейсом и амлодипином на суточный профиль артериального давления и функциональное состояние почек у больных с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом	70
<i>О.Г.Суковач, Т.Г.Дергоусова</i> Фармакологическая коррекция воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом и атеросклерозом	73
<i>С.В.Туманян, Д.В.Сидько</i> Современные аспекты коррекции метаболических нарушений при диабетической гипергликемической кетоацидотической коме	76
<i>С.В.Туманян, О.Ю.Симочкина</i> Метаболическая коррекция в интенсивной терапии больных с инфарктом миокарда, осложненного истинным кардиогенным шоком.....	78
<i>И.А.Тыщенко, Н.Н.Шилина, М.Е.Стаценко</i> Влияние негрустина на психосоматические расстройства, вариабельность ритма сердца и качество жизни у больных пожилого возраста в раннем постинфарктном периоде	80
<i>А.И.Чесникова, В.П.Терентьев, И.Н.Кошенская</i> Влияние пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с хроническим легочным сердцем	82
<i>В.Н.Чернов, В.В.Скорляков</i> Коррекция кислотопродукции при язвенной болезни по данным суточного мониторинга экскреции уропепсиногена.....	86
<i>В.Н.Чернов, Т.Е.Шарковская</i> Применение отечественного препарата “Деринаг” в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей	87
<i>В.Н.Чернышов, А.А.Сависько, Е.Д.Теплякова, Е.В.Носова</i> «Арифон ретард» в лечении первичной артериальной гипертензии у детей	89
<i>А.Н.Чомский, Г.Э.Мазо, М.В.Иванов</i> Влияние нейроэндокринной дисфункции на характер остаточной психопатологической симптоматики при использовании атипичных антипсихотиков у больных шизофренией	90
<i>Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко</i> Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза	92
<i>Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко</i> Опыт использования ритуксимаба в условиях гематологического отделения РостГМУ	93
<i>Н.В.Шкрябова, В.В.Роценкин, Т.В.Шелехова, Е.В.Лучинина, Е.Н.Теплова</i> Мониторинг эффективности и безопасности терапии антитрениновыми препаратами диффузного остеопороза у пациентов с множественной миеломой	94
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА	
<i>Д.А.Батчаев, В.Н.Чернов</i> Применение лавасепта в профилактике послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии	96
<i>И.А.Волчегорский, Н.В.Местер</i> Влияние производных 3-оксипиридина на проявления депрессии и когнитивные функции у больных сахарным диабетом.....	98
<i>С.В.Воробьев, Д.А.Кириченко, Т.Б.Синянян</i> Влияние бенфотиамина на клинические проявления автономной нейропатии и показатели ЭКГ и УЗИ при сахарном диабете 2 типа в комплексной патогенетической терапии нейропатии	100
<i>В.В.Карпов, М.Г.Лукашевич, Л.А.Сафроненко, А.А.Ковальченко</i> Применение флутиказона пропионата в профилактике рецидивов стенозирующего ларинготрахеита.....	101

<i>И.И.Кательницкий, Н.Г.Сапронова, Ю.В.Хоронько</i> Лечение портальной гипертензии	102
<i>И.В.Михно</i> Стресс-лимитирующее влияние даларгина при оперативном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом.....	104
<i>Е.И.Поляк, В.К.Татьянченко, А.Ш.Гаербек</i> Применение антиоксидантных препаратов в комплексном лечении хронического геморроя при гепатозе	105
<i>С.Г.Поповская, В.Н.Чернов</i> Применение лавасепта у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей	106
<i>Т.В.Сибикова, А.А.Эльгаров</i> Вторичная профилактика артериальной гипертонии у женщин перименопаузального периода.....	108
<i>В.Д.Слепушкин</i> Рациональная фармакотерапия в анестезиологии и интенсивной терапии.....	110
<i>Б.А.Фёдоров, К.М.Резников, О.Ю.Ширяев</i> Преодоление фармакорезистентности при шизофрении	111
<i>Е.В.Чигаева</i> Оценка эффективности имудона® при острых респираторных заболеваниях в группе часто болеющих детей с атопией	113
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
<i>Ж.И.Асанова, А.А.Эльгаров</i> Фармакотерапия артериальной гипертонии и сахарного диабета у водителей автотранспорта и ее влияние на профессиональную надежность	115
<i>С.В.Бабак, А.Т.Бурбелло, О.В.Калинина</i> Особенности фармакокинетики дигоксина у больных хронической сердечной недостаточностью и синдромом раздраженной кишки	116
<i>Д.В.Байдак, Д.А.Сычев, В.Л.Загорская, И.В.Игнатьев, Р.Е.Казаков, В.Н.Каркищенко, В.Г.Кулес</i> Фармакогенетическое тестирование как реальная возможность повышения безопасности при применении не прямых антикоагулянтов	117
<i>В.А.Батулин, Н.В.Яковлева</i> Особенности антигипертензионного действия ингибиторов АПФ у русских и армян при артериальной гипертонии	119
<i>Е.В.Брайцева, А.В.Астахова</i> Влияние лекарственных средств на психоэмоциональный статус	120
<i>Ю.В.Горшкова, А.В.Трезубов, И.В.Сарвилина</i> «Регистрация побочных реакций на лекарственные препараты» – информационный продукт для клинической фармакологии	121
<i>М.Н.Дмитриев</i> Методологические проблемы современной психофармакотерапии психозов	123
<i>В.А.Злобин, В.А.Павлов, И.К.Касаткин, П.Е.Кузнецов</i> Анализ наркотических анальгетиков ВЭЖХ с применением косвенного спектрофотометрического детектирования	124
<i>О.И.Елисеева, Д.В.Зимаков</i> Качественные исследования фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов	124
<i>З.Ш.Керефова, И.И.Жилова, А.А.Эльгаров</i> Особенности фармакотерапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии у водителей автотранспорта	126
<i>О.А.Манешина, М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, И.К.Гоголевская, С.Б.Ерофеева</i> Влияние полиморфизма гена $\beta 1$ -адренорецептора Arg389Gly на снижение ЧСС у пациентов с ХСН на фоне лечения метопрололом CR/XL	128
<i>Ю.Н.Чернов, Г.А.Батищева, А.С.Калужная</i> Безопасность назначения гипотензивных средств у лиц операторских профессий.....	130
<i>Ю.Н.Чернов, Г.А.Батищева, Е.В.Тонких</i> Влияние комбинированной терапии артериальной гипертонии и дислипидемии на профессионально важные качества лиц операторских профессий	132
<i>А.И.Шеньшин, А.А.Жиров, Г.В.Назаров, В.А.Злобин</i> Влияние сверхнизких концентраций феназепама на структуру воды	134
<i>Е.Ф.Шин</i> О комплексной оценке эффективности и безопасности левотироксина у пациентов с манифестным гипотиреозом	134
<i>Е.В.Шмелева, Л.Е.Зиганшина, И.Г.Салихов</i> Влияние длительного приема гормональных контрацептивов на появление волчаночного антикоагулянта	136
<i>Р.М.Эльгарова, А.А.Эльгаров</i> Влияние фармакотерапии артериальной гипертонии и язвенной болезни на работоспособность водителей автотранспорта	137



ОБЗОРЫ

Инновационные лекарства и нелетальные технологии XXI века

Н.Н. Каркищенко

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Прогресс в создании инновационных лекарств и их скрининг будет развиваться через оценку их влияния на серпантинные G-белки. На основе полиморфизма лиганд-рецепторной системы GPCR и расшифровки CURL (compartment of uncooping of receptors and ligands) автором предложена концепция унитропизма. Нелетальные технологии и любые нелетальные факторы, предназначенные для воздействия на человека, должны оцениваться, валидироваться и экспертироваться исключительно по требованиям, разрабатываемым для новых лекарств, ксенобиотиков и медицинской техники.

Ключевые слова: унитропизм, фармакопротеомика, фармакогеномика, защита от нелетальных воздействий.

Фармакология XXI века имеет существенные отличия от фармакологии двадцатилетней давности, так как использует другие научные дисциплины и технологии в своих поисках новых фармацевтических компонентов. Особенно это касается области развития производства и доставки лекарств, научных и технологических преимуществ в области биотехнологии и генной инженерии, геномики, протеомики, робототехники, информационных технологий и нанотехнологий, дающих возможность использовать химию и высокие технологии, которые становятся движущей силой в фармацевтических исследованиях, развитии технологий нелетальных воздействий и защиты от них.

Этапы создания инновационных лекарств

Жизнь подсказывает потребности в *инновационных препаратах*, например, когда речь идет о борьбе со смертельными болезнями, в случае, если существующие средства уже бессильны или в ситуациях, связанных с обеспечением безопасности лиц в зоне угрозы или осуществления террористического акта. Новые, аксиоматично более безопасные препараты, могут улучшить качество и защиту жизни людей. Путь от фундаментальной разработки до лекарства, вплоть до выхода его в медицинскую практику складывается из шести основных этапов.

Первый этап – *замысел*, длительность этого этапа подсчитать невозможно.

Второй этап – *лабораторное изучение концепции* лекарства, предусматривающее идентификацию, выделение или синтез потенциального вещества, на это уходит от 3-х до 5-ти лет.

Третий этап – *доклинические исследования* нескольких сотен или тысяч веществ, выделение лидирующего компонента с последующим определением его эффектов и тестированием в лаборатории *in vitro* и *in vivo*, в соответствии со стандартами GLP.

Четвертый, наиболее ответственный этап – *клинические исследования*, включающие три

фазы. *Первая фаза* первого испытания на людях, в которой участвуют от 10 до 100 здоровых и крайне редко больных людей, направлена на определение фармакокинетики и фармакодинамики нового препарата, а также на выявление побочных эффектов, возникающих при увеличении дозировки препарата. *Вторая фаза* клинических испытаний, проходящая при участии 100-300 пациентов, существует для того, чтобы получить данные с плацебо или активным препаратом сравнения об эффективности препарата по конкретным показаниям у небольшого количества больных и определить наличие краткосрочных побочных эффектов. *Третья фаза* терапевтических испытаний, в которой задействовано 1000-3000 пациентов, направлена на то, чтобы получить дополнительные данные об эффективности и безопасности препарата, необходимые для оценки преимуществ и риска, связанных с его приемом. Регистрируются НПР с частотой > 1%. Все три фазы выполняются по стандартам GCP.

NB! По статистике, только три из десяти препаратов окупают расходы на их клиническую оценку. Около 1% препаратов допускают до клинического тестирования и лишь только одной молекуле из тысяч суждено обрести форму нового препарата и стать открытием.

Создав новый препарат и получив патент, то есть юридически оформленные права, защищающие новую разработку на определенный срок от создания копий и воспроизводства данного препарата, разработчик имеет относительный «иммунитет» и приоритет на уникальность препарата на данный момент времени.

Пятый и шестой этапы – *государственная экспертиза и регистрация лекарственного средства, производство и рынок*. Регистрация нового препарата приближает его к пациенту. В Европе документация, необходимая для подачи заявки на регистрацию препарата, состоит из 4100 папок, содержащих иногда до 1850000 страниц. Если их сложить стопкой, то получится колонна высотой 230 метров, а если разложить папки одна за другой, то их протяженность составит 550 метров. А

вслед за этим необходима отработка промышленной технологии, выпуск по требованиям GMP, лицензирование, проведение на рынок. В этом случае действуют стандарты GPP и GDP. На всех этапах есть свои «подводные камни». Но этим контролем за лекарственными средствами не завершается. Проводятся постмаркетинговые наблюдения, называемые четвертой фазой. Все это в полной мере должно относиться к поиску, изучению, оценке безопасности и использованию средств нелетального воздействия на людей и в целом к нелетальным технологиям.

Грани нелетальных технологий и оружия

Исторически сложилось, что создание оружия и его постоянное совершенствование требует привлечение новых технологических подходов. Явления глобализации экономики с одной стороны и постоянно нарастающие локальные военные конфликты и террористические акции – с другой, повлекли за собой необходимость использования средств нейтрализации террористов, применения технологических санкций в отношении этнических, религиозных групп или государств, намеривающихся использовать оружие массового уничтожения. Это породило новые подходы к поиску средств неразрушающего или нелетального воздействия, в основу которых легли, так называемые, «нелетальные технологии», «нелетальные воздействия» или нелетальные виды оружия (НЛВО).

Термин «нелетальный» не является вполне корректным. Более подходящим термином для описания вооружения был бы «менее летальный». Конечно, оружие не может быть на 100% нелетальным. Но, понятие «нелетальный» имеет полезную характерную функцию, а критерии, лежащие в основе данного определения, устанавли-

вают параметры, которые можно назвать нелетальным оружием. Нелетальное оружие разработано для выведения из строя людей или оборудования, с минимальным побочным эффектом для зданий и оборудования; оно не должно дискриминировать и заставлять страдать людей; эффект от его применения должен быть временным и обратимым, оно должно давать альтернативу или быть предверием применения летального оружия.

NB! Разработка нелетального оружия должна сопровождаться созданием необходимых средств защиты, лекарств и антидотов для специальных контингентов, спасателей и невольных заложников террористов.

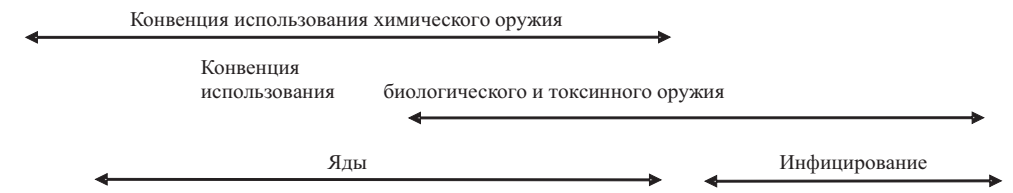
Многие эксперты полагают, что нелетальное оружие играет «легитимную» роль как для гражданского, так и для военного применения. Однако, существует несогласие как в оперативной эффективности применения нелетального оружия, так и в угрозе применения данного оружия с точки зрения военных конвенций и международных законов. Как обычно, баланс, может быть, достигнут там, где преимущества от развития и применения нелетального оружия перевешивает его вред. Применение нелетального оружия спорно в случаях подавления агрессивных гражданских выступлений и контроля за населением, что иногда называют «технологиями политического контроля».

К *нелетальным технологиям* относятся: кинетическая энергия (ударные снаряды, водяные пушки); барьеры и опутывающие сети (сети, цепи, штыри); электрическая энергия (оглушающее оружие); акустическая энергия (акустическо-оптические, акустические и вихревые генераторы); направленная энергия (микроволны высокой энергии, миллиметровые волны, лазеры низкой и высокой энергии); химическая энергия (кальмативы, инкапаситанты, раздражающие химические

Таблица 1.

Спектр химико-биологического оружия [28]

Классические образцы химического оружия	Промышленные фармацевтические вещества	Биорегуляторы, Пептиды	Токсины	Генетически модифицированные агенты	Традиционные агенты
Цианиды Фосген Горючий газ Нервно-паралитический газ	Аэрозоли Кальмативы Инкапаситанты	Субстанция Р Нейрокинин А	Сакситоксин Рицин Токсины ботулиноуса	Модифицированные/хвостатые (tailored) бактерии и вирусы	Бактерии Вирусы (оспа) Риккетсии Сибирская язва Чума Туляремия



8средства, малодоранты, антитракционные материалы, обскуранты, пены, химические средства против средств передвижения и других материальных средств, дефолианты, гербициды).

Токсические химические или биохимические агенты, воздействующие на нейрорецепторы центральной нервной системы, вызывающие седативный эффект, дезориентацию, галлюцинации, изменения настроения, бессознательное состояние и смерть применяются в виде аэрозолей (различные RCAs, т.е. агенты контроля за беспорядком – Riot Control Agents). Бактерии, разрушающие различные материалы (например, пластик, металл и др.), а также фунгициды для уничтожения наркосодержащих культур (опиума или коки), *оцениваются* как и химические средства, *неправомерными для применения* в отношении людей агентами. Wheelis назвал эти субстанции потенциальным биохимическим оружием [28]. Большинство исследований в области нелетального оружия не имели глубокой научной основы, зачастую отражая сами себя, хотя и являясь объективными и контролируруемыми. Часто бывает трудно экстраполировать точно, какие тесты были использованы для оценки нелетальной технологии, а какие, квалифицированно говоря, для измерения найденного эффекта в виде оружейных воздействий.

Terra incognita – между лекарством и нелетальным воздействием

Многие продукты, являющиеся результатом биотехнологической революции, влияют на процессы жизнедеятельности различных уровней через химические компоненты. Все химические составляющие, которые имеют токсические свойства, попадают под конвенцию использования химического оружия (табл.1). Проблема неконтролируемого использования химических средств XXI века группами, имеющими террористическую мотивацию, заключается в том, что новые токсические биохимические компоненты высокоэффективны при применении на уровне низких доз и могут развиваться и использоваться как химическое оружие.

В существующем прогрессе знаний о функционировании геномов продвигается понимание фундаментальных процессов жизни на молекулярном уровне. Ясно, что все эти исследования позволяют лучше понять зарождение болезней на генетическом уровне в соответствии с трактовкой, лечением этих болезней или созданием средств защиты от нелетальных воздействий. Однако, применение во время кризиса в московском театре «нокаутующего газа» (по американской версии “knock-out gas”, а по нашей – один из аналогов 3-метилфентанила) является сильным напоминанием того, что лекарства с совершенно легитимным медицинским применением могут быть использованы для различных целей, как в данном случае аналоги фентанила. Использование его находилось под наблюдением руководящих лиц,

однако наличие НЛВО внутри террористических групп привносит возможность несанкционированного использования средств с непредсказуемыми последствиями.

Биомедицина вместе с науками о жизни влияет на разработку как лекарств, так и средств нелетальных воздействий. В настоящее время, наибольший потенциал имеют разработки для пульмонологии, т.е. ингаляционных средств для проникновения вглубь легких. Чтобы лекарства были эффективны, необходимо создавать частицы лекарств или капель в интервале 1–5 микрон. Это точно соответствует размеру, которого пытались достичь при создании агентов боевых химических и биологических веществ, что делает еще более ясным *двойной аспект* использования новых открытий в этой области. Потенциал несанкционированного использования связан с применением наночастиц, которые могли быть использованы для повышения восприимчивости легочной ткани или мозга к агентам нелетальных воздействий или быть непосредственной специфической целевой мишенью в теле человека для блокировки защитных механизмов.

Подобно аспекту контроля нелетального использования биологических агентов, научно-техническое развитие движется вперед в таких областях как фармакология, неврология, иммунология. Разрыв между технологиями, с помощью которых должен осуществляться мониторинг, контроллинг и реальный контроль, создает исключительную актуальность проблеме поиска новых моделей оценки нелетальных воздействий, в особенности в целях их разграничений с нелетальным и реальным биологическим и химическим оружием. Это же является крайне актуальным и при создании инновационных лекарств.

NB! Пока факторы нелетального воздействия не будут созданы и валидированы также как лекарственные препараты и средства медицинского назначения, прогресс в этом направлении будет активно смещаться в сторону средств летального поражения. Это логика, вытекающая из анализа истории вооружений, в которой нет альтернатив.

Можно с полной ответственностью заявить, что разработки НЛВО идут опережающими темпами и *в значительном отрыве* от исследования последствий использования нелетальных технологий. Воздействие нелетальных технологий и продуктов их использования на человека изучено крайне мало. Необходимы специальные методы оценки и средства измерения, а также адекватные животные и альтернативные модели.

Через унитропность рецепторов к спектру эффектов

Представления о рецепторных механизмах регуляции жизнедеятельности организма и влиянии на них лекарств, ксенобиотиков, разнообразных биологически активных веществ и нелетальных воздействий претерпевают в начале XXI века

огромную трансформацию. Открытия все новых и новых рецепторов подобны перенасыщенному раствору, неизменно переходящему в стадию рекристаллизации. Анализ существующих представлений о фармако- и токсикодинамике веществ, механизмах их действия логично аппроксимируется в синтез и консолидацию новых представлений фармакогеномики [26].

NB! Фармакогеномика – это развитие постгеномных технологий в фармакологии, изучение распространенности генетического межвидового и внутривидового полиморфизма, генотипирования ферментов метаболизма лекарств и иных процессов, объясняющих индивидуальные различия эффектов лекарственного лечения.

Различия фармакогенетики от фармакогеномики заключается в том, что первая изучает общие особенности генетической детерминированности действия лекарств, а вторая – их эффекты у индивидуумов.

Будущее фармакогеномики заключается в использовании в клинической практике молекулярных методов, ориентированных на индивидуальный подбор лекарственного препарата и его дозы для пациента. Преимуществом фармагеномного подхода к выбору лекарственной терапии является *однократность определения генотипа* пациента. Генотип не изменяется в течение всей жизни, если не считать редких соматических мутаций. Методы генотипирования совершенствуются столь быстро, что скоро будет возможным тестирование тысячи нуклеотидных замен в одном анализе. Тестирование на введение лекарственного вещества, например, по 20000 одонуклеотидных полиморфизмов в 5000 генах, возможно уже в недалеком будущем. Генотипирование возможно интерпретировать в соответствии с диагнозом и корректно использовать для выбора как фармакотерапии так и защиты от нелетальных воздействий.

На каждом этапе развития науки возникают новые и совершенно «неожиданные» концепции и взгляды, которые при более внимательном рассмотрении выглядят как хорошо забытые старые. Теория *биохимических трансформаций* Нидхэма приводит к выводу о существовании «общего химического плана», свойственного всем организмам и о возможности преобразовать одну биохимическую систему в другую с помощью определенных пространственно-временных трансформаций. Исследования большого и широкого семейства генов в царстве грибов, растений и животных, привело к открытию серпантинных белков [23].

NB! Внешняя часть каждого витка серпантина является антенной для молекулярных сигналов, входящих в клетку, а внутренние части – триггером на отклик клетки на эти сигналы, начиная с активации сигнального процессора, называемого G-протеин (G-protein). Сами серпантины таким образом известны как G-протеин, связанный с рецепторами (G-protein coupled receptor или GPCR).

Все GPCR рецепторы обладают сходной структурой. Каждый из них представляет собой интегральный белок, который имеет наружную или внеклеточную, внутреннюю или внутриклеточную части и семь трансмембранных доменов. Гены, кодирующие эти белки, состоят из двух экзонов и одного интрона, разделяющего кодирующую последовательность на участке, соответствующем второй внутриклеточной петле белка. Было установлено, что при экспрессии генов GPCR рецепторов имеет место альтернативный сплайсинг, благодаря чему образуется несколько транскриптов этих генов.

Это привело к делению общей структуры на 7 трансмембранных сегментов, с минимальной последовательностью подобия среди наиболее удаленных GPCR. В то же время, семейство белков GPCR в геноме человека более чем представительно (около 900 членов), а рецепторы и лиганды играют роль в большинстве аспектов физиологии, фармакологии и имеют отношение к большому числу заболеваний (в ряду примерно 200 GPCR) через изучение его роли в геноме, лиганде, рецепторе. Примерно 1700 GPCR и несвязанных мембранных протеинов в качестве контроля разделены на 34 кластера. Этот подход позволил идентифицировать в системе GPCR рецепторы для аминов, пиримидинов, пуринов, пептидов, VIP, секретин, цАМФ, мелатонина, серотонина, родопсина, ГАМК, глюкозы и т.д. Для нас наиболее интересна идентификация рецепторов для пиримидинов, на чем мы остановимся далее.

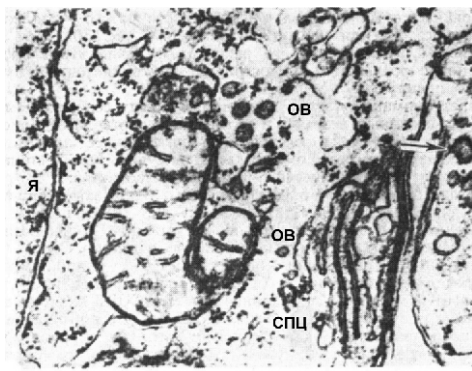


Рис.1. Появление многочисленных окаймленных везикул (ОВ) в цитоплазме нейрона и субповерхностных цистерн (СПЦ) у плазмолеммы. В правой части рисунка – формирование крупной окаймленной везикулы (стрелка). Ув. 65000.

Бурное развитие исследований трансмембранных белков GPCR, мембранных белков и ионных каналов, поринов, транспортеров и т.д., заставило оглянуться и вспомнить представления о явлениях унитаризма лекарств и ксенобиотиков. В середине восьмидесятых годов с помощью электронно-микроскопических исследований нам уда-

лось подтвердить наличие *единых механизмов действия* психотропных средств на уровне лиганд-рецепторов. Эти работы [24, 25] легли в общую концепцию унитропизма и стали основой создания новых лекарств, онко- и иммуноксигнов. Название унитропизма происходит от *uni* –

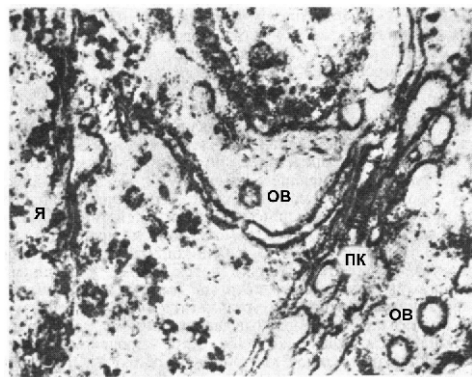


Рис.2. Появление большого числа окаймленных везикул (ОВ) в зоне пластинчатого комплекса (ПК). Ув. 68000.

единый, *tropos* – направление, средство.

Клеточная мембрана нейронов служит материалом для окаймленных везикул (рис.1), поэтому в условиях массового образования их при действии психотропных препаратов, как нами было показано, создается своего рода дефицит поверхности клетки или «минус-мембрана».

Другой причиной возникновения «минус-мембран» является формирование в цитоплазме

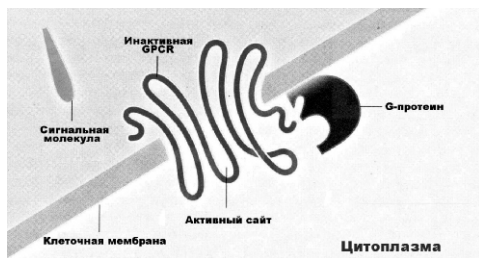


Рис.3. GPCR, семь раз пересекает клеточную мембрану, что является типичным результатом блокировки сообщения в клетку пока сигнальная молекула (гормон, нейромедиатор и т.д.) не обволакивает область, называемую активной зоной (сайтом).

нервных клеток и их отростках миелиноподобных структур, на построение которых также расходуются материал плазмолеммы и мембран различных органелл клетки (рис.2). Хотя этот дефицит частично восполняется благодаря существованию своеобразного конвейера и рециклированию интернализированных мембран, тем не менее требуются какие-то дополнительные механизмы, ком-

пенсирующие их убыль.

По нашему мнению, образование пакетов гладких мембран в цитоплазме, последующая дислокация их к поверхности клетки и дальнейшее встраивание молекул фосфолипидов в плазмолемму и составляют основу восстановительного процесса, осуществляемого с помощью субповерхностных цистерн.

В опытах с двойной меткой в клетках частицами золота неодинакового размера при инкубации срезов сначала с антителами против лиганда (гликопротеид с терминальной галактозой), а затем с антителами против соответствующего рецептора оказалось возможным идентифицировать везикулярно-тубулярную систему, получившую название CURL (от англ. compartment of uncoopering of receptor and ligands, т.е место разделения рецептора и лиганда). По-видимому, именно там происходят диссоциация рецептора и лиганда, а также их перераспределение, в результате чего лиганды сосредотачиваются в везикулярной части CURL, а



Рис.4. Лиганд-рецепторное «обволакивание» является причиной активации молекулы, называемой G-протеином, которая переключает серию внутримолекулярных взаимодействий. Кульминацией же является изменение поведения клетки.

рецепторы – в тубулярном отделе.

Когда в середине 90-х годов XX века были установлены уникальные свойства серпантинных белков клеточных мембран, оказалось что, наряду со специфическими рецепторами, с ними взаимодействует огромное количество лекарств, по меньшей мере, более половины из известных сейчас (рис.3).

Новые взгляды на функционирование GPCR предполагают появление новых подходов к лечению болезней. Трансмембранные белки представляют собой одну из самых больших групп белков, выполняющих сигнальную, транспортную, защитную, рецепторную, метаболическую и структурную функции (рис.4).

Похожесть рецепторов, находящихся на поверхности клетки, дала концепцию новых целей для разработки инновационных лекарств для лечения самых различных заболеваний. На молекулярном уровне эти лекарства воздействуют

на один серпантинный белок, который семь раз проходит через мембрану, клетки (рис.5).

Современные исследования подтверждают, что маленькие молекулы, вовлеченные в эти



Рис.5. GPCR, семь раз пересекает клеточную мембрану, что является типичным результатом блокировки сообщения в клетку пока сигнальная молекула (гормон, нейромедиатор и т.д.) не обволакивает область, называемую активной зоной (сайтом).

дополнительные области сайтов, могли бы быть управляемыми для активации или перевода в спокойное состояние GPCR.

Эффекты GPCR и проведение сигнала

Несмотря на полиморфность структуры GPCR унитарностью к ним обладает великое множество «узкоспециализированных» существующих и, надо думать, будущих лекарств. Через GPCR действуют различные лекарства, которые понижают давление, снижают выделение кислоты в желудке, бронходилататоры, антидепрессанты и многие другие, воздействующие на эти рецепторы средства. В качестве примера можно наугад выбрать препараты: Albuterol, Cetirizine, Famotidine, Fentanyl, Fexofenadine, Methyluracil, Metoprolol, Montelukast, Olanzapine, Oxycodone, Parokcetin, Pomethazine, Pseudoephedrine, Ranitidine, Salmeterol, Sumatriptan, Tamsulosin, Uteplex, применяемые соответственно как бронхолитики, антиспастики, противовоспалительные, нейролептоаналгетики, противоаллергические, регенераторные, антигипертензивные, противовоспалительные, антипсихотические, обезболивающие, антидепрессивные, антигистаминные, кровеостанавливающие, противовоспалительные, антиастматические, антимигренозные, противоопухолевые, антиульцерогенные средства. Следует подчер-

кнуть, что каждый из названных здесь препаратов обладает и другими свойствами, например, производные пиримидинов утеплекс и метилурацил, наряду с репаративными свойствами обладают психотропными эффектами [24]. Вне зависимости от химической структуры и фармакологических эффектов все они действуют через систему GPCR [23].

Многосторонность системы GPCR значительно превосходит любой другой класс поверхностно-клеточных рецепторов. Природные молекулы, на которые есть отклик GPCR, имеют размер от нейротрансмиттеров, которые только в несколько раз больше атома углерода, до протенов, которые в 75 раз больше него. GPCR участвует во всех функциях организма, которые поддерживают жизнь, от биения сердца и пищеварения до дыхания и активности мозга.

Наиболее хорошо изученными рецепторами системы GPCR оказались аденозиновые рецепторы A1 и A2. Первоначально их классифицировали на основе воздействия на аденилатциклазу. Рецептор A1 является ее ингибитором, а рецепторы A2 – стимуляторами. В действительности, рецепторы A1 и A2 взаимодействуют с различными G-белками: рецептор A1 – с $G_{i/o}$ -белком, а рецептор A2 – с G_s -белком. Рецептор A3 также взаимодействует с $G_{i/o}$ -белком. Кроме того, имеются данные, что все аденозиновые рецепторы могут взаимодействовать и с другими G-белками.

После активации G-белков активируются определенные ферменты и ионные каналы. С участием рецептора A1 осуществляется ингибирование аденилат циклазы, активация некоторых типов калиевых каналов, инактивация N-, P- и Q-типов кальциевых каналов, активация фосфолипазы $C\beta$ и т.п. Сходным образом действует и рецептор A3. Рецепторы A2A и A2B стимулируют образование цАМФ, но другая их активность, в частности мобилизация внутриклеточного кальция, также была описана. Воздействие рецептора A2A на нейтрофильные лейкоциты отчасти обусловлено цАМФ, но цАМФ-независимые эффекты, связанные с активностью рецепторов A2A также можно предположить.

Агонисты и антагонисты GPCR

Лекарства, воздействующие на GPCR, работают либо как классические агонисты, т.е. воздействуют на область «антенны» в рецепторе (также известную как активная область) и имитируют эффект природного нейротрансмиттера, гормона или другой молекулы, которая обычно посылает сигналы через GPCR, либо как антагонисты т.е. служат помехой способности самого организма воздействовать на антенну (рис.6). За последние 15 лет технологическая революция предоставила исследователям с новым мышлением возможность увидеть GPCR в работе. Последовательно появились другие способы манипулирования активностью GPCR и они положили начало разра-

ботке новых лекарств. Несмотря на богатство медицинских средств, ожидается много открытий и интересных вещей впереди. Исследование при-

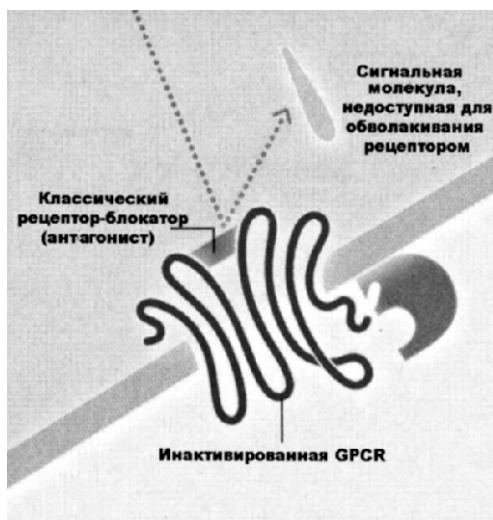


Рис.6. Если молекулы действуют вне клетки, активная зона может также влиять на активность GPCR. Препараты, которые действуют на GPCR обычно воздействуют на активную зону и или имитируют действие природной сигнальной молекулы (см. рис. 5), или препятствуют природным сигналам вследствие блока рецептора, и, таким образом, их воздействию на клетку.

нципиально новых фармацевтических средств находится на ранних стадиях, но некоторые агенты, включая средства лечения опухолей и ВИЧ-инфекций, уже в настоящее время развиваются через испытания на человеке.

За длительное время исследований было выявлено много химических соединений, которые являются агонистами и антагонистами GPCR системы. Для аденозинового рецептора A1 у человека, крысы и мыши в качестве основного синтетического агониста выступает N6-циклопентиладенозин (CPA) и его производные, а в качестве антагониста 1,3-дипририл-8-циклопентилксантин (DPCPX) [11, 12, 13].

Другой интересный класс соединений, взаимодействующий с рецептором A1, представляет собой так называемые аллостерические энхансеры (рис.7). Вещества этого класса повышают способность агонистов связываться с рецепторами и усиливают эффект от их действия. К числу этих соединений относится (2-амино-4,5-диметил-3-тиенил)-[3-(трифлуорометил)-фенил]-метанол (PD81723) и его производные [5, 8, 10].

В качестве селективного агониста рецептора A2 долгое время рассматривалось вещество 5'-N-этилкарбоксамидаденозин (NECA), но за последнее время было получено производное этого вещества, обладающее большей селективностью

– 2-[p-(2-карбонил-этил)-фенилэтиламино]-5'-N-этилкарбоксамидаденозин (CGS21680). Однако у человека это вещество действует на рецептор A2 менее эффективно и менее избирательно, чем у крысы. Дополнительная проблема, связанная с CGS21680 как с инструментом для скрининга, заключается в том, что это вещество имеет свойство связываться с другими рецепторами, никак не связанными с рецепторами аденозина [2].

Недавно был получен новый агонист рецептора A2A, который более чем в 50 раз превосходит CGS21680 по эффективности – 4-{3-[6-амино-9-(5-этилкарбамоил-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-2-ил]-пропо-2-инил}-метилэфир циклогексанкарбоксимовой кислоты (ATL146e). Также рецептор A2A имеет несколько антагонистов. Среди них наиболее важные 5-амино-2-(2-фурил)-7-фенилэтил-пиразоло[4,3-е]-1,2,3-триазоло[1,5-с]пиримидин (SCH58261) и 4-(2-[7-амино-2(2-фурил)-[1,2,4]триазоло[2,3-а]{1,3,5} тразин-5-ил-амино]этил)фенол(ZM241385) [4, 14, 17].

Аденозиновый рецептор A2B обладает низким сродством к большинству агонистов, и селективность этих агонистов также незначительна. В случае антагонистов дело обстоит лучше – были обнаружены эффективные и относительно избирательные антагонисты [3].

Открытый самым последним, аденозиновый

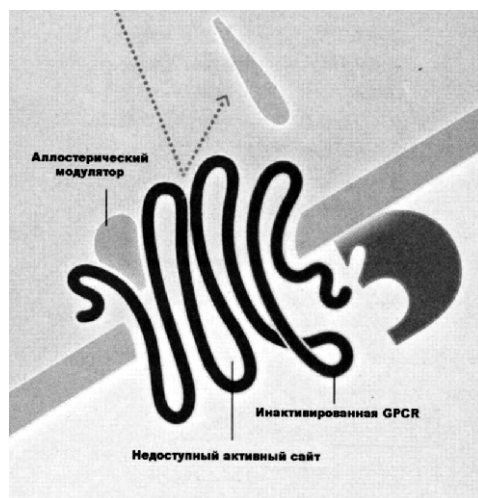


Рис.7. Аллостерические модуляторы модифицируют действие фармакологических агентов и стабилизируют согласование GPCR на пути, который увеличивает или уменьшает активность рецепторов, обеспечивая недоступность активной области для подачи сигнала молекуле.

рецептор A3 является нечувствительным к некоторым ксантинам, поэтому антагонисты этого рецептора обладают нексантиновой структурой, включая дигидропиридины, пиридины и флаванолы [5]. Производные изохинолина и хинозолина

образуют другой класс высокоспецифичных антагонистов рецептора А3 человека. VUF8504 (4-

Эффект, производимый GPCR, зависит не только от внеклеточных молекул, которые оплетают их, но также от того, сколько копий рецепторов доступно на поверхности клетки. Когда внеклеточные сигналы переплетают многие копии рецепторов, клетка получает более «громкое» сообщение и подвергается большим поведенческим изменениям, чем в случае, когда включено только несколько единичных копий рецепторов. Но возрастание количества активных рецепторов может дать больше, чем просто контролинг «объема». Оно может действительно влиять на некоторые виды G-протеинов, стимулируя их, и, таким образом, руководя активацией различных каскадов молекулярных взаимодействий внутри клетки, обеспечивая процессы *унитропности* к лигандам.

G-протеины приходят в четырех главных формах, с подтипами в каждом классе. Каждый имеет свою склонность к работе с любым заданным GPCR, и для его части GPCR может не быть равной активности сумме всех G-протеинов. Скудный запас данных рецепторов может быть, таким образом, результатом активации только наиболее чувствительного G-протеина, тогда как изобилие может руководить откликом множества G-протеинов, извлекающих различное клеточное поведение.

NB! GPCR может более не рассматриваться как простой тумблер или «+»-«-»- переключатель на гормональном или нейротрансмиссерном уровне или выключатель, когда природный сигнал уходит из оплетенной области. Он является гораздо более сложной информационно-процессорной единицей механизмов унитропизма.

Теоретически, различные варианты откликов, генерируемые GPCR, будут зависеть как от ряда лигандов, которые можно определить, так и от смеси видов G-протеинов, которые можно активировать. Как пример можно привести отклик GPCR на тиротропин-гормон гипофиза, который вырабатывается щитовидной железой. Если, например, рецептор может определить три любых сигнала и может активировать любой из них, или даже все четыре главных G-протеина, то такой рецептор выигрывает теоретическую способность запуска *сцен форм поведения*, в тот или иной момент времени. Если бы это был только двухполюсный переключатель, он имел бы только два положения для включения или выключения лишь одной формы реакции.

Разные субстанции могут раздражать рецепторы для поддержания различных биологически активных форм, каждая из которых может взаимодействовать с различными G-протеинами или комбинациями G-протеинов, переключая активность расходящихся внутриклеточных путей.

NB! Агенты, которые могут вызывать увеличение или уменьшение количества рецепторов на поверхности клетки, должны быть признаны наиболее ценными в формировании механизмов унитропизма, а принципиально новые лекарства или неле-

тальные факторы обладать преимуществами этой комплексности в воздействии на рецепторы.

Эта последняя стратегия могла бы преследовать цель поражения ВИЧ. Одна проблема, которая может возникнуть из доверия аллостерическим модуляторам и внутренним индукторам (рис.8), это то, что вирус быстро мутирует, а проблема возникает при повреждении вирусного покрытия белка из находящихся в его введенных областях на CCR5. Способность к мутации может привести к созданию покрытия белка, которое должно быть близким родственником к аллостерическим ранним CCR5. Благоприятным предлогом для предотвращения этой угрозы должна быть *блокада механизмов унитропизма* и изгнание «блудного сына» рецептора с поверхности клетки, и, таким образом, устранение точки вирусной атаки.

Подобно всем другим GPCR, CCR5 *синтезируется бесконечно* клеткой, расположенной на поверхности и затем входит внутрь для деградации или переработки, а окончательный хемотаксис обеспечивает CCR5 интернализацию (рис.9). Этот путь повышает возможность нахождения фармакологических агентов, которые не только должны ускорять перемещение CCR5 с поверхности клетки, но также вступать в качестве протектора, к которому нелетальный биологический объект или вирус не смогут адаптироваться. После всего этого возбудитель лишается возможности блокады входа в CCR5 с поверхности клетки.

Везикулярный фрагмент CURL с лигандом оказывается объектом агрессии лизосом и встроенных в них ферментов, а тубулярный участок, нагруженный рецепторами, *ампутируется от системы CURL*, и, таким образом, рецепторы, избежав протеолиза, возвращаются на поверхность клетки.

GPCR будучи за пределами контроля аллостерических модуляторов, может представить другое биологически важное поведение, известное как основная деятельность (constitutive activity). Суть его в том, что они могут активировать G-протеины, даже без вовлечения пограничных лигандов. Действительно, в других изоформах функционирование GPCR превращается из существующей формы в вид, характерный для рецепторов. Их структура, однако, должна быть такой, какую рецепторы принимают крайне редко. При нормальных условиях количество молекул, которые адаптируются, будет исчезающе мало и они будут оказывать незначительный эффект на поведение клеток, а также трудно дифференцируемы и определены. Но, если рецепторы *существенно активны*, их совместные сигналы могут оказаться весьма значительными и достаточными для запуска соответствующих процессов и реакций, как в собственной, так и в иных рецепторных системах.

GPCR-система может осуществлять свою функцию во взаимодействии с многими рецептор-

ными системами. Получен ряд доказательств, свидетельствующих о важных взаимодействиях между аденозиновыми рецепторами A1, рецепторами дофамина D1 и N-метил-D-аспартат (NMDA)

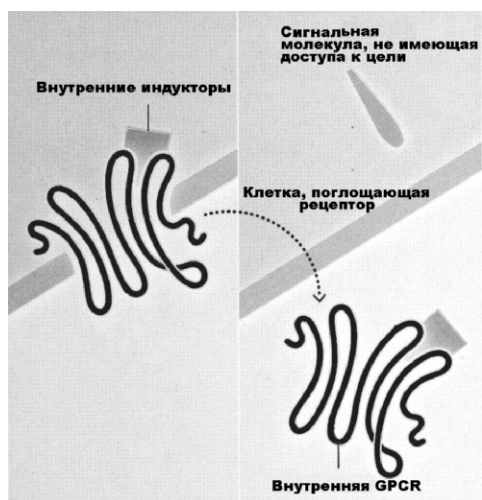


Рис. 8. Целью внутренних индукторов и инверсных агонистов является «конституционная» активизация GPCR. Такие рецепторы имеют «неправильное» поведение, как если бы они направлялись стимуляторами, даже когда их нет (вверху). Прикрепление инверсного агониста приводит к переводу сигнала в спокойное состояние (внизу).

рецепторами в мозгу. *Во-первых*, активация NMDA-рецепторов способна увеличивать высвобождение аденозина. *Во-вторых*, известно, что аденозин может снижать высвобождение глутамата путем активации пресинаптических рецепторов, и посредством этого уменьшать активность NMDA-рецепторов. Вдобавок активация аденозинового рецептора A1 уменьшает поступление NMDA путем постсинаптического действия. *В-третьих*, NMDA-рецепторы и рецепторы дофамина D1 синергитически оказывают влияние на экспрессию ранних генов в мозгу [6], а некоторые долгосрочные эффекты от активации дофаминовых рецепторов D1 могут быть блокированы NMDA-рецепторами по механизму антагонизма. Но существует и антагонистическое взаимодействие между дофаминовыми рецепторами D1 и аденозиновыми рецепторами A1. Все эти взаимодействия функционально взаимосвязаны и активация дофаминовых рецепторов D1 уменьшает высвобождение глутамата путем стимуляции активности NMDA-рецепторов. Это приводит к высвобождению аденозина, который в свою очередь взаимодействует с пресинаптическими рецепторами A1.

Аденозиновые рецепторы A2A в большом количестве содержатся в базальных ганглиях некоторых видов, включая человека. Там они особенно

сконцентрированы в ГАМК-эргических выводных нейронах. Эти нейроны также экспрессируют дофаминовые рецепторы D2. Было показано, что эти два типа рецепторов взаимодействуют между собой [21]. Было установлено, что главная роль дофамина в клетках стриатума заключается в подавлении проведения сигнала через рецепторы A2A [9].

Аденозиновые рецепторы A2B представлены во многих клетках, и было неоднократно показано, что проведение сигнала через эти рецепторы связано с проведением сигнала через другие рецепторы, воздействующие на PLC-Ca²⁺-протеинкиназы C, и эта связь осуществляется по типу конкурентирования [1]. Существует также множество других примеров взаимодействия между GPCR и рецепторами других классов. *Синергизм* /

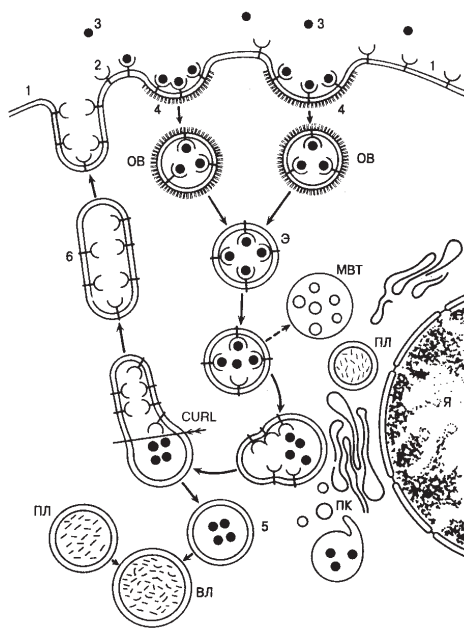


Рис. 9. Схема взаимодействия лиганда и рецептора. 1 – плазмолемма нейрона; 2 – рецептор; 3 – лиганд; 4 – окаймленное углубление; 5 – везикулярная часть системы CURL; 6 – тубулярная часть системы CURL.

Сплошная стрелка – альтернативный путь взаимодействия лиганда с участием мультивезикулярного тельца (МВТ); двойная стрелка – место разделения на везикулярную и тубулярную части в системе CURL. ОВ – окаймленные везикулы; Я – ядро; ПЛ – первичная лизосома; ВЛ – вторичная лизосома; ПК – пластинчатый комплекс; CURL – место разделения рецептора и лиганда; Э – эндосома.

антагонизм присущ GPCR не только в отношении дофаминовой системы. Он дает нам ключ к созданию инновационных лекарств и истинно нелетальных технологий.

NB! Этот, казалось бы, внутренне противоречивый, но вполне естественный входной билет в буду-

щее, выдан нам матушкой Природой. Причем, на одной его стороне написано «унитропность», а на другой – «дуальность».

Дуальность фундаментальных природных процессов хорошо отображаются в деятельности системы GPCR. Так, наряду с осуществлением жизненно важных механизмов, через GPCR могут запускаться и патологические процессы. Это особенно наглядно при таких болезнях, как вирусная инфекция или рак, которые могут преимущественно индуцировать один или несколько *рецепторов-триггеров* болезни. Так, например, через рецептор для гормона, называемого вазоактивным интестинальным пептидом (VIP) может запускаться рак поджелудочной железы. В нормальной панкреатидной клетке, которую отображает этот GPCR, активация рецептора VIP'ом приводит к делению клеток, но у человека больного раком, рецептор становится избыточным и производит это действие бесконечно, без необходимости для VIP-стимуляции (рис.10). Возникают предпосылки для мощной пролиферации клеток опухоли. Онкологи наблюдали подобные явления с разрушающей деятельностью в определенных не-GPCR рецепторах, называемых расами.

Существующие противоопухолевые средства не способны подавить клеточные механизмы инвертированного переключения конституционально активных рецепторов. *Агонисты* рецептора должны были бы «подсказать» рецепторам как поддерживать активную форму, *антагонисты* должны были бы предупредить природный сигнал из активного рецептора, однако такие агенты не действуют на рецепторы, которым не требуются внешние воздействия для развития эффекта.

NB! Требуются принципиально новые лекарства, которые воздействуют на структуру активной GPCR для поддержания её неактивной формы, пребывающей в «жаждущем режиме».

Такие агенты, называемые *инверсными агонистами*, помогут создать новую важную стратегию противораковой терапии (рис.11). Они также могут применяться при лечении ожирения. В этой области, можно предвидеть цели, включая новые типы рецепторов, например, подтипа H3 рецептора гистамина в качестве регулятора аппетита через мозговые регуляторные системы. В целом же – это путь создания инновационных фармакопротекторов, в том числе и средств защиты от нелетальных воздействий.

Фармакопротеомика – как базис новых лекарств

Выяснение роли белковых веществ и конструкций в механизмах действия и развитии многогранных эффектов лекарств изучались давно. Но лишь к XXI веку эти исследования оформились в виде биомедицинского научного направления, получившего название *фармакопротеомика*. Белок, как правило, выполняет одну узкоспециализированную функцию и лишь в отдельных случаях – несколько взаимосвязанных.

На рис. 12 показана в самом общем виде сфера неполного множества белков, с которым с различной степенью заинтересованности взаимодействуют лекарства, ксенобиотики и факторы нелетальных воздействий. Эта сфера столь обширна, что, мы уже говорили, понадобилось выделить ее в самостоятельное научное направление – фармакопротеомику.

NB! Фармакопротеомика является научным направлением исследования новых потенциальных биоминеральных лекарств, изучения интимных механизмов их действия, включая лиганд – рецепторные отношения, конструирования и оценки эффектов инновационных веществ-лекарств и специальных средств защиты.

Фармакопротеомика неразрывно связана с *фармакогеномикой*. Это продуктивно и взаимоподдерживающе развивающиеся области *инновационной фармакологии*. В качестве примера системного биомоделирования можно привести последние данные о том, как четыре аденозиновых рецептора из подмножества GPCR было клонированы и охарактеризованы у различных видов млекопитающих. Эти рецепторы получили название A1, A2A, A2B и A3 в соответствии с принципами номенклатуры рецепторов, принятой NC-IUPHAR. Согласно этих рекомендаций название рецептору дается по названию главного эндогенного агониста. Рецепторы A2A и A2B взаимодей-



Рис. 10. Генетически модифицированные агенты нелетальных воздействий, как и раковые клетки, являются инверсными агонистами и зачастую имеют большое число конституционально активных рецепторов, которые теоретически могли бы привести к бесконтрольному делению клеток.

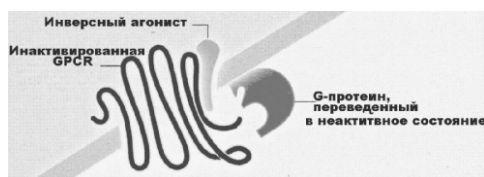


Рис. 11. Позитивным моментом является то, что инверсные агонисты могли бы потенциально стать новой стратегией создания средств для лечения рака и антагонистами (антидотами) нелетальных воздействий биологического происхождения.

являют главным образом с Gs-белком, а рецепторы A1 и A3 с G₁₀-белком, однако взаимодействия с другими G-белками также были отмечены. Аденозин является главным эндогенным агонис-

том всех четырех рецепторов, но инозин может также активировать рецептор А3. Уровень адено-



Рис. 12. Лекарства, ксенобиотики и многие факторы нелетальных воздействий взаимодействуют со всем разнообразием белковых молекул.

ты, являющихся пиримидиновыми производными, выявлены анксиолитическая, антидепрессивная и другие виды психотропной активности. Для выяснения механизма психотропного действия этих веществ нами проведены эксперименты, целью которых явилось выяснение способности оротата калия и уридина взаимодействовать с рецепторными участками мембран нервной ткани. Эксперименты проводились на крысах с применением радиоизотопных методов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что [14 Н]-оротовая кислота не связывается с мембранами нервной ткани. Противоположные данные были получены для [³Н]-уридина, который обладал не только неспецифическим, но и *специфическим связыванием* с мембранами. Определение неспецифического связывания [³Н]-уридина проводили путем инкубации его с суспензией мембран в присутствии 10-310-4, 10-5, 10-6 и 10-7 М и немеченого уридина [24]. При концентрации немеченого уридина 0,1 ммоль/л и выше специфическое связывание было полностью ингибировано и оставалось лишь неспецифическое связывание (табл. 2)

Обнаружено, что специфическое связывание не зависит от повышения температуры с 4 до 37°C. В то же время неспецифическое связывание увеличивалось в 4 раза и за счет этого суммарное связывание возрастало на 159%. Кроме того, выявлено, что специфическое связывание [³Н]-уридина достаточно слабое по сравнению с неспецифическим. Специфическое связывание увеличивается с ростом концентрации [³Н]-уридина (табл. 3)

Изучение конкурентных взаимоотношений за места специфического связывания [³Н]-уридином группы психотропных препаратов показало, что диазепам, коразол и пирацетам проявили тенденцию к вытеснению уридина с рецепторов. Медазепам, галоперидол и мелипрамин достоверно снижали специфическое связывание [³Н]-уридина соответственно на 65, 61 и 82%. В присутствии NaCl вытеснение уридина бензодиазепиновыми транквилизаторами повышалось, что объясняется (если принять во внимание гипотезу о связывании уридина с бензодиазепиновыми рецепторами) возрастанием сродства бензодиазепинов к их рецепторам в присутствии хлорида натрия [22]. Наибольшая активность вытеснения уридина со специфических мест связывания была характерна для пентобарбитала [24], что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о большом сходстве пиримидинов с барбитуратами. О барбитуратах же известно, что они взаимодействуют с комплексом ГАМК-бензодиазепины – барбитуратные рецепторы [27]. Кокаин и фенибут не изменяли специфического связывания [³Н]-уридина. Таким же действием обладали и инозин, синтетическое производное пиримидина, условно названное РП-72. Последнее соединение при введении животным оказывало выраженное транквилизирующее действие. Тот факт, что инозин, связываю-

щийся с бензодиазепиновыми рецепторами, и РП-72 не влияли на связывание уридина с мембранами, можно объяснить взаимодействием этих веществ и уридина с разными подтипами рецепторов бензодиазепинов. Хлорид натрия достоверно повышал связывание уридина, при использовании ГАМК и галлюциногена МДФ было характерно достоверное усиление способности уридина связываться с мембранами (соответственно на 51 и 67 %).

На рис. 13 представлены результаты сравнительного изучения влияния ряда психотропных препаратов на связывание уридина с его рецепторами. Видно, что некоторые из этих препаратов способны вытеснять [3Н]-уридин из его специфических мест связывания, т.е. обладают сродством к этому рецептору. Наибольшая активность вытеснения была характерна для пентобарбитала. Меньшей способностью вытеснять уридин обладали мелипрамин (82%), коразол (70%), медазепам (65%) и галоперидол (61%). Пирацетам, кокаин и инозин не обнаруживали статистически достоверного влияния на связывание уридина. Из представленных материалов следует, что большинство психотропных препаратов, несмотря на их принадлежность к различным классам, взаимодействуют с одним рецептором, лигандом которого является уридин.

Известно, что в присутствии ГАМК и NaCl усиливается специфическое связывание большинство лигандов бензодиазепиновых рецепторов [19]. Следовательно, выявленный нами факт подтверждает, что *уридин является эндогенным лигандом бензодиазепиновых рецепторов*. Из представленных материалов следует, что многие психотропные препараты, несмотря на их принадлежность к различным классам могут взаимодействовать с местами специфического связывания уридина. Общим видом воздействия обладают представители таких классов психотропных средств, как барбитураты, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики и ноотропы. К перечисленной группе можно отнести ГАМК, с рецепторами которой взаимодействует уридин. Можно делать вывод, что уридин взаимодействует со всеми компонентами комплекса ГАМК-бензодиазепины-барбитуратный рецептор. Наличие у уридина специфических мест связывания с бензодиазепинами, так же как и с мелипразином, позволяет отчасти вскрыть молекулярный механизм как анксиолитического, так и антидепрессивного компонентов в спектре психотропной активности уридина, выявленного нами. Во многом аналогичный спектр действия оротата калия осуществляется при его введении, по-видимому, за счет синтеза из оротовой кислоты уридина, который действует на уровне рецепторов трансмембранных белков.

По-видимому, в дальнейшем будет предложено немало новых моделей для скрининга принципиально инновационных лекарств через рецепторную систему GPCR. Но приведенная здесь

модель была отработана нами в 80-х годах прошлого столетия и стала базой для направленного синтеза, изучения и последующего предложения для медицинского применения таких препаратов как триметидон, бромпиримин, йодпиримин и дру-

ет идентифицировать новые химические компоненты в соответствии с их токсичностью. При детальном анализе алгоритма обработки данных, возрастает потенциал для идентификации специфических эффектов химических компонентов и

Таблица 2.

Влияние концентрации немеченого уридина на связывание мембранами неокортекса [³H]-уридина (концентрация [³H]-уридина 71нМ/л, Т 40 С)

Lg _c немеченого уридина	Количество связанного [³ H]-уридина, дрМ на 1 нг белка
3,00	0,27±0,01
4,00	0,27±0,02
5,00	0,44±0,05
6,00	0,46±0,01
7,0	0,54±0,02

Таблица 3.

Концентрация и связывание [³H]-уридина с белками мозга

Концентрация [³ H]-уридина	Связывание, дрМ на 1 нг белка		
	суммарное	неспецифическое	специфическое
24	0,42 ±0,01	0,33 ±0,01	0,01 ±0,02
36	0,77 ±0,03	0,61 ±0,03	0,16 ±0,06
47	1,07 ±0,01	0,72 ±0,04	0,35 ±0,05
71	1,40 ±0,05	1,08 ±0,06	0,32 ±0,11
121	2,53 ±0,13	1,92 ±0,09	0,61 ±0,22
355	6,01 ±0,41	4,97 ±0,25	1,05 ±0,47

гие. Важно то, что эта модель позволила выявить, наряду с регенерирующими, лейкопоэтическими и фагостимулирующими свойствами, значительные психотропные эффекты, которые вкупе, вне всякого сомнения, реализуются через GPCR системой.

Технологическая революция в биомедицине несет с собой огромное количество новых данных, касающихся как геномов, так и новых химических компонентов, которые являются производными этих средств, свойства и потенциал которых могут быть рассмотрены и как новые лекарства. В соответствии с консервативной оценкой, более чем 1 млн. таких компонентов ежегодно изучается только в США, 50000 которых впоследствии исключается из использования из-за их токсических свойств. Развитие в этой области имеет быстрый прогресс также и в связи с тем, что время на разработку лекарства постоянно снижается, поэтому были разработаны новые информационные системы, названные Матрицей лекарств (Drug-Matrix). Эта система содержит 2000 ссылок на лекарства и «модели новых вероятных существенных биологических, токсических и клинических эффектов». Очевиден потенциал несанкционированного использования системы, которая позволя-

ет их применения либо в виде нелетальных технологий, либо в виде лекарств.

NB! Нелетальные технологии и любые нелетальные факторы, предназначенные для воздействия на человека, должны оцениваться, валидироваться и экспертироваться исключительно по требованиям, разрабатываемым для новых лекарств, ксенобиотиков и медицинской техники. Только тогда это будут именно нелетальные технологии, а не ширма, прикрывающая разработки опасных для жизни человека факторов воздействия, под названием «нелетальное оружие».

Это еще раз подтверждает дуальность науки, плоды которой могут использоваться во благо и во вред для людей. Интересы человека, как гласит Хельсинская декларация, всегда должны ставиться выше интересов науки и общества.

Литература

1. Altiok N., Balmform A.J., Fredholm B.B. – Adenosine A1 receptor-induced cAMP changes in d384 astrocytoma cells and the effect of bradikinin thereon. // *Acta Physiol Scand* 144, p. 55-63, 1992.

2. Altiok N., Fredholm B.B. – Bradykinin inhibition of cyclic AMP accumulation in d384 astrocytoma cells. Evidence against a role of cyclic GMP. // *Neurochem Int* 21, p. 209-213, 1992.

3. Auchampach J.A., Gross G.J. – Adenosine A1 receptors, KATP channels, and ischemic preconditioning in dogs. // *Am J Physiol* 264, p. H1327-H1336.

4. Baraldi P.G., Cacciari B., Merighi S., Varani K., Borea P.A., Spalluto G. – A(3) adenosine receptor ligands: history and perspectives. // *Med. Res Rev* 20, p.103-128, 2000.

5. Baraldi P.G., Zaid A.N., Lampronti I., Fruttarolo F., Pavani M.G., Tabrizi M.A., Shryock J.C., Leung E., Romagnoli R. Synthesis and biological effects of a new series of 2-amino-3-benzoylthiophenes as allosteric enhancers of A1-adenosine receptor. // *Bioorg Med Chem Lett* 10, p. 1953-1957, 2000.

6. Berretta S., Robertson H.A., Graybiel A.M. Dopamine and glutamate agonists stimulate neuron-specific expression of Fos-like protein in the striatum. // *J Neurophysiol.* 68, p.767-777, 2004.

7. Brown R., Ollerstam A., Johansson B., Skott O., Gerbe-Medhin S., Persson A.E. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma rennin in adenosine A1 receptor-deficient mice. // *Am J Physiol* 281, p. R1362-R1367, 2006.

8. Bruns R.F., Fegrus J.H. Allosteric enhancement of adenosine A1 receptor binding and function by 2-amino-3- benzoylthiophenes. // *Mol Pharmacol* 38, p. 939-949, 1990.

9. Chen J.F., Moratalla R., Impagnatiello F., Grandy D.K., Cuellar B., Rubinstein M., Beilstein M.A., Hackett E., Fink J.S., Low M.J., Ongini E., Schwarzschild M.A. The role of the D2 dopamine receptor (D2R) in A2A adenosine receptor (A2AR)-mediated behavioral and cellular responses as revealed by A2A and D2 receptor knockout mice. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, p.1970-1975, 2001.

10. Cronstein B.N. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. // *J Appl Physiol*, 76, p. 5-13, 1994.

11. Cunha R.A., Dunwiddie T.V., Constantino M.D., Sebastiao A.M., Fredholm B.B. Evidence for high-affinity binding sites for the adenosine A2A receptor agonist [3H] CGS 21680 in the rat hippocampus and different from striatal A2A receptors. // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 353, p.261-271, 1996.

12. de Mendonca A., Ribeiro J.A. Adenosine inhibits the NMDA receptor-mediated excitatory postsynaptic potential in the hippocampus. // *Brain Res* 606, p.351-356, 1993.

13. de Mendonca A., Sebastiao A.M., Ribeiro J.A. Inhibition of NMDA receptor-mediated currents in isolated rat hippocampal neurons by adenosine A1 receptor activation. // *Neuroreport* 6, p.1097-1100, 2003.

14. Deckert J., Gleiter C.H. Adenosine-an endogenous neuroprotective metabolite and neuromodulator. // *J Neural Transm Suppl* 43, p.32-31, 1994.

15. Delaney S.M., Geiger J.D. Levels of endogenous adenosine in rat striatum. II. Regulation

of basal and N-methyl-D-aspartate-induced levels by inhibitors of adenosine transport and metabolism. // *J Pharmacol Exp Ther* 285, p.568-572, 1998.

16. Delaney S.M., Shepel P.N., Geiger J.D. Levels of endogenous adenosine in rat striatum. I

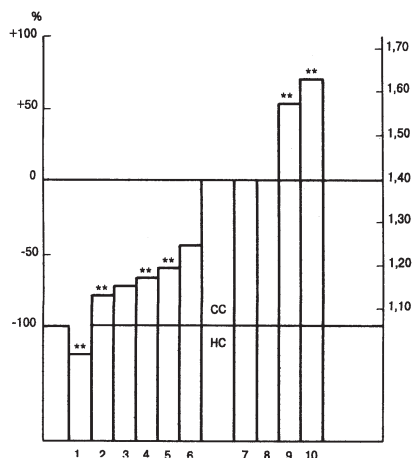


Рис. 13. Влияние веществ на связывание [3 H]-уридина с мембранами неокортекса крыс. CC и HC – соответственно специфическое связывание (0,33 dPM на 1 нг белка). 1 – пентобарбитал; 2 – мелипрамин; 3 – коразол; 4 – медазепам; 5 – галоперидол; 6 – пирацетам; 7 – кокаин; 8 – инозин; 9 – ГАМК; 10 – МДФ. Все вещества применяли в концентрации 10^{-4} М/л**. Достоверное различие ($p < 0,05$). По ординате справа – связывание, dPM на 1 нг белка

Regulation by ionotropic glutamate receptors, nitric oxide and free radicals. // *J. Pharmacol Exp Ther* 285, p. 561-567, 2002.

17. Dunwiddie T.V., Fredholm B.B. Adenosine neuromodulation, in *Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics* (Jacobson KA and Jarvis MF eds) pp. 359-382, 1997.

18. Dunwiddie T.V., Masino S.A., Poelchen W., Diao L., Johansson B., Fredholm B.B. Altered electrophysiological sensitivity to A1 but not GABA β agonists in the hippocampal CA1 region in adenosine A1 receptor knockout mice. // *Society for Neuroscience* 26, p.816-818, 2000.

19. Ellert F.J., Roeske W.R., Braestrup C. et al. *Europ. J. Pharm.* Vol. 70, №4, p 593-596, 1981.

20. Ferre S., Popoli P., Gimenez-Llort L., Finnman U.B., Martinez E., Scotti de Carolis A., Fuxe K. – Postsynaptic antagonistic interaction between adenosine A1 and dopamine D1 receptors. // *Neuroreport* 6, p. 73-76, 1994.

21. Ferre S., Torvinen M., Antoniou K., Irenius E., Givelli O., Arenas E., Fredholm B.B., Fuxe K. – Adenosine A1 receptor mediated modulation of dopamine D1 receptors in stably contrastfected fibroblast cells. // *J Biol. Chem* 273, p.4718-4724, 1998.

22. Fujimoto M., Hirai K., Okabayashi T. Life

Sci. Vol. 30, № 1, p. 51-57, 1982.

23. Kenakin T.A Pharmacology Primer: Theory,

Innovation drugs and non-lethal technologies in XXI century

N.N.Karkischenko

Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow

Key words: unitropism, pharmacoproteomics, pharmacogenomics, non-lethal weapons protection.

The progress in creation of innovation drugs and theirs screening will develop through the estimation of theirs influence on serpentine G-proteins. On the basis of ligand-receptors system polymorphism GPCR and decoding of CURL (compartment of uncooping of receptors and ligands) the author offers conception of unitropism. Non-lethal technologies and any non-lethal factors for humans must evaluate, validate and gone through expertise with requirements for new drugs, xenobiotics and medical equipment.



Опыт использования зопиклона при коррекции диссомнии у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в сочетании с дисбиозом

Е.Е.Алексеев, О.И.Тринитатская, И.Н.Тумасова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диссомния, зопиклон.

В соматической практике расстройство сна часто связано с хроническими соматическими заболеваниями, варьируя от эпизодической диссомнии до хронических расстройств архитектуры сна, сопутствуя, в том числе, различным вариантам СРК. Синдром избыточного бактериального роста характеризуется различными клиническими проявлениями, «наслаивающимися» на проявления основного заболевания, в том числе и при синдроме раздраженного кишечника (СРК).

Целью настоящей работы является анализ эффективности использования зопиклона в коррекции эпизодической диссомнии, включающее расстройство времени засыпания, продолжительности сна, ночных пробуждений, сновидения, качества сна и пробуждения у больных с различными вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК) в сочетании с дисбиозом.

Материалы и методы. С помощью клинического обследования были отобраны 120 больных с различными вариантами СРК: болевой вариант (СРКБ) – 30 пациентов, с преобладанием запоров (СРКЗ) – 60 больных и с преобладанием диареи (СРКД) – 30 пациентов. Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев. Возраст больных варьировал от 16 до 46 лет, в среднем $25,6 \pm 6,5$. Длительность заболевания от 3 до 15 лет. Диагноз верифицирован современными клинико-инструментальными методами исследования, включая посев кала на дисбиоз. Анализ нарушения архитектуры сна проведен с использованием анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Центра Сомнологических исследований Московского городского сомнологического центра. Пациентам предлагалась анкета, где по 5 – балльной шкале оценивались основные параметры сна. Статистический анализ показателей проводился с использованием следующей суммарной оценки: 22 и более баллов соответствовало нормальному сну, 19–21 балл – погра-

ничные значения и менее 19 баллов – нарушение сна. Терапевтический эффект зопиклона оценивался в баллах после завершения курса терапии. Жалобы на трудности засыпания предъявляли 25 больных, частые ночные пробуждения отмечались у 6 пациентов, ранние утренние пробуждения – у 10 больных. Во всех остальных случаях наблюдались различные комбинации жалоб. За 4 недели до начала терапии зопиклоном больные прекращали прием любых снотворных или седативных препаратов. В течение последних 3 месяцев снотворные препараты употребляли 70% пациентов.

Результаты исследования. Нами проведена оценка клинического эффекта зопиклона в комплексе с традиционной терапией СРК в стандартной дозировке 7,5 мг с контролем основных критериев нарушений сна. Продолжительность приема – 14 дней. У больных с болевой формой СРК наблюдалось увеличение продолжительности сна до 8,5 часов в сутки к концу второй недели. Отмечено уменьшение числа ночных пробуждений, сновидений на 20%. У пациентов с преобладанием запоров зарегистрировано увеличение продолжительности сна до 7,5 часов в сутки, уменьшение числа ночных пробуждений, сновидений на 35%. В случае диарейного варианта не выявлено высокой эффективности влияния зопиклона на основные критерии расстройства сна.

Выводы. Оценка эффективности зопиклона при терапии нарушений сна у больных с СРК показала улучшение параметров архитектуры сна преимущественно у больных с болевым вариантом и у пациентов с преобладанием запоров, что позволяет включать зопиклон в схемы лечения пациентов с СРК в случае эпизодической диссомнии.

Клиническая фармакология средств для лечения приступа мигрени

А.В.Амелин, Ю.Д.Игнатов, С.В.Тарасова

*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург,
Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, Самара*

Ключевые слова: мигрень, анальгетики, триптаны.

Лечение приступа мигрени подразумевает быстрое устранение головной боли, сопутствующих вегетативных симптомов и быстрое восстановление дееспособности больного, что позволяет сохранить высокое качество жизни пациента с мигренью. Современная фармакология предлагает для лечения мигрени препараты разных фармакологических групп с различными механизмами действия. Однако эффективность этих средств различна. В данной статье мы приводим анализ эффективности лекарственных средств, традиционно применяемых для купирования приступа мигрени.

Среди большого числа анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) для лечения мигрени используется довольно ограниченный круг средств. Традиционно применяются – метамизол (анальгин), ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, диклофенак натрия, кеторолак. Основными требованиями для анальгетиков, рекомендуемых для лечения мигрени являются быстрота действия и выраженная анальгезия. Однако особенности патогенеза мигренозной цефалгии делают эффективность даже самых мощных обезболивающих препаратов порой недостаточной. Периферический компонент болеутоляющего действия анальгетиков и НПВС тесно связан с их способностью подавлять выработку и активность медиаторов воспаления и уменьшать их действие на болевые рецепторы. Эти свойства НПВС делают их эффективными при лечении различных ноцицептивных болевых синдромов (висцеральная боль, мышечная боль, суставная боль и т.д.). Однако, современные представления о мигрени свидетельствуют, что эта форма цефалгии является сложной комбинацией ноцицептивной и нейропатической боли. Нейрогенное воспаление, избыточное расширение сосудов твердой мозговой оболочки, сенситизация нейронов спинного мозга тройничного нерва в совокупности определяют сложность патогенеза этой головной боли. Поэтому объяснить эффективность НПВС при мигрени только их периферическими механизмами действия сложно. Центральный компонент действия НПВС присутствует у всех препаратов этого класса, однако выражен более всего у парацетамола. В настоящее время известно, что НПВС оказывают болеутоляющее действие за счет ингибирования синтеза простагландинов (ПГЕ1, ПГЕ2 и ПГФ2-альфа), участвующих в проведении болевой информации в ЦНС.

Комбинированные препараты для лечения при-

ступа мигрени представляют из себя сочетания анальгетика или алколоида спорыньи с кофеином, кодеином, изометепеном или буталбиталом. Кофеин является наиболее частым компонентом комбинированных препаратов. Во-первых, кофеин обладает самостоятельной анальгетической активностью. Механизм его анальгетического действия обусловлен активацией адренергических механизмов анальгезии, повышением настроения, индукцией положительного эмоционального состояния и уменьшением тягостного эмоционального компонента боли. Периферический собственный анальгетический и проанальгетический эффект реализуется за счет предупреждения высвобождения из мастоцитов факторов, стимулирующих нервные окончания и антагонистического проноцицептивного и провоспалительного эффекта аденозина. Кофеин потенцирует действие анальгетиков и выступает в роли их адьюванта. Во-вторых, кофеин вызывает вазоконстрикцию, чрезмерно расширенных во время приступа церебральных сосудов. Кодеин является опиоидным анальгетиком с невысокой обезболивающей активностью, потенцирует действие ненаркотических анальгетиков, НПВС и обладает психостимулирующим действием. Изометепен мукат – симпатомиметик, вызывающий вазоконстрикцию церебральных сосудов и сосудов твердой мозговой оболочки. Буталбитал относится к группе барбитуратов. Обладает анксиолитическим и миорелаксирующим действием.

Идентификация в начале 90-х годов серотониновых рецепторов 5HT_{1B/1D} типа, выяснение их ключевой роли в патогенезе мигрени, привели к тому, что был создан новый класс препаратов специально предназначенный для лечения мигрени – агонисты 5HT_{1B/1D} рецепторов или «триптаны». Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлены суматриптан, золмитриптан, ризатриптан, элетриптан. Триптаны обладают высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5HT_{1B} типа, расположенным преимущественно в сосудах твердой мозговой оболочки и редко встречающихся в коронарных и периферических артериях. В периферической и центральной нервной системе триптаны взаимодействуют с рецепторами 5HT_{1B} типа, которые обнаружены на нервных окончаниях тройничного нерва, иннервирующего сосуды твердой мозговой оболочки, а также в чувствительном ядре тройничного нерва.

Оказывая непосредственное действие на 5HT_{1B} рецепторы сосудистой стенки, триптаны

вызывают сужение избыточно расширенных во время приступа оболочечных сосудов. Это снижает стимуляцию болевых рецепторов сосудистой стенки и способствует уменьшению боли. Периферический нейрогенный механизм связан с подавлением выделения из периваскулярных нервных волокон тройничного нерва аллогенных и вазоактивных белков (субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина), вызывающих асептическое воспаление в сосудах твердой мозговой оболочки. Центральный механизм действия триптанов реализуется через модулирование болевой информации на уровне спинномозгового ядра тройничного нерва. Предполагается, что центральный механизм действия триптанов обеспечивает их эффективность в отношении тошноты, рвоты, светобоязни и звукобоязни и контролирует развитие центральной сенситизации, лежащей в основе рецидивирования приступа мигрени, даже после удачного купирования головной боли. Многочисленные клинические исследования свидет-

ельствуют, что триптаны сегодня можно назвать наиболее эффективными средствами для лечения приступа мигрени.

Накопленный опыт применения анальгетиков и триптанов, а также данные клинических контролируемых исследований позволяют сегодня сформулировать ряд положений в области фармакотерапии приступа мигрени. Во-первых, для большинства больных нестероидные противовоспалительные препараты и простые анальгетики являются средствами первого выбора для лечения приступа мигрени. Во-вторых, при отсутствии эффекта анальгетиков и НПВС можно использовать триптаны. В третьих, для пациентов с тяжелыми приступами мигрени и отрицательным опытом применения анальгетиков в прошлом лечение следует начинать с триптанов. В четвертых, при сопутствующих тошноте и рвоте следует избегать приема препаратов внутрь. Предпочтительны интраназальный или ректальный пути введения препаратов.

Фармакотерапия тригеминальной невралгии

Е.В.Афанасьева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: фармакотерапия, тригеминальная невралгия, нейромультивит, тиоктацид, кенолог-40.

Многолетний успешный опыт МВД (микроваскулярной декомпрессии) корешка тройничного нерва в хирургическом лечении больных ТН (тригеминальной невралгией) позволяет считать основной причиной болезни нейроваскулярный конфликт [1, 2, 3]. При этом КТН (корешок тройничного нерва) оказывается в тисках между верхней каменистой веной у его дорзальной поверхности и петлей или петлями верхней мозжечковой артерии у вентральной. Еще более тяжелое клиническое течение ТН наблюдается в тех случаях, когда КТН оказывается под воздействием пульсовых ударов петли или петель верхней мозжечковой артерии с вентральной стороны и петлей нижней передней мозжечковой артерии с дорзальной. Частота и интенсивность приступов, у этих больных, усиливаются при подъемах артериального давления. Полагают, что патологический контакт между А-бетта и С волокнами, обусловленный артериальной компрессией корешка в воротной зоне лежит в основе болевых пароксизмов [5].

Руководствуясь изложенным представлением о патогенезе ТН, нами разработана схема консервативного лечения больных, страдающих этим тяжелым заболеванием, но которым по соматическим противопоказаниям не может быть выполнено МВД. Лечение, при этом, направлено на уменьшение ноцицептивного воздействия пульсовых

ударов артерии на корешок. Для этих целей необходимо стремиться увеличить расстояние между компримирующей артерией и корешком, нормализовать артериальное давление, способствовать ускорению процесса ремиелинизации волокон тройничного нерва. Сезонность обострений заболевания в холодное время года, как правило, после переохлаждения, подтверждает мысль о том, что конфликт между артерией и корешком усиливается вследствие отека корешка. Отек корешка приводит к уменьшению расстояния между ним и окружающими его сосудами, и пульсовые удары артерий о корешок становятся ноцицептивными приводящими к демиелинизации.

Схема консервативного лечения, разработанная нами (Патент на изобретение № 2227028) включает блокады с кенологом, лидокаином и витамином В12 в область периферического очага демиелинизации периневрально: при невралгии третьей ветви – у овального отверстия, при невралгии второй ветви – в область крылонебной ямки. Выполняется 3 – 5 блокад через день. Одновременно с этим больные получают препараты, способствующие активизации процесса ремиелинизации КТН: препараты α -липоевой кислоты (берлитион, тиоктацид), витамины группы В (мильгамма, нейромультивит). С целью увеличения расстояния между компримирующей артери-

ей и корешком, за счет уменьшения его объема, назначают диуретические препараты (глицерин 0,5-0,8 г/кг массы тела больного) под контролем гематокрита. Если у больного отмечаются высокие цифры артериального давления, то назначение гипотензивных препаратов, обладающих диуретическим эффектом, обосновано. До поступления в стационар все больные длительно получали высокие дозы карбамазепина (финлепсина) до 1200 – 3600 мг в сутки. Известно, что внезапная отмена высоких доз карбамазепина может спровоцировать эпилептический припадок, поэтому в период проводимой схемы лечения, карбамазепин постепенно отменяли. Фармакотерапия проведена 37 больным, которые до поступления в клинику нейрохирургии получали лечение в различных учреждениях неврологического и стоматологического профиля. Продолжительность последнего обострения заболевания у них составляла от 2 до 5 месяцев без заметного улучшения состояния здоровья, несмотря на длительный прием препаратов дибензозепаинового ряда, нестероидных противовоспалительных препаратов, иглорефлексотерапии, лазеротерапии, электрофореза с различными лекарственными препаратами и пр.

Из 37 больных, пролеченных по разработанной нами схеме, у 29 - наступила стойкая ремиссия (78%). Если до фармакотерапии интенсивность болей у 8 больных по ВАШ была очень сильная и сильная, то по завершении курса она сохранялась умеренная и, несмотря на это, четверо из них настаивали на МВД, которая и была им выполнена. Во время операции у них обнаружены грубые арахноидальные спайки, замуровывавшие КТН, артериальные петли и нередко верхнюю каменистую вену в единый конгломерат, не оставлявший резерва для уменьшения интенсивности невровазкулярного конфликта путем использования фармакотерапии. Катамнез прослежен от 2 до 5 лет. Пятерым больным была выполнена МВД

через 3, 6, 18, 22 и 24 месяца после проведенного курса консервативной терапии в связи с рецидивом болевого синдрома.

Продолжительность проводимого нами курса фармакотерапии не превышает 10 дней до достижения стойкой ремиссии у большинства больных. Экономический эффект патогенетической терапии не вызывает сомнений. Учитывая, что у большинства больных ТН развивается в пожилом возрасте соответственно увеличивается риск хирургического вмешательства и актуальность использования патогенетической фармакотерапии у этого контингента больных становится очевидной [4]. В отличие от деструктивных вмешательств, использование фармакотерапии исключает развитие у больных деафферентационного синдрома, причиняющего больным не меньшие страдания чем ТН.

Литература

1. Балязин В.А., Балязина Е.В. Особенности микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва при лечении тригеминальной невралгии. // *Российский Стоматол. Журнал*, 2001, № 1, стр. 4 – 7.
2. Балязин В.А., Балязина Е.В. Пути уменьшения осложнений и рецидивов после микроваскулярной декомпрессии у больных с тригеминальной невралгией. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*, 2003, № 2, стр. 6 – 9.
3. Jannetta P.J. Trigeminal neuralgia. // Eds. R.S. Rovit et al. Baltimore, 1990, p. 201-222.
4. Liu JB, Wu HJ, Zhu ZF. Evaluation of clinical therapeutic efficacy by injecting adriamycin to the nerve in primary trigeminal neuralgia. // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2001 Apr 28;26(2):163-164.
5. Gorge H.H. Operative treatment of trigeminal neuralgia. // *Schmerz*. 2001 Feb;15(1):48-58.

Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia

E.V.Afanasieva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: pharmacotherapy, trigeminal neuralgia, neuromultivit, tiotacid, kenalog-40.

Nowadays the theory of microvascular compression of the root entry zone of trigeminal nerve in case of trigeminal neuralgia is widely accepted. Demyelization of trigeminal sensory fibres, pathological contacts between a-beta fibers and c-fibers are believed to be caused by an arterial compression in the root entry zone. Thirty-seven cases suffering from primary trigeminal neuralgia were performed by Lidocaine, kenalog and vitamin B12 injecting to the II and III branch of V nerve on the skull base. Patients received α -lipoid acid, neuromultivit, Glycerin. The results show that the symptoms of trigeminal neuralgia completely disappeared in 29 from 37 cases during two weeks (78%); the recurrence rate in two to five years was 17,2%. This technique has the features of low recurrence rate, steady therapeutic effect and safety.

Влияние лечения АПФ ингибитором периндоприлом на состояние микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа

Бангару Гириш К.Р., Н.Ю.Неласов, А.А.Кастанаян, В.П.Терентьев, Р.В.Сидоров

Ростовский Государственный Медицинский Университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коронарный резерв, микроциркуляторное русло, периндоприл.

Микроциркуляторное русло миокарда поражается при различных заболеваниях, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, тиреотоксикоз, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, а также при курении и алкоголизме [1, 2, 3]. В настоящее время для изучения состояния микроциркуляторного русла используется исследование коронарного резерва. Установлено, что значение коронарного резерва снижается с ухудшением микроциркуляции.

Целью работы являлось изучение, может ли курсовое лечение АПФ ингибитором периндоприлом улучшить состояние микроциркуляторного русла миокарда у больных с АГ при наличии и отсутствии СД 2 типа.

Материалы и методы. Для реализации поставленной задачи мы обследовали 14 больных (10 мужчин, 4 женщины, средней возраст $46,21 \pm 7,77$ лет) с АГ (среднее давление $172,52 \pm 17,73/101,89 \pm 14,19$ мм рт.ст.) без СД и 7 больных (4 мужчин, 3 женщины, средней возраст $60,27 \pm 8,43$ лет) с АГ (среднее давление $196,90 \pm 20,90/117,45 \pm 23,47$ мм рт.ст.) и СД 2 типа.

Всем больным перед и после лечения периндоприлом проводили стандартную эхокардиографию. Коронарный резерв определяли с помощью простого модифицированного доплеровского метода (разработан нами ранее в Ростовском государственном медицинском университете): при трансторакальной эхокардиографии визуализировали переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии с помощью линейного датчика 7-12 МГц и измеряли в ней скорость кровотока в импульсном доплеровском режиме. Фармакологическую гиперемию индуцировали с помощью в/в введения дипиридамола ($0,56$ мг/кг массы тела), а затем скорость кровотока измеряли повторно. Коронарный резерв определяли как отношение между максимальной скоростью кровотока во время фармакологической гиперемии к максимальной скорости кровотока в исходной ситуации.

Все больные получали периндоприл 8 мг/сутки в течение двух месяцев. Через 2 месяца коронарный резерв исследовался повторно.

Результаты. Результаты данного исследования представлены в таблице. Исходная скорость крово-

Таблица

Показание коронарный резерв и стандартной эхокардиографической параметры перед и после лечение с АПФ ингибитором периндоприлом у больных с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа

	Артериальная гипертензии без СД 2 типа		Артериальная гипертензии + СД 2 типа	
	Перед	После	Перед	После
Исходная скорость кровотока в коронарной артерии(см/с)	$34,89 \pm 9,57$	$36,77 \pm 7,69$	$28,29 \pm 9,21$	$30,81 \pm 3,73$
Гиперемическая скорость кровотока(см/с)	$66,44 \pm 25,88$	$80,09 \pm 25,10$	$57,24 \pm 20,6$	$63,40 \pm 13,8$
Коронарный резерв	$1,84 \pm 0,35$	$2,14 \pm 0,36$	$2,04 \pm 0,68$	$2,05 \pm 0,58$
МЖП (мм)	$10,07 \pm 1,33$	$10,09 \pm 1,30$	$13,31 \pm 1,59$	$13,20 \pm 1,74$
Задняя стенка ЛЖ(мм)	$9,60 \pm 1,59$	$9,87 \pm 1,58$	$12,37 \pm 1,57$	$12,27 \pm 1,79$
Масса миокарда ЛЖ (г)	$195,13 \pm 59,5$	$186,71 \pm 59,8$	$258,42 \pm 15,6$	$253,14 \pm 24,2$
Е/А	$1,34 \pm 0,32$	$1,39 \pm 0,28$	$1,12 \pm 0,57$	$1,10 \pm 0,49$
Еа/Аа	$1,07 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,20$	$1,06 \pm 0,40$	$1,15 \pm 0,57$
КДР (мм)	$50,11 \pm 6,23$	$49,95 \pm 5,06$	$50,41 \pm 6,47$	$52,82 \pm 5,22$
КСР (мм)	$28,62 \pm 4,19$	$27,99 \pm 4,00$	$33,18 \pm 9,24$	$34,51 \pm 3,98$
ФВ ЛЖ(%)	$67,53 \pm 9,28$	$63,92 \pm 9,15$	$55,57 \pm 11,31$	$54,14 \pm 8,85$

тока в коронарной артерии практически не изменилась после 2-х месячного лечения периндоприлом. Но скорость кровотока во время фармакологической гиперемии в общей группе существенно возросла и коронарный резерв повысился с $1,91 \pm 0,47$ до $2,11 \pm 0,43$ ($p=0,00099$; почти 11% улучшения). У больных с артериальной гипертензией без СД степень повышения коронарного резерва была больше (с $1,84 \pm 0,35$ до $2,14 \pm 0,36$; $p=0,001$; рост на 16,3%) чем у больных с артериальной гипертензией в сочетании с СД 2 типа (с $2,04 \pm 0,68$ до $2,05 \pm 0,58$; $p=0,19$; рост всего на 0,41%). По стандартные эходоплеровским параметрам существенных сдвигов получено не было ($p > 0,05$).

Выводы и обсуждение. Коронарный кровоток регистрируется во время диастолы левого желудочка, когда происходит расслабление стенки миокарда и возрастает разница между давлением в аорте и левом желудочке. У пациентов с АГ часто нарушается диастолическая функция миокарда (особенно при гипертрофии миокарда) и снижается разница между давлением в аорте и левом желудочке. Нарушается релаксация сосудистых стенок в микроциркуляторном русле миокарда, что приводит к резкому снижению реакции на гиперемическую пробу. У пациентов, получающих периндоприл в течение 2 месяцев, улучшаются показатели диастолической функции миокарда левого желудочка. Таким образом, восстановление функции расслабления миокарда левого желудочка приводит к улучшению коронарного кровотока. Нельзя также исключить и прямое влияние периндоприла на миоциты в стенке коронарных артерий и артериолах, приводящее к их расслаблению.

Улучшение коронарного резерва является наиболее ранним эффектом при лечении ингибитором АПФ периндоприлом у больных с АГ без СД. У больных же с сочетанием АГ и СД 2 типа при двухмесячном лечении периндоприлом такого эффекта получить не удастся (можно только предположить, что при более длительном лечении этой категории больных периндоприлом улучшение коронарного резерва также достижимо). Таким образом, АПФ ингибитор периндоприл можно использовать не только для лечения артериальной гипертензии, но и для улучшения состояния микроциркуляторного русла миокарда.

Литература

1. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние органов-мишеней при артериальной гипертензии. // *Российский кардиологический журнал*. 2004.
2. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. // *Журнал кардиологии*. 2006.
3. Pawel Petkow Dimitrow, Maurizio Galderisi, Fausto Rigo. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. // *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3:18 doi: 10.1186/1476-7120-3-18.

Influence of treatment with ACE inhibitor Pirindopril on microvasculature of myocardium in patients with arterial hypertension in the presence and absence of Type 2 Diabetes Mellitus

Bangaru Girish K. R., N.Y.Nelassov, A.A.Katanajan, V.P.Threntiev, R.V.Siderov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: arterial hypertension, coronary flow reserve, microvasculature, pirindopril.

The aim of the study is to determine the influence of treatment with ACE inhibitor Pirindopril 8 mg/day for 2 months on the microvasculature of the myocardium in the patients with arterial hypertension in the presence and absence of type 2 Diabetes Mellitus. Microvascular status was assessed with the help of investigation coronary flow reserve, determined by the modified and simplified method developed by us. We examined 14 hypertensives without type 2 diabetes and 7 hypertensives with type 2 diabetes. Coronary flow reserve improved significantly during treatment with pirindopril in hypertensives without type 2 diabetes than in patients with diabetes. So pirindopril can be used for improvement of microvascular status of myocardium in patients with arterial hypertension.

Роль дипиридамола в комбинации с патогенетическими гипотензивными средствами в коррекции гемостазиологических нарушений у больных гипертонической болезнью

Н.А.Бехтерева, В.Б.Воробьев, А.Л.Зибарев, Н.В.Карлина, М.Д.Толстова

Ростовский Государственный Медицинский Университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, электрокоагулография, гемостаз, дипиридамоп, атенолол.

Приведенные в данной работе результаты получены на основании обследования 64 человек, у которых был диагностирован 1+2-адрено-зависимый патогенетический тип гипертонической болезни 2 стадии, 3 степени со средним и высоким риском по классификации ВНОК, 2001 г. Для изучения состояния гемостаза до и после проводимого лечения был использован метод дифференцированной электрокоагулографии (Воробьев В.Б., 1996, 2004). 30 пациентов (группа «А») получали только патогенетическую гипотензивную терапию (атенолол 100 мг в сутки). 34 больным (группа «Б») был назначен атенолол в комбинации с дипиридамолом (курантил 75 мг в сутки). Эффективность лечения оценивалась спустя 2 месяца.

У больных группы «А» после лечения наблюдалось повышение максимальной амплитуды электрокоагулограммы цельной крови на 16%, минимальной амплитуды – на 20%. Это свидетельствовало об умеренном снижении вязкости крови и формировании в процессе свертывания менее плотного кровяного сгустка по сравнению с исходными показателями. Под влиянием проводимого лечения в этой группе происходило повышения упруго-вязких свойств кровяного сгустка, на что указывало повышение у пациентов показателя эластичности кровяного сгустка на 16,27%. При обследовании пациентов, получавших атенолол в комбинации с дипиридамолом, после проведенного лечения было выявлено удлинение продолжительности первой фазы свертывания цельной кро-

ви на 24,6%, а второй фазы – на 20%. Это указывало на замедление под влиянием проводимой терапии как времени появления тромбопластина, так и процесса полимеризации фибрина. Максимальная амплитуда электрокоагулограммы у больных группы «Б» при повторном обследовании повысилась на 25%, а минимальная на 28% по сравнению с исходными величинами. Это свидетельствовало о снижении вязкости крови и формировании менее плотного сгустка в результате свертывания, причем, выраженность этих процессов была существенно выше, чем у лиц, получавших монотерапию. Показатель эластичности сгустка после лечения в этой группе возрос на 25,2%. Снижение коагуляционных свойств при присоединении к терапии дипиридамола отмечалось и в тромбоцитарной плазме. После проведенного лечения в группе «Б» было выявлено удлинение первой и второй фазы свертывания на 14,6% и 15,5% соответственно. На 27,3% возросла у этих лиц максимальная амплитуда электрокоагулограммы, на 32,1% повысился показатель эластичности плазменного сгустка.

Таким образом, использование у больных 1+2-адренозависимым патогенетическим типом гипертонической болезни дипиридамола в качестве корректора гемостаза на фоне патогенетической гипотензивной терапии позволяет компенсировать имеющиеся нарушения со стороны преимущественно тромбоцитарного гемостаза и улучшить реологические свойства крови, что позволит снизить у этих лиц вероятность тромботических осложнений.

Significance of combination of dipiridamol with pathogenetic antihypertensive drugs in impaired hemostatic correction with hypertensive patients

N.A.Bekhtereva, V.B.Vorobyov, A.L.Zibarev, N.V.Karlina, M.J.Tolstova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: essential hypertension, electrocoagulography, hemostasis, dipiridamol, atenolol.

Significance of dipiridamol on blood coagulation was studied.

Пиразидол в лечении депрессивных расстройств у кардиологических больных

А.Ю.Борозинец, В.П.Терентьев, А.В.Хрипун, Е.В.Борозинец

*Ростовский государственный медицинский университет,
Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону*

Ключевые слова: депрессивные состояния, сердечно-сосудистые заболевания, пиразидол.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), а также поиск новых путей в их коррекции.

Материалы и методы. Обследовано 28 человек с АГ II-III стадии, средний возраст которых составил 60,2±2,14 лет, из них 12 мужчин и 16 женщин. У 29% больных АГ протекала в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения I-II ФК. В исследуемой группе депрессивное расстройство было диагностировано по опроснику CES-D и шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS). Депрессии легкой и умеренной степени соответствовал уровень более 19 баллов, тяжелая депрессия регистрировалась при уровне более 26 баллов. Также проводилось исследование вегетативного статуса с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных изменений, а также по результатам вариационной пульсометрии в ходе суточного ЭКГ мониторингирования. При этом степень смещения вегетативного равновесия оценивалась по вариационному размаху (ВР), амплитуде моды (АМо), индексам вегетативного равновесия (ИВР) и напряжения (ИН). С целью коррекции депрессивных расстройств пациентам назначался Пиразидол 50 мг 2 раза в день по схеме – начиная с 50 мг и наращивая дозу по 50мг в 2 дня до оптимальной для конкретного пациента от 100 до 200 мг. Продолжительность лечения составила 4 недели. Выбор пиразидола был обусловлен данными о низкой токсичности препарата и редких случаях побочных эффектов по сравнению с другими антидепрессантами, а также косвенными признаками положительного влияния на коронарный крово-

ток.

При исследовании средний уровень депрессии по опроснику CES-D составил 26,3 балла, а по шкале HADS – 10,5 баллов, вместе с тем уровень тревоги по шкале HADS был незначительно повышен – 11 баллов. Следует отметить на выраженный дисбаланс в системе вегетативной регуляции, что проявлялось высоким уровнем вегетативных изменений – 52 балла. Вместе с тем, повышенный уровень АМо на 28%, ИН на 92%, а также ИВР на 55% свидетельствовали о смещении вегетативного равновесия в сторону гиперсимпатикотонии. На фоне лечения пиразидолом отмечено достоверное снижение уровня депрессии на 25%, при этом уровень тревоги имел невыраженную тенденцию к снижению – 10%. Проводимая терапия оказывала также положительное влияние на вегетативный тонус – симптомы вегетативных расстройств снизились на 34%, уровень АМо – на 23%, ИН на 36%, ИВР – 32%. Следует отметить, что прием пиразидола не влиял на эффективность гипотензивной терапии, включавшей эналаприл в дозе 10мг 2 раза в день и верапамил 80мг 2 раза в день. Уровень систолического и диастолического АД снижался на 15% и 16% соответственно.

Выводы. Депрессивные расстройства зачастую коморбидны АГ и ИБС. При этом степень их тяжести может зависеть от выраженности и давности развития соматической патологии, что указывает зачастую на их нозогенный характер. Применение пиразидола оказывает статистически значимый антидепрессивный эффект, а также вегетотропное симпатолитическое действие. При этом отсутствует негативное влияние на уровень АД и клиническое течение АГ и ИБС.

Клиническая фармакология послеоперационного обезбоживания

В.А.Волчков, Ю.Д.Игнатов

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: аналгезия, морфин, бупренорфин, трамал, клофелин.

Адекватная аналгезия занимает ключевое положение в комплексе реабилитации больных после операций, предотвращая развитие многих патологических сдвигов в организме. Общеизвестно, что плохое обезбоживание в послеоперационном периоде замедляет выздоровление больных и может служить причиной неудовлетворительных исходов хирургических вмешательств. Развитие боли происходит независимо от вида операции, различна только её интенсивность. Поэтому не оправдано игнорирование лечащими врачами проблемы эффективной аналгезии. На современном этапе арсенал фармакологических препаратов позволяет выработать чёткую тактику обезбоживания в зависимости от вида хирургического вмешательства. Предлагается профилактический подход к защите пациента от действия операционной травмы путём назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) до операции. Весьма дискуссионен и противоречив вопрос о понятии «упреждающая» аналгезия, где НПВС отводится главная роль. Возможно, что хорошая премедикация является не чем иным как методом «pre-emptive analgesia». В нашей практике НПВС (кеторолак, мовалис) в инъекционных формах при отсутствии противопоказаний, главным из которых являлось возможность развития кровотечения, использовались у 48 больных после флебэктомий, грыжесечений, брюшнополостных операций. Было подтверждено, что в монотерапии данные препараты эффективны при слабой боли, но не всегда купируют умеренный болевой синдром.

Парентеральное введение опиатов остаётся наиболее часто используемым методом послеоперационной аналгезии. Применение морфина и бупренорфина ограничивается возможностью стойкого угнетения дыхания. Поэтому данные препараты рассматриваются как «резерв» при отсутствии эффекта от других наркотических анальгетиков. Промедол в дозе 20 мг при внутримышечном введении вызывает умеренное обезбоживание, длительностью от 3 до 8 часов. Мы исследовали действие промедола у 42 больных с хирургическим лечением рубцовых стенозов трахеи. У этой категории пациентов в послеоперационном периоде на первом плане находится поддержание проходимости дыхательных путей и состоятельность хирургического анастомоза без развития сильного болевого синдрома. Умеренное обезбоживание, небольшая седация и отсутствие выраженного угнетения дыхания при использовании

промедола обеспечивает стабильные параметры газообмена и гемодинамики больных с хирургическим лечением рубцовых стенозов трахеи в послеоперационном периоде. Главными достоинствами трамала (трамадола) можно считать наличие большого количества его лекарственных форм, низкая степень привыкания и минимальный наркогенный потенциал. Опыт применения у больных после торакальных операций указывает на неспособность трамала эффективно купировать болевой синдром. Необходимо отметить хорошую способность препарата устранять возникший в ближайшем послеоперационном периоде мышечный тремор.

При отсутствии противопоказаний эпидуральная аналгезия наиболее эффективна в предупреждении и лечении хирургического стресс-ответа. Несмотря на очевидные преимущества, использование эпидуральной блокады в послеоперационном периоде не превышает 4-6%. Всестороннее, научно обоснованное доказательство возможностей и успеха данного метода обезбоживания позволит расширить его использование. Нами изучено влияние эпидуральной аналгезии комбинацией местных анестетиков с промедолом или клофелином на кардиореспираторную и нейрогуморальную системы пациентов, перенесших операции на органах желудочно-кишечного тракта, брюшном отделе аорты и почках. Хирургические вмешательства выполнены у 145 больных, которые в зависимости от метода послеоперационного обезбоживания были разделены на 2 группы: 1-я с внутримышечными инъекциями промедола ($n = 35$), 2-я с эпидуральным введением комбинации местных анестетиков (лидокаина 1,4 мг/кг, бупивакаина 0,3 мг/кг или ропивакаина 0,4 мг/кг) с промедолом 10-20 мг ($n = 68$) или клофелином 50-100 мкг ($n = 42$). Средний возраст больных $51,5 \pm 3,4$ года. Для оценки кардиореспираторной функции больных использовали интегральную реографию тела. Анализ динамики показателя напряженности дыхания (ПНД), коэффициента дыхательных изменений и коэффициента резерва (КР) позволяли оценить состояние функции внешнего дыхания (ФВД) и её гемодинамической обеспеченности. Содержание норадреналина в моче, пролактина и кортизола в плазме крови определяли иммуноферментными методами. Общепринятыми методами изучали показатели крови, кислотно-основное состояние, функциональное состояние печени, почек, изменения белкового, пигментного и углеводного обмена, баланса электролитов, свертывающей системы крови.

Исследования выполнены на до-, интра- и послеоперационном этапах (с 1-х по 5-е сутки) согласно разработанному нами протоколу. Качество обезболивания определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы, опросника МакГилла, динамики функциональных показателей гомеостаза (создание поэтапных моделей болевого процесса). Было показано, что обширные брюшнополостные хирургические вмешательства сопровождаются активацией симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем, что проявляется прессорными сдвигами в системе кровообращения, нарушением процессов микроциркуляции, гиперкоагуляцией, гиперферментемией, повышением концентрации пролактина и кортизола в крови, увеличением экскреции норадреналина с мочой, ацидозом. Хирургическая травма приводит к уменьшению экскурсии грудной клетки из-за повреждения диафрагмы и мышц живота со значительным ухудшением ФВД. Преимущество эпидуральной аналгезии комбинацией местных анестетиков с промедолом или клофелином по сравнению с парентеральным введением анальгетиков отчётливо проявились при анализе кардиореспираторных показателей и параметров клеточного иммунитета. Гипердинамические сдвиги кровообращения в послеоперационном периоде были характерны для больных группы 1 – у них повышались значения среднего артериального давления, сердечного индекса, КР, ПНД, снижался ударный индекс. У пациентов группы 2 адекватное устранение прессорных реакций кровообращения в послеоперационном периоде подтверждено данными корреляционного анализа, которые свидетельствовали о значительном уменьшении линейных связей между параметрами центральной гемодинамики и субъективными критериями оценки боли. Разница величины КР, позволяющего оценить состояние кровообращения с учётом индивидуальных особенностей больного и полноценностью гемодинамической компенсации нарушений ФВД, в группах 1 и 2 с 1-х по 5-е сутки составила 11-15%. Это указывает, с одной стороны, на лучшие резервные возможности и меньший дефицит гемодинамического обеспечения у пациентов группы 2, с другой стороны – на более выраженные вентиляционные нарушения у пациентов группы 1. Неудовлетворительное состояние ФВД больных группы 1 подтверждают параметры объёмных и скоростных характеристик, полученных спирометрическим методом.

У пациентов обеих групп отмечали однонаправленные сдвиги в системах, регулирующих реактивные воспалительные изменения, возникающих в ответ на операцию, однако степень выраженности данных процессов существенно различалась в группах сравнения. Величина лейкоцитарного индекса интоксикации в группе 1 превышала аналогичное значение группы 2 с 1-х по 5-е сутки на 136-320%. Неадекватная противовоспалительная терапия явилась прямой или косвенной причиной более частого развития кардиореспираторных, желудочнокишечных и почечных осложнений у больных с парентеральным обезболиванием.

Количество ежедневно расходуемого промедола было меньше на 45-72% в группе больных с эпидуральной аналгезией местными анестетиками и промедолом по сравнению с группой 1. При эпидуральном введении местных анестетиков и клофелина промедол практически не использовали. Комбинации промедола или клофелина с бупивакаином или ропивакаином были сопоставимы по длительности аналгезии (6-8 часов) и значительно превосходили сочетание с лидокаином. В проведённом исследовании не отмечено осложнений, связанных с продлённой эпидуральной аналгезией, включая преходящие неврологические нарушения. Полученные результаты свидетельствуют, что эпидуральная аналгезия комбинацией местных анестетиков с промедолом или клофелином наиболее полно соответствует современным представлениям эффективного послеоперационного обезболивания. Продуманная тактика фармакологического обеспечения данного процесса позволяет избежать излишней лекарственной нагрузки на больных, особенно с высокой степенью риска по сопутствующей патологии или развития осложнений при их ведении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Таким образом, рациональное использование методов клинической фармакологии при назначении обезболивающих средств позволяет индивидуально строить лечебную тактику в отношении каждого больного в зависимости от вида хирургического вмешательства и психофизиологических особенностей пациента. Адекватная аналгезия приближает анестезиологию и реаниматологию к решению проблемы качественной и быстрой послеоперационной реабилитации пациентов.

Концентрат антитромбина III – новое направление в терапии ДВС-синдрома

Н.А.Воробьева, Е.М.Непорада, О.В.Турундаевская, Г.Н.Мельникова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Ключевые слова: ДВС-синдром, концентрат антитромбина III, антикоагуляционная активность, тромбонелия.

Одним из главных патогенетических механизмов развития ДВС является нарушение баланса между свертывающей, противосвертывающей систем крови в сторону преобладания процессов тромбообразования, с истощением антикоагулянтных, а затем и коагуляционных факторов. При этом наблюдается достоверное снижение уровня основного антикоагулянта – антитромбина III (АТ III). Целью нашего исследования явилось определение безопасности, клинической и экономической эффективности использования концентрата АТ III по сравнению со СЗП в терапии ДВС-синдрома.

Объект и методы исследования. Для достижения данной цели разработан протокол клинического проспективного рандомизированного контролируемого исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом СГМУ (№ протокола 11/05). Для решения поставленных задач пациенты были случайно распределены с использованием метода конвертов в 2 группы терапии: применения СЗП (n=26), концентрата АТ III (n=12). Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических, лабораторных признаков ДВС-синдрома, летальности и срокам госпитализации в ОРИТ.

Результаты исследования применения концентрата АТ III в клинических условиях позволяют предполагать, что данный препарат демонстрирует высокую эффективность в терапии ДВС-синдрома в дозе 500-1000 ЕД. Средний исходный уровень активности АТ III $43,7 \pm 2,8\%$, после инфузии концентрата АТ III он составил $98,7 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$. При этом при использовании концентрата III у больных с пульмонарным сепсисом не было отмечено побочного воздействия на центральную гемодинамику в виде перегрузки малого круга кровообращения, в отличие от трансфузии донорской плазмы ($p = 0,001$, $n = 24$). Первый опыт использования концентрата антитромбина III при ДВС показал к снижению летальности (28-дневная выживаемость) на $8,9\%$, $p = 0,02$.

Выводы. Использование концентрата антитромбина III в качестве заместительной терапии при остром ДВС-синдроме способствует стабилизации антикоагуляционной активности и уменьшению тромбинемии, что в свою очередь благоприятно влияет на клинические проявления ДВС крови. Данная работа поддержана грантом Администрации Архангельской области (проект № 06-03-03).

Результаты применения глицерина тринитрата в лечении острой анальной трещины

В.С.Грошилин, М.Ф.Черкасов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: глицерина тринитрат, анальная трещина, гипертонус сфинктера.

В настоящее время, в структуре колопроктологической патологии, анальная трещина занимает третье место, уступая по распространенности лишь геморрою и колитам [3, 5]. Удельный вес анальных трещин в структуре колоректальных заболеваний составляет от 8,5 до 16% [1, 2, 3].

Вызываемые трещиной боли бывают настолько интенсивными, что больные теряют работоспособность, сон, нередко возникает «стулобоязнь» [1, 3]. Заболевание ухудшает качество жизни пациентов, негативно влияя на общесоматическое и психологическое состояние [4]. При этом, несмотря на сущес-

твоевание множества методов лечения частота рецидивов и послеоперационных осложнений не имеет тенденции к снижению [2, 3, 5].

В большей степени успех консервативных методик касается острых анальных трещин, наличие же спазма сфинктера на фоне рубцовых изменений трещины или других проктологических заболеваний, требует оперативного лечения [3,5]. Отмечено, что при острых трещинах, особенно впервые выявленных, показаний к хирургическому лечению не возникает, консервативная терапия способствует улучшению состояния, а зачастую – позволяет добиться заживления трещины [1, 4]. По данным различных авторов, консервативное лечение при острых анальных трещинах эффективно у 30-72% больных [1, 4].

Отсутствие унифицированных критериев определения лечебной тактики, неадекватная трактовка данных функциональных исследований, прогностические ошибки в оценке состояния сфинктера требуют дальнейшего обоснования применяемых методов лечения, включающих как можно болеещающее воздействие на сфинктер [4].

В колопроктологическом отделении Ростовского государственного медицинского университета в 2005-2006 гг. проведено обследование и лечение 19 больных с острыми анальными трещинами. Возраст пациентов составил от 19 до 65 лет, женщин было 13, мужчин – 6. Все больные предъявляли жалобы на наличие болей в заднем проходе, возникающих или усиливающихся после дефекации, у 12 из них отмечалась примесь крови в кале. При обследовании, включавшем осмотр, аноскопию, ректороманоскопию, анальную манометрию, электромиографию, у 15 больных выявлен гипертонус внутреннего анального сфинктера в покое, а уровень давления в анальном канале при волевом сокращении сфинктера превышал нормальные значения. Отметим, что у 4 больных манометрические показатели внутреннего анального сфинктера в покое находились в пределах нормы и варьировали в пределах от 49 до 63 мм рт.ст. (36,3-46,7 см вод.ст.), больных со снижением тонуса внутреннего сфинктера не было. Кроме того, у 6 пациентов (у 4 из них имел место сфинктероспазм) выявлен хронический геморрой I-II стадии, у 4 больных – хронический проктит, криптит. Других проктологических заболеваний в рассматриваемой группе не выявлено. Анамнез составлял от 5 дней до 2 месяцев, запоры отмечались у 10 пациентов.

У 14 больных трещина локализовалась типично на 6-и часах условного циферблата, у 4 пациентов определялась «передняя» трещина, расположенная на 12 часах и в одном наблюдении выявлены «двойные» трещины на 6-и и 12-и часах.

Макроскопически трещины представляли собой линейные дефекты слизистой с гладкими краями без признаков рубцовой деформации и хро-

низации процесса, «сторожевой» бугорок (sentinel pile), являющийся характерным признаком хронической трещины, отсутствовал.

Всем больным в качестве основного компонента схемы лечения использовалось местное введение глицерина тринитрата в виде 0,3% нитроглицериновой мази в количестве 0,5г 2 раза в сутки, ежедневно в течение 2-х недель. Помимо этого был использован традиционный комплекс консервативной терапии анальных трещин с применением спазмолитиков, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, нестероидных противовоспалительных средств, венотоников (при наличии геморроя). Выбор 0,3% нитроглицериновой мази обусловлен тем, что более высокие концентрации препарата (в частности – 0,5% и 1%) резко повышают риск возникновения побочных эффектов в виде головной боли, кардиалгий, артериальной гипотензии, тахикардии. В наших наблюдениях у одной пациентки применение глицерина тринитрата вызвало интенсивные головные боли, тенденцию к гипотензии, тахикардию, в связи с чем использование препарата прекращено. Еще у 2-х больных отмечались незначительные головные боли первые 2-4 суток после начала лечения, но т.к. это не вызвало изменений общего состояния и боли купировались самостоятельно, лечение было продолжено. Других побочных эффектов действия глицерина тринитрата не отмечено.

Анализ результатов показал, что применение глицерина тринитрата позволило достичь полного заживления трещин и эпителизации дефекта слизистой в сроки от 3-х до 6-и недель у 11 больных, болевой синдром у этих пациентов был полностью купирован в первые 5-10 дней лечения, т.е. до окончания использования нитроглицериновой мази. Еще 3-м больным, на фоне купирования болевого синдрома за две недели лечения при наличии тенденции к заживлению трещины, потребовалось дополнительное введение нитроглицериновой мази той же концентрации в течение 10 дней, что позволило достичь эпителизации дефекта слизистой в сроки до 8-и недель. Резистентными к лечению оказались 5 больных, из них 2 с сопутствующим геморроем, заживления трещин у них не достигнуто. Однако, ни в одном наблюдении при применении глицерина тринитрата не наблюдалось усиления болевого синдрома, а также отрицательной динамики местного статуса. Таким образом, излечение достигнуто у 13 из 19 больных (68,4%).

Результаты лечения прослежены в течение 2-х месяцев, при этом, у 13 из 14 излеченных больных эффект от лечения был стойким, рецидивов не было, жалоб пациенты не предъявляли. Лишь в 1 наблюдении спустя 2 месяца после окончания использования нитроглицериновой мази, на фоне запоров и гипертонуса внутреннего сфинктера, отмечен рецидив трещины с болевым синдромом менее интенсивным, чем до лечения.

Полученные результаты, подтвердившие воз-

возможность излечения 68,4% больных без хирургического вмешательства, позволяют сделать вывод об эффективности глицерина тринитрата при острых анальных трещинах. Анализ контингента больных показал, что успех лечения зависит от длительности заболевания, выраженности склеротических изменений в краях трещины и сопутствующей проктологической патологии. Выбор показаний к использованию глицерина тринитрата, сроков лечения, дозы и кратности применения должен осуществляться в зависимости от стадии заболевания и наличия сфинктероспазма. Механизмы влияния глицерина тринитрата на регене-

рацию в зоне трещины, характер воздействия на тонус сфинктера и возможность коррекции ишемических расстройств при сфинктероспазме нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Altomare D.F., Rinaldi M., Milito G., Arcana F. et al. // *Diseases Colon Rectum* 2000. Vol. 43. P. 174-179.
2. Christie A., Guest J.F. // *International Journal Colorectal Diseases*. 2002. Vol. 17. P. 259-267.
3. Corman M.L. Colon and rectum surgery. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 2003. 784 p.

The results of glycerin trinitrate using in the treatment of acute anal fissures

V.S. Groshilin, M.F. Cherkasov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: глицерина тринитрат, анальная трещина, гипертонус сфинктера.

It was studied resource to improve treatment results for patients with acute anal fissures using glycerin trinitrate. This scheme was successful in 68,4% cases. Also there were analyzed all reasons of ineffective cure taking into account clinical information and results functional research of anal sphincter.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Фармакотерапия у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы

Э.В.Дудникова, С.Х.Домбаян, Н.Б.Лобанова, Л.В.Мхитарян

Городская больница № 20, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: язвенная болезнь, гастрит, абдоминальный синдром, вторичные половые признаки, атаракс, иммунный статус.

По данным литературы, на долю хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) приходится от 29 до 60 – 70 % /2,3/. Средний возраст больных к моменту диагностики заболеваний гастродуоденальной системы составляет 10 – 13 лет, а клинические признаки поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у некоторых детей появляются уже в возрасте 7–8 лет.

Интенсивное изучение патогенетических механизмов формирования заболеваний органов пищеварения у детей содействует созданию большего количества новых лекарственных средств, воздействующих на разные звенья патологического процесса. Одним из таких механизмов является нестабильность вегетативной регуляции в пубертатном периоде /1,4/.

Целью данного исследования явилось изучение клинических особенностей ХГДП, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) у детей 8–13 лет, находящихся в I–III стадиях полового развития (СПР), в зависимости от типа вегетативной нервной системы (ВНС), а также разработка новых подходов в терапии последних. Опыт работы показал, что значительная часть детей, страдающая этой патологией, имеет признаки дисфункции ВНС, что усугубляет течение этих заболеваний. Наиболее выраженное становление физических, познавательных и психосоциальных функций наблюдается у детей в I–III СПР, которые явились объектом исследования.

Методы исследования. Обследование детей проводилось в специализированном гастроэнтерологическом отделении городской больницы №20 г. Ростова-на-Дону. Диагноз поставлен на основании клинико-анамнестических данных, эндоскопии, морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценка СПР проводилась по Tanner, 1962, с учетом выраженности вторичных половых признаков. У мальчиков критериями служили размеры наружных половых органов и характер оволосения на лобке. У девочек критериями явились: конфигурация молочных желез и степень выраженности оволосения на лобке. Тип ВНС определялся на основании кардиоинтерва-

лографии (по Н. А. Белоконов, М. Б. Кубергер, 1979), позволяющей определить исходный вегетативный тонус (ИВТ).

Оценка иммунного статуса (ИС) проводилась путем определения абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов в крови, содержания ЦИК, комплементарной активности, уровня Ig G, Ig A, Ig M, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

Результаты. Под наблюдением находилось 212 детей с ХГДП, из них 102 с хроническим атрофическим и атрофико-гиперпластическим гастритом (ваготоников 46, эйтоников 28, симпатотоников 28), 82 детей с эрозивным гастритом (ваготоников 50, симпатотоников 32) и 28 детей с ЯБДК (все ваготоники).

Установлено, что при ХГДП встречались как парасимпатическая, так и эйтоническая (27 детей) и симпатикотоническая (53 детей) направленность ВНС, при чем доминировала парасимпатическая (132 ребенка). Нами не было выявлено каких-либо специфических симптомов, характерных для каждого типа ВНС, но наиболее яркие клинические проявления заболевания отмечены у детей ваготоников относительно симпатикотоников и эйтоников.

Для всех детей с различными типами ВНС был характерен абдоминальный синдром с наиболее яркой клиникой у ваготоников, который характеризовался следующими проявлениями: болями сразу после еды (57,1%), через 1,5–2 часа после еды (23,8%), болями в животе натошак (9,5%), а также болями не связанными с приемом пищи (9,5%), усиливающимися как после физической нагрузки (71,4%), так и после погрешностей в диете (28,6%). Боли отмечались преимущественно длительные по продолжительности (76,2%); они были, как правило, тупыми, ноющими (85,7%), реже (14,3%) носили приступообразный и характер.

Для симпатотоников и эйтоников были характерны боли, не связанные с приемом пищи (41%), реже встречались боли сразу после еды (32,8%) и еще реже через 1,5–2 часа после еды (26,2%). В отличие от парасимпатиков отсутствовали натошачевые боли. У симпатотоников и эйтоников отмечались острые, приступообразные боли (70%).

Диспептический синдром у ваготоников харак-

теризовался следующими симптомами: сниженным аппетитом (81%), тошнотой (62%), послаблением стула (38,1%), отрыжкой (кислым 19%, воздухом 47,6%, пищей 14,3%), рвотой (9,5%), изжогой (4,8%). Для симпатотоников и эйтоников характерным было наличие отрыжки пищей (94,4%), запоров (71,1%), отсутствие рвоты и изжоги. Проявления диспептического синдрома уменьшились к периоду ремиссии у ваготоников и исчезли у симпатотоников и эйтоников. В клинической картине этих больных, помимо вышеуказанных симптомов, отмечались проявления вегетативной дисфункции. Наиболее существенные различия были обнаружены в астеновегетативном синдроме (АВС). Во всех группах детей АВС характеризовался наличием головной боли, утомляемостью, но у ваготоников он был интенсивнее и сохранялся в период ремиссии. Жалобы на боли в конечностях, обмороки, синеву под глазами, субфебрилитет, бледность кожных покровов, эмоциональную лабильность, головокружение, потливость наблюдались только у ваготоников и отсутствовали у детей с симпатической и эйтонической направленностью.

У всех обследованных детей, до лечения, независимо от ИВТ и СПР, отмечалось снижение показателей клеточно-гуморального иммунитета. Однако анализ иммунограмм выявил наиболее выраженные изменения у симпатикотоников во II СПР. Наблюдалось снижение абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, угнетение их функциональной активности. Содержание ЦИК находилось в зависимости от активности заболевания- самые высокие показатели (> 195 мкг/мл) выявлены в период максимальных проявлений ХЭГД, причем у таких детей заболевание имеет непрерывно-рецидивирующее течение. Отмечено снижение иммуноглобулинов класса А, а так же изменения субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов: достоверное снижение CD-4 ($p < 0,05$), при тенденции к снижению CD-8, в связи с этим было выявлено статистически достоверное снижение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$). Описанные результаты свидетельствуют о наиболее выраженных изменениях клеток с хелперно-индукторными свойствами.

Все дети были разделены на 2 группы: первую составили 137 детей, получавших традиционную терапию, вторую – 75 детей, которые наряду с общепринятой терапией, получали Атаракс (завод ЮСБ, Бельгия) – небензодиазепиновый анксиолитик, направленный на коррекцию вегетативной дисрегуляции, в дозе 25-40 мг сутки в течение 2 недель.

На фоне терапии в 1 группе было выявлено улучшение показателей ИС, однако динамика

последних не достигла физиологической нормы, что и привело к необходимости назначения небензодиазепинового анксиолитика атаракса 2 группе, в результате чего произошли стабилизация вегетативной нервной системы, а также полное восстановление ИС (увеличение абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, улучшение их функциональной активности, снижение ЦИК, увеличение Ig А, иммунорегуляторного индекса CD-4/CD-8), особенно у детей с симпатикотонией во II СПР. Положительная динамика в виде значительного уменьшения выраженности болевого синдрома в животе, раздражительности, эмоциональной лабильности, потливости отмечено у всех детей во 2 группе, из них в 27 случаях – полное исчезновение имевшейся симптоматики. При выписке рекомендовалось продолжить терапию Атараксом в течение 1 мес. Катамнестическое наблюдение пациентов осуществлялось через 1–3 мес. За этот период отмечался выраженный терапевтический эффект (вегетокорректирующий, анксиолитический, седативный, противорвотный) в составе комплексной терапии ХГДП, побочных действий препарата не наблюдалось.

Высокая клиническая эффективность лечения коррелировала с данными морфологических и иммунологических исследований.

Выводы. Существенные изменения ИГ выявляются у детей с симпатикотонией во II СПР, что свидетельствует о ключевой роли ВНС в пубертатный период, отличающийся интенсификацией процессов обмена веществ, перестройкой иммунной и нейроэндокринной систем. Тип ВНС является одним из факторов, определяющих особенности течения ЭГД, что делает целесообразным наряду с традиционной антисекреторной терапией, использование вегетостабилизирующих препаратов, к примеру безопасного Атаракса, для улучшения эффективности лечения ЭГД, особенно у детей с симпатической направленностью ИВТ.

Литература

1. Дудникова Э.В. Диагностика и лечение хронической гастродуоденальной патологии у детей. Методические рекомендации для врачей-педиатров. – Ростов-на-Дону, 1999. 45 с.
2. Запруднов А.М., Волков А.И. Справочник по детской гастроэнтерологии. – Москва, 1995. 384 с.
3. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1991. 663 с.
4. Пайков В. А. Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии. – СПб., 1998. 190 с.

Иммунный статус при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в начале полового созревания с парасимпатической направленностью вегетативной нервной системы

Э.В.Дудникова, М.Х.Тумасова, Л.П.Сизякина

*Ростовский государственный медицинский университет,
НИИ клинической иммунологии РостГМУ, Ростов-на-Дону*

При обследовании 57 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в 1-3 стадиях полового развития (СПР), с ваготоническим типом вегетативной нервной системы были выявлены следующие изменения: исследование иммунного статуса детей ваготоников I СПР при ГЭРБ болезни до лечения свидетельствует о преимущественном нарушении клеточного иммунного ответа. Так при отсутствии достоверно значимых изменений общего количества Т-лимфоцитов, отмечается статистически значимое снижение содержания CD4⁺ лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторными свойствами, повышение содержания абсолютного количества В-лимфоцитов, при этом содержание иммуноглобулинов остается в пределах физиологической нормы, что является свидетельством функциональной недостаточности В-клеточного звена относительно здоровых детей ($p=0,01$). При исследовании нейтрофильного звена отмечается повышение их функциональной активности в НСТ-тесте и повышением адаптационных резервов, при снижении коэффициента стимуляции. Однако выявлено снижение количества клеток, экспрессирующих CD3⁺/CD11b⁺, участвующих в фагоцитозе и адгезивной реакции нейтрофилов, что является прямым нарушением элиминации иммунных комплексов и увеличении содержания их в сыворотке.

Исследование показателей иммунного статуса у детей ваготоников 2 СПР при ГЭРБ до лечения относительно показателей здоровых детей выявлено снижение содержания количества Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторными свойствами ($p=0,002$). Отмечается увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов при которых содержание иммуноглобулинов классов А, М, G остается в пределах физиологической нормы. Исследование нейтрофильного звена в НСТ-тесте свидетельствует о повышении их функциональной активности нейтрофилов, повышении адаптационных резервов, однако отмечается

снижение коэффициента стимуляции. При этом выявлено снижение количества клеток, экспрессирующих CD3⁺/CD11b⁺ и принимающих активное участие в фагоцитозе. Следует отметить нарушение элиминации иммунных комплексов и обнаружении их в повышенном количестве в сыворотке. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимущественном нарушении клеточного иммунного ответа.

Показатели иммунного статуса детей ваготоников 3 СПР при ГЭРБ до лечения позволило установить снижения содержания CD4⁺ лимфоцитов, повышение содержания абсолютного количества В-лимфоцитов относительно здоровых детей ($p=0,008$). Содержание иммуноглобулинов остается в пределах физиологической нормы. Исследование нейтрофильного звена в НСТ-тесте свидетельствует о повышении их функциональной активности нейтрофилов, повышением адаптационных резервов, снижении коэффициента стимуляции. При этом отмечается снижение количества клеток, экспрессирующих CD3⁺/CD11b⁺ участвующих в фагоцитозе и повышенном содержании ЦИК в сыворотке крови.

Таким образом, полученные данные исследования иммунного статуса свидетельствует об односторонних изменениях, характеризующихся снижением содержания субпопуляции хелперов-индукторов (CD4⁺лимфоцитов), повышением содержания абсолютного количества В-лимфоцитов (CD20⁺лимфоцитов), при сохранности в пределах нормы количества иммуноглобулинов. Повышение количества клеток, участвующих в незаконченном и законченном фагоцитозе (НСТ-тесте) и снижении функциональной активности клеток, экспрессирующих CD3⁺/CD11b⁺, повышенном содержании ЦИК в сыворотке крови. Вышеперечисленные изменения дают основание считать развитие иммунологических нарушений одним из звеньев патогенеза заболевания.

Возможности фармакологической коррекции нарушений кишечной моторики при синдроме раздраженной кишки

Л.И.Дятчина, П.М.Борщев, Е.А.Телеснин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, фармакокоррекция, дюспаталин, эубикора.

Наибольшие трудности в выборе лекарственной терапии возникают у больных с СРК (синдром раздраженной кишки), протекающего с болями в животе и выраженным метеоризмом. Механизм абдоминальных болей при этом варианте СРК связан не только со спастическими нарушениями моторики кишки и растяжением кишечной стенки, но и нарушением транзита газа по кишечнику, даже при незначительном увеличении его объема.

Селективный блокатор натриевых каналов мебеверин (дюспаталин) используется для купирования абдоминальных болей и оказывает не только антиспастическое, но и нормализующее действие на стенку кишки, не вызывая рефлекторной гипотонии, что позволяет эффективно применять препарат у больных с СРК, страдающих как запорами, так и диареей. Одновременное применение пребиотика эубикора, обладающего выраженными сорбционными свойствами, способствует уменьшению метеоризма и устраняет эндогенную интоксикацию. Входящий в состав эубикора специальный штамм винных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) является источником полноценного белка, незаменимых аминокислот, липидов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, а экстрадированные отруби, не подвергаясь ферментации и не растворяясь в желудочном соке, достигают толстой кишки, где создают дополнительную поверхность, на которой абсорбируются бифидо- и лактобактерии. Способствуя повышению метаболической активности кишечного содержимого, эубикор не усиливает медикаментозную нагрузку на организм.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности двух схем лечения СРК: монотерапия мебеверином и комбинированная терапия мебеверином и эубикором.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено открытое сравнительное исследование. Всего в исследование было включено 34 человека (26 женщин и 8 мужчин) с СРК, протекающим с метеоризмом и болями в животе в возрасте от 20 до 55 лет. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 10 лет. Больные проходили обследование и получали лечение в амбулаторных условиях. Диагноз СРК устанавливали методом исключения других заболеваний органов брюшной полости, протекающих со сходной симптоматикой. Больным проводилась фиброгастроудоденоскопия, колоноскопия с морфологичес-

ким исследованием биоптата, УЗИ органов брюшной полости, копрограмма, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, ЭКГ. У 18 (53%) пациентов течение болезни было непрерывным или часто рецидивирующим. У 16 (47%) отмечались относительно короткие периоды полного отсутствия симптомов или ощущения легкого дискомфорта. Мебеверин назначался в капсулах по 200 мг 2 раза в сутки, эубикор – по 1-2 пакета 3 раза в день. Больные были разделены на 2 группы: первая группа – 20 пациентов получала монотерапию мебеверином, вторая группа – 14 человек мебеверин с добавлением эубикора. Продолжительность лечения составила 28 дней. Динамика клинических симптомов повышенного газообразования и болей в животе оценивалась по 4-х бальной системе (0 – отсутствие симптомов, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный симптом) и частоты стула. Критерием клинической эффективности являлась динамика клинических проявлений в процессе проводимой терапии («отличный результат» – исчезновение всех клинических симптомов, «хороший результат» – значительное снижение выраженности клинических симптомов, «удовлетворительный результат» – незначительное снижение интенсивности клинических проявлений и «неудовлетворительный результат» – отсутствие положительной динамики или отрицательная динамика клинических симптомов).

Результаты исследования и обсуждение. Клиническую оценку динамики симптомов проводили через 14 и 28 дней лечения. Абдоминальный болевой синдром и метеоризм регистрировался у всех больных до начала лечения, запоры отмечались у 18 (53%) пациентов, послабление стула у 16 больных (47%).

Динамика клинических симптомов после 14-28 дней лечения мебеверином (1 группа – 20 больных) представлена в таблице 1.

Через 14 дней лечения мебеверином в 1 группе больных боли и метеоризм исчезли или значительно уменьшились у 11 (55%) и 15 (75%) больных соответственно, а через 28 дней клинический эффект был более значительным – у 15 (75%) и 16 (80%) больных. После 14 дней лечения положительный эффект во второй группе больных был достигнут соответственно у 9 (64%) и 11 (79%) пациентов, а после 28 дней терапии у 12 (86%) и 14 (100%) больных. У всех больных второй группы полностью исчезло урчание в животе. Положительная динамика в виде исчезновения или значительного умень-

Таблица 1

Симптом	До лечения, баллы	Через 14 дней	Через 28 дней
	1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Боль	1/5 7/35 12/60	3/15 8/40 9/45 -	5/25 10/50 5/25 -
Метеоризм	- 8/40 12/60	6/30 9/45 4/20 -	8/40 8/40 4/20 -

Таблица 2

Симптом	До лечения, баллы	Через 14 дней	Через 28 дней
	1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Боль	2/14 5/36 7/50	3/21 6/43 5/36 -	7/50 5/36 2/14 -
Метеоризм	- 5/36 9/64	4/29 7/50 3/21 -	9/64 5/36 - -

шения клинических проявлений кишечной диспепсии наступала раньше, чем купировались абдоминальные боли.

При поступлении у всех больных наблюдались нарушения стула в виде запоров (стул менее 2-3 раз в неделю) – у 18 (53%) больных или послабления стула (до 2-4 раз в день) – у 16 (47%) больных. Через 14 дней у больных 1 группы наблюдалась тенденция к нормализации стула у 5 из 12 больных (42%) с запорами и у 4 из 8 больных (50%) с диареей, а после 28 дневного курсового лечения мебеверином – у 7 (58%) и 6 (75%) пациентов соответственно. Во второй группе больных восстановление нарушенного стула происходило в более ранние сроки и отмечалась у 5 из 8 (62%) пациентов с запорами и у 5 из 6 (83%) больных с диареей, а через 28 дней положительная динамика наблюдалась у 6 из 8 (75%) больных, страдающих запорами, и у всех пациентов (100%) с поносами. Восстановление нарушенного пассажа по кишечнику у больных, которые получали мебеверин с добавлением эубикора происходило не только в более ранние сроки, но наблюдалось у большего числа больных. На фоне приема эубикора у пациентов отмечалось улучшение копрограммы в виде исчезновения жирных кислот, мылов, йодофильных бактерий – у 91% больных и только у 45% больных, принимающих мебеверин. у ряда больных 2 группы (5 пациентов) наблюдалась нормализация биохимических показателей, которые повышались до начала лечения (билирубина, трансаминаз, нарушений белкового обмена), что свидетельствовало об уменьшении эндогенной интоксикации.

Выводы.

1. Мебеверин оказался эффективным препаратом в лечении СРК, протекающего с абдоминаль-

ными болями и метеоризмом. После 4 недельного курса лечения «отличный результат» и «хороший результат» был достигнут у 58% больных с абдоминальным болевым синдромом и у 75% пациентов с симптомами кишечной диспепсии.

2. Добавление к мебеверину эубикора позволило достичь «отличного и хорошего результата» после 4 недель терапии у 86% больных с абдоминальными болями и 100% больных с проявлениями кишечной диспепсии.

3. В обеих группах больных отмечалось восстановление нарушенного пассажа по кишечнику, однако при приеме мебеверина с эубикором восстановление происходило в более ранние сроки от начала лечения, а эффект был более выраженным.

Литература

1. Амелин А.В. Клиническая фармакология Мебеверина (Дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. № 1. С. 1-4.
2. Буторова Л.И. Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмилем. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* – 2004. № 3. С. 28-32.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальной заболевание. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* – 2003. № 6. С. 2-10.
4. Шевяков М.А. О влиянии пребиотиков на интестинальный микробиоценоз у больных с синдромом раздраженного кишечника. // *В сб. "Второй съезд микологов России".* – СПб. – 2004. С. 58-60.

Opportunities of pharmacological correction of infringements of the intestinal motility at the set of symptoms of the angry intestine

L.I.Djatchina, P.M.Borshev, E.A.Telesnin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: symptoms of the angry intestine, pharmacocorrection, мебеверин, эубикор.

At 34 patients with a set of symptoms of the angry intestine after 4 week courses of treatment by a regulator of an intestinal motility мебеверин excellent and good results have been achieved at 58 % of persons with abdominal pains and at 75 % with an intestinal dyspepsia. Joint application Мебеверин and Еубикор has allowed to reach the same results accordingly at 86 % and 100 % of patients and in earlier terms.

Адекватность анестезии, критерии и пути коррекции нарушений гомеостаза при торакальных хирургических вмешательствах

В.М. Женило, А.И. Жданов, Е.А. Черногузова, В.Г. Ващенко, В.К. Кострюков

Ростовский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антиоксидантная и калликреин-кининовая система, дипептивен, ресод.

Мониторинг и коррекция основных гомеостатических систем организма в динамике хирургического вмешательства является актуальной проблемой анестезиологии. Развитие окислительного стресса и интенсификация протеолиза являются важными патогенетическими факторами, определяющими особенности преодоления последствий «хирургического стресса».

Целью нашей работы явилось изучение некоторых показателей антиоксидантной (АОС) и калликреин-кининовой систем (ККС) – важнейших гомеостатических систем крови, у торакальных онкологических больных при общей анестезии и разработка методов повышения адаптивных возможностей организма при хирургическом стрессе. В связи с этим, традиционное анестезиологическое пособие было дополнено препаратами дипептивен и ресод, обладающими антиоксидантными и адаптогенными свойствами.

У 10 больных с онкопатологией легких до операции, после введения препаратов, на пике травматичности и через час после операции в сыворотке крови определяли активность ключевых ферментов АОС – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, об интенсивности кининогенеза судили по активности калликреина (К) и содержанию прекалликреина (ПК). Контрольную группу составили 14 практически здоровых человека.

Результаты исследования показали, что у торакальных больных с онкологической патологией отмечена депрессия антиоксидантной защиты организма, что документируется снижением активности СОД на 56,3% ($p < 0,001$) и тенденцией к снижению активности ее синергиста – каталазы, состояние протеолитических процессов,

напротив, характеризуется высокой интенсивностью калликреиногенеза, о чем свидетельствует увеличение в 2,42 раза ($P < 0,001$) активности К на фоне снижения содержания ПК на 14, 72% ($P < 0,001$) по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

Дополнение традиционной анестезии препаратами дипептивен и ресод снижает глубину операционного стресса и повышает эффективность анестезии регулируя кининогенез, что подтверждается увеличением на пике хирургического стресса содержания ПК на 13,40% ($P1 < 0,05$) по сравнению с таковыми до начала операции. Однако, в этот период отмечено самое значительное снижение активности СОД на 46,5% ($p < 0,01$) и тенденция к снижению активности каталазы по сравнению с контролем, что является, по-видимому, следствием интенсификации свободнорадикальных процессов. Подтверждением эффективности интраоперационной анестезии является стабилизация кининогенеза и активности каталазы в динамике операции. В раннем послеоперационном периоде отмечена активация ККС крови: активность К и содержания ПК увеличились по сравнению с таковыми до операции на 81,10 ($P1 < 0,001$) и 25,95% ($P1 < 0,001$), соответственно, активность СОД оставалась сниженной на 34,5% ($p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал, что применение дипептивена и ресод при торакальных хирургических вмешательствах у онкологических больных повышает адаптивно-компенсаторные возможности организма и, как следствие, эффективность анестезиологического обеспечения.

Влияние дексаметазона на динамику общих неспецифических адаптационных реакций при оперативном родоразрешении женщин с гестозом

В.М.Женило, И.В.Михно

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: дексаметазон, стресс, кесарево сечение, гестоз.

У женщин, беременность которых осложнилась тяжелым гестозом, операционный стресс вызывает быстрое истощение резервных возможностей надпочечников, приводит к нарушению гормонального обеспечения адаптационных реакций. Результаты работы отечественных исследователей доказана целесообразность и клиническая эффективность применения глюкокортикоидов у женщин с гестозом в периоперационном периоде [3]. Однако исследований о влиянии заместительной терапии дексаметазоном на течение общих неспецифических адаптационных реакций в доступной нам литературе мы не встречали.

Цель исследования: изучить особенности развития и течения общих неспецифических адаптационных реакций в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом. Оценить влияние заместительного введения дексаметазона.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии. Группу контроля составили 30 женщин с неосложненной беременностью, группу 1 – 29 женщин с тяжелым гестозом, группу 2 – 30 женщин с тяжелым гестозом, которым накануне операции назначали в/м дексаметазона-4 мг, во время развития спинномозгового блока вводили дексаметазон-8 мг в/в, в послеоперационном периоде в течение 3-х суток применяли дексаметазон-4 мг в/м 2 раза в сутки.

Определение типа общих неспецифических адаптационных реакций и их характеристики (оценку напряжения и полноценности) проводили по методике Л.Х.Гаркави и соавт. (1997) с применением компьютерной программы мониторинга показателей клинического анализа крови «Прогноз», разработанной Г.В.Долговым (2001) в динамике: до оперативного родоразрешения, в первые и пятые сутки послеоперационного периода. Определение лейкоцитарной формулы выполнялось по общепринятому способу. Забор крови из пальца осуществляли натощак, с 9 до 10 часов.

Результаты исследования и их обсуждение: у женщин с неосложненной беременностью до оперативного родоразрешения в 63,3% случаев отмечается реакция тренировки, у остальных – хронический стресс. Из них в 16,7% случаев определяется неблагоприятная реакция (напряженность общей неспецифической адаптационной реакции). Операционная агрессия закономерно приводила к формированию стрессорной реакции, при этом у 20% женщин отмечена неблагоприятная реакция. На пятые сутки послеоперационного периода у 53,3% женщин наблюдается выход из стресса с помощью реакции тренировки, что является наиболее биологически целесообразным и отражает начало формирования долговременной адаптации.

У женщин с гестозом тяжелой степени (группа 1) до оперативного родоразрешения в 65,5% случаев отмечается реакция хронического стресса, у остальных – тренировки. При этом у 48,2% женщин определяется неблагоприятная реакция. Таким образом, прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождается увеличением напряженности и неполноценности адаптационных реакций. Стрессорная реакция при оперативном родоразрешении в 51,7% случаев характеризуется как неблагоприятная. На пятые сутки послеоперационного периода выход из стресса с помощью реакции тренировки отмечен только у 31,0% женщин, у остальных рожениц определяется острый (10,4%) и хронический (58,6%) стресс. При этом 55,1% случаев реакции определяются как неблагоприятные. Увеличение количества неблагоприятных реакций и превалирование хронического стресса на пятые сутки после операции свидетельствует о тяжести нарушения гомеостаза при тяжелом гестозе и недостаточности резервов адаптационных реакций по преодолению двух стрессоров – гестоза и операционной агрессии. На этом фоне затягивается выход из стресса и формирование долговременной адаптации.

Межгрупповой анализ формирования общих неспецифических адаптационных реакций у женщин с тяжелым гестозом позволяет говорить о положительном эффекте терапии дексаметазоном, что выразилось в уменьшении неблагоприятных реакций до 36,6% в первые сутки и до 43,3% на пятые сутки послеоперационного периода, а также в уменьшении реакций хронического стресса на пятые сутки за счет увеличения реакции тренировки.

Межгрупповой анализ формирования общих неспецифических адаптационных реакций у женщин с тяжелым гестозом позволяет говорить о положительном эффекте терапии дексаметазоном, что выразилось в уменьшении неблагоприятных реакций до 36,6% в первые сутки и до 43,3% на пятые сутки послеоперационного периода, а также в уменьшении реакций хронического стресса на пятые сутки за счет увеличения реакции тренировки.

ки до 36,6% и острого стресса до 20,0%.

Выводы. Прогрессирование тяжести гестоза сопровождается увеличением частоты реакций хронического стресса и развития неблагоприятных общих неспецифических адаптационных реакций, что снижает естественную резистентность организма. Применение терапии дексаметазоном у женщин с тяжелым гестозом, благодаря коррекции гормонального обеспечения адаптационных реакций, способствует снижению частоты неблагоприятных реакций и реакций хронического стресса в послеоперационном периоде. При этом отмечается тенденция к сокращению катаболической фазы стресса и ускорению формирования реакции тренировки, что отражает наступление анаболической фазы восстановления (долгременной адаптации).

Литература

1. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакина, М.А.Уколова. – Ростов-на-Дону, 1990. 125 с.
2. Долгов Г.В. Закономерности изменений иммунологических и биохимических адаптационных реакций женского организма после хирургического стресса: автореф. дис.: доктора мед. наук / Г.В.Долгов – СПб, 1998. 43 с.
3. Садчиков Д.В. Гестоз / Д.В.Садчиков, Л.В.Василенко, Д.В.Елютин. – Саратов, 1999. 228 с.
4. Черний В.И. Постгипоксическая энцефалопатия / В.И.Черний. – Киев: Здоровья, 1997. – 336 с.

The effects of dexamethasone on dynamic stress-reaction in patients with EPH-gestosis in case of operation (Cesar section)

V.M.Genilo, I.V.Michno

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: dexamethason, stress, Cesar section, gestosis.

The article covers the research on dynamic stress-reaction of lying in patients with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with dexamethasone were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of dexamethasone to complex therapy on stress-reaction.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

Клиническая фармакология изучает воздействие лекарственных средств на организм больного человека. Развитие клинической фармакологии началось с 60-х годов, когда во многих странах резко повысились требования к испытанию новых фармакологических средств. Появилась необходимость разработки принципов и методов всестороннего изучения действия фармакологических препаратов в клинических условиях. Клиническая фармакология тесно связана с другими областями медицины и биологии. Так, раскрытие этиологии и патогенеза многих заболеваний позволяет не только создать необходимый лекарственный препарат, но и разработать рациональные методы его применения. Благодаря успехам аналитической химии и разработке высокочувствительной аппаратуры стало возможным определение в тканях и в жидкостях организма ничтожно малых концентраций лекарственных веществ, исследование их биотрансформации и выведения из организма. В разных странах положение клинической фармакологии как науки не одинаково. В некоторых из них она выделена в отдельную дисциплину, а в системе здравоохранения работают специально подготовленные клинические фармакологи. В других – клиническая фармакология как наука не существует, однако в настоящее время стало очевидным, что каждый врач независимо от специализации должен хорошо знать основы клинической фармакологии, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии.

Особенности течения и лечения артериальной гипертонии у больных туберкулезом различной локализации

Н.Ю.Клименко, Н.В.Дроботя

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: артериальная гипертония, нолипрел-форте, электро- и эхокардиография.

В настоящее время широко распространенным является сочетание туберкулезного процесса и артериальной гипертонии (АГ), что диктует необходимость выявления возможных нейрогуморальных и вегетативных механизмов, которые усугубляют гемодинамические расстройства в организме этой категории больных с целью их последующей адекватной коррекции.

Целью исследования явилось изучение особенностей патогенетических механизмов нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы у больных АГ в сочетании с туберкулезом различной локализации и эффектов 12-недельной терапии данных больных нолипрелом-форте.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных туберкулезом (ТБС) различной локализации, в возрасте от 18 до 70 лет. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 30 больных – сочетание туберкулеза с АГ, которым был назначен

прием алкоголя, длительность туберкулезного анамнеза и проводимую в настоящее время противотуберкулезную терапию, сопутствующие заболевания и их терапию.

Проводился анализ историй болезни, клинических данных и лабораторных методов исследования. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью комплекса функциональных методов исследования, включающих: измерение АД по методу Короткова, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (Эхо КГ). По данным СМАД рассчитывали усредненные показатели САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы, ЧСС. По данным Эхо КГ в динамике оценивали показатели систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Особенности вегетативных влияний на гемодинамику изучали

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование: Таблица 1

Показатель	1-я группа	2-я группа
1	2	3
Мужчины; из них:	21	24
-больные ТБС легких	13	16
-с внелегочным процессом:	8	8
Женщины, из них:	9	6
- больные ТБС легких:	4	4
- с внелегочным процессом:	5	2
1	2	3
Средний возраст, годы	51,4±1,9	61,0±2,3
Давность ТБС процесса:		
-впервые выявленный	12	14
-прогрессирующий	18	16
Длительность анамнеза АГ:		
- на фоне течения ТБС	10	
-туберкулезный процесс предшествовал появлению АГ	25	
ИМТ	27,3±0,3 кг/м ²	25,2±0,4 кг/м ²
курение	52% больных	54% больных
общий холестерин плазмы	5,8 ±0,2 ммоль/л	4,5 ±0,1 ммоль/л
ПТИ	115±1,2 %	87±1,4 %

нолипрел-форте (престариум 4 мг + индапамид 1,25 мг, Servier, Франция), 2-я группа – больные туберкулезом, но без АГ-30 чел.

При первичном осмотре учитывали следующие показатели: возраст, пол, рост, массу тела, ИМТ, АД и ЧСС, длительность АГ, профессиональные и поведенческие факторы риска, куре-

нием последовательного анализа временных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР). Рассчитывали показатели, характеризующие уровень общей вегетативной эфферентации сердца: SDNN-стандартное отклонение всех интервалов R-R, CV-индекс вариабельности интервалов R-R; АМо (амплитуду моды), Мо (мода), индекс напря-

Основные показатели вегетативного баланса

Таблица 2

Показатель	Больные ТБС в сочетании с АГ	Больные ТБС в сочетании с АГ (ортопроба)	Больные ТБС	Больные ТБС (ортопроба)
ЧСС, уд/мин	88±3,1	108 ± 3,3*	71,2 ± 3,1	95 ± 3,7
SDNN, мс	36,3± 3,6	30,8 ± 4,4*	39,7 ±3,8	35 ± 4,3
CV, %	5,1 ± 1,2	5,8 ± 1,3	4,6 ± 1,6	4,8 ± 1,7
АМо, %	77,4 ± 3,1	83,3 ± 4,1	67,5 ± 2,4	60,2 ± 1,6
Мо, сек	0,67 ± 0,17	0,4± 0,14*	0,7 ± 0,12	0,68 ± 0,14
ИН, у.е.	280 ± 44,4	491 ± 70,3*	198 ± 27,8	267 ± 45,3*

p < 0,05

жения (ИН) по методике Р.М. Баевского и коэффициент реакции (Кр) при проведении активной ортостатической пробы. Функция эндотелия оценивалась реографическим методом. Тестом, вызы-

вали более выраженными и проявлялись в существенных изменениях вегетативной регуляции кровообращения: гиперсимпатикотонии и снижении адаптационных возможностей организма.

Структурно-функциональные показатели левого желудочка у обследованных больных и их динамика на фоне терапии нолипрелом-форте

Таблица 3

Исследуемые параметры	Группы больных		
	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	На фоне терапии нолипрелом-форте
КДР ЛЖ, см	4,18±0,65	5,51±0,83	4,98±0,49
КСР ЛЖ, см	3,23±0,72	3,16±0,74	3,21±0,85
ТМЖП, см	1,29±0,32	0,95±0,45	1,08±0,71
ТЗСЛЖ, см	1,21±0,33	0,98±0,21	1,12±0,54
ММЛЖ, г	242,12±1,40	155,94±1,96	189 ±1,23
иММЛЖ, г/м ²	136,62±0,82	112,23±0,78	129±0,48
УО ЛЖ, мл	60,23±2,81	73±1,5	76±2,13
ФВ ЛЖ, %	50, 12±1,2	59±1,4	64±2,1
Е/А	0,82±0,06	1,11±0,02	0,92±0,08

Примечание² – достоверность различия показателей 1-й и 2-й групп: -p<0,01 ;

^{2 2} --p <0,001- достоверность различия с показателями 1-й группы.

Динамика параметров СМАД на фоне терапии нолипрелом-форте

Таблица 4

	До лечения	Через 12 недель
Ср.САД за сутки (мм рт. ст.)	152,4±4,1мм.рт.ст	122,0± 2,5мм.рт.ст.
Ср.ДАД за сутки (мм рт. ст.)	98,5±1,6мм.рт.ст.	83,6±1,3 мм.рт.ст.
ЧСС, уд. в мин	88,4±3,1 в минуту	70,92±6,73 в минуту

-различия достоверны (p<0,01)

вающим эндотелий-зависимую вазодилатацию периферических артерий (ЭЗВД), являлась реактивной гиперемия.

Результаты. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование:

Клиническая характеристика групп больных туберкулезом в сочетании с АГ и больных туберкулезом без данного сочетания, представленная в таблице 1, оказалась сопоставимой по возрасту, полу, ИМТ.

Результаты исследований, представленные в таблице 2, свидетельствуют о нарушении ВСР в обеих группах, однако у больных с сочетанием туберкулеза и артериальной гипертензии они

Активная ортостатическая проба приводила к достоверному увеличению ЧСС, снижению показателя SDNN, снижению значений Мо и увеличению индекса напряжения, свидетельствуя таким образом о недостаточности компенсаторных возможностей организма у больных АГ в сочетании с ТБС.

Показатели ЭЗВД в группе больных туберкулезом, осложненного АГ, были достоверно ниже; чаще при пробе с реактивной гиперемией отмечалась парадоксальная реакция плечевой артерии.

В группе больных туберкулезом в сочетании с АГ, данные ЭХО КГ свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции ЛЖ в 54% случаев, ГМЛЖ в 68%, ГМЖП-35%, снижение ФВ в 26%.

В течение 12-недельной терапии нолипрелом-форте наблюдалось достоверное уменьшение патологического ремоделирования и улучшение параметров функционирования ЛЖ (табл. 3), а также достоверное снижение средних показателей САД и ДАД за сутки и пульсового давления (табл.4).

Комбинированная терапия нолипрелом-форте способствовала не только снижению АД, но и значительному восстановлению нарушенной ЭЗВД, относительной нормализации дисбаланса вегетативных влияний на кровообращение, положительной динамике Эхо КГ показателей.

Выводы. Полученные результаты указывают на различную степень выраженности патологи-

ческих изменений миокарда, эндотелиальную дисфункцию и нарушение центральных и местных механизмов регуляции гемодинамики у больных ТБС в сочетании с АГ. Комбинированная гипотензивная терапия нолипрелом-форте приводила к достижению целевого уровня АД, улучшала систолическую и диастолическую функцию сердца, и способствовала нормализации состояния эндотелия. Все это позволяет рекомендовать включение нолипрел-форте в схему лечения больных туберкулезом в сочетании с артериальной гипертензией.

Features of current and treatment of an arterial hypertension at sick of a tuberculosis of various localization

N.Yu.Klimenko, N.V.Drobotya

Rostov State Medical University, Rostov-on -Don

Key words: arterial hypertension, noliprel-forte, electro-echocardiography.

The combination of a tuberculosis and an arterial hypertension represents a serious scientific and practical problem. The purpose of research was studying features of infringement of activity of cardiovascular system at the given category of patients with the purpose of their subsequent adequate correction angiotensin converting enzyme inhibitor noliprel-forte. 60 various localizations sick by a tuberculosis are included in research, from them at 30 there was a combination to an arterial hypertension by which has been appointed within 12 weeks noliprel -forte. A condition of cardiovascular system estimated by means of a complex of functional methods of the research including: Measurement of arterial pressure, electrocardiogram, daily monitoring of arterial pressure, an echocardiography. Feature of vegetative influences studied by the analysis of parameters of variability of an intimate rhythm. The received results testified to infringement of the central and local mechanisms hemodynamiks at the majority sick of a tuberculosis in a combination to an arterial hypertension. Therapy noliprel -forte led to achievement of a target level of arterial pressure, improvement systolic and diastolic to function of heart and a condition endothelium. All this allows to recommend inclusion noliprel -forte in the scheme of treatment sick of a tuberculosis in a combination to an arterial hypertension.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Влияние вегетативных нарушений на развитие нежелательных явлений в динамике тимолептической терапии у пациентов с депрессивным эпизодом на фоне органической недостаточности головного мозга

Е.Ю.Леонова, М.Н.Дмитриев

Ростовский государственный медицинский университет,
Городская больница № 4, ЦГБ №1 имени Семашко, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: вегетативные нарушения, депрессивные расстройства (ДР), нежелательные явления (НЯ), пиразидол, сертралин.

Наиболее актуальным вопросом психофармакотерапии ДР на сегодняшний день стала оценка не столько эффективности того или иного препарата, сколько оценка его переносимости. Поскольку современные антидепрессанты к концу четвертой недели терапии независимо от их механизма действия и химической структуры обладают примерно равной эффективностью [4, 1], то результат терапии зависит в основном от переносимости терапии.

Особенно важной проблема переносимости психофармакотерапии (ПФТ) становится у больных с коморбидной патологией. На сегодняшний день наблюдается высокая встречаемость ДР, особенно у пациентов, перенесших ишемический инсульт [2, 3, 5]. Часто возникает необходимость комбинированного назначения препаратов, чреватое непрогнозируемым изменением их фармакодинамики и фармакокинетики. Скорость развития эффекта, его длительность, сила эффекта и вероятность развития нежелательных эффектов крайне индивидуальна, в 20-95% случаев генетически детерминирована.

Целью работы был сравнительный анализ переносимости антидепрессантов разных химических групп и его зависимости от состояния вегетативных показателей у пациентов с впервые диагностированным депрессивным эпизодом в восстановительном периоде ишемического инсульта.

В исследовании приняли участие 125 пациентов 35-55 лет с депрессивным эпизодом средней степени тяжести по МКБ-10 в восстановительном периоде ишемического инсульта с легкой степенью неврологических нарушений. Редукцию ДР оценивали по шкале Гамильтона (HDRS-21), а переносимость ПФТ оценивали по шкале побочных реакций UKU "Udvald for Kliniske Undersogelser Scale" на 1-й, 7-й, 14-й и 28-й дни терапии. Определяли вегетативный тонус, реактивность и обеспечение по методике А.М. Вейна (1998) до начала лечения, а также на 7-й, 14-й и 28-й день терапии. В зависимости от получаемого лечения всех больных разделили на 5 групп. В 1-й группе пациентов (36 человек) проводилась базисная терапия (БТ) – аспирин 2 мг/кг 1 раз в день и фезам по 1 капсуле 3 раза в день. 36 человек 2-й группы получали пиразидол 2 мг/кг 1 раз в сутки с БТ. В 3-й

группе (37 человек) БТ проводилась на фоне стимулотона 0,71 мг/кг 1 раз в сутки. В 4-й и 5-й группах (по 8 человек) на фоне плацебо под видом пиразидола и стимулотона проходила БТ. Статистическую обработку результатов производили на IBM PC с использованием стандартных пакетов программы «STATISTICA 6». Для выявления тесноты связи между данными использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Определение существенности различий между сравниваемыми выборками проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Исходно у больных всех групп выявили высокую встречаемость патологических типов вегетативной реактивности и обеспечения: недостаточные показатели у 34,4%; 28,0%, избыточные у 40,0%; 36,0% пациентов.

В 1-й, 2-й, 4-й, 5-й группах в процессе наблюдения отметили достоверное повышение симпатических показателей (42,05%; 48,86%; 44,94%, $p<0,05$). В 3-й группе на 7-й день терапии отметили достоверное увеличение числа лиц с повышением симпатической регуляции вегетативного статуса (45,95%; 48,65%; 37,84%, $p<0,05$), но на 14-е и 28-е сутки терапии наблюдали статистически значимое увеличение эйтонических показателей (48,65%; 40,54%; 43,24%, $p<0,05$), при снижении симпатических (35,14%; 37,84%; 32,43%, $p<0,05$).

50%-й редукции ДР на 7-й день не выявили, на 14-й день зарегистрировали у 8,3% в 1-й группе, у 16,67% во 2-й группе, у 37,84% в 3-й группе, 12,5% в 5-й группе, в 4-й группе редукция ДР отсутствовала. На 28-й день лечения 50%-ю редукцию депрессии выявили только у 52,78% во 2-й группе, у 72,97% в 3-й группе.

Число НЯ между группами достоверно не различалось между пациентами с разными видами терапии и составило 36,8%-50,0%, но к 28 дню терапии их число было достоверно ниже в 3-й группе. Степень выраженности НЯ – до 2 баллов – незначительно затрагивающая повседневную деятельность, обеспечила удовлетворительную переносимость без отказов от лечения. Наиболее часто НЯ развивались на первых неделях терапии в виде веге-

тативных и несколько реже в виде психических расстройств. Кроме этого, в группе с использованием пиразидола регистрировали неврологические НЯ: тремор, парестезии (27,8%), а с сертралином – расстройства в сексуальной сфере: снижение либидо, нарушение оргазма (36,8%).

При этом мы обнаружили зависимость между исходно нарушенными типами вегетативной реактивности, обеспечения и частотой НЯ ($r=0,73-0,96$). Вегетативные НЯ во время лечения были прямо связаны с симпатической реактивностью ВНС ($r=0,86-0,96$). Развитие психических НЯ на 14-й день в 2-й и 3-й группах было связано с уменьшением значения по HDRS-21 ($r=-0,75-0,89$), но на 28-й день обнаружили конверсию характера зависимости, то есть с увеличением значений психических НЯ увеличивались значения HDRS. Во 2-й и 3-й группах нормализация вегетативных показателей была прямо связана с эффективностью тимолептической терапии ($r = 0,73-0,91$).

Выявлена достоверная зависимость между редукцией депрессивного симптомокомплекса и повышением частоты НЯ на второй неделе терапии как при использовании пиразидола, так и стимулотона, при нивелировании ее при продолжении тимолептической терапии.

Риск развития НЯ при прочих равных условиях достоверно выше при изначальном дисбалансе вегетативной реактивности и обеспечения, как по избыточному, так и по недостаточному типам.

Независимо от типа проводимой терапии на первой неделе от начала лечения было зарегистрировано изменение вегетативной реактивности и тонуса в виде повышения симпатических значений. Однако наличие таких же изменений в груп-

пах плацебо и редукции выявленных изменений после 1 недели позволяет исключить специфическое влияние антидепрессантов на повышение симпатических значений.

Сравнивая влияние сертралина и пирлиндола в процессе курсовой терапии был установлен вегетостабилизирующий эффект первого препарата и повышение симпатических значений при применении второго. Соответствующая динамика коррелировала с частотой НЯ и на 28-й день.

Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – №1. – 2005. – С 9-12.
2. Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (Приложение "Инсульт")*. 2001. № 2. С. 35-39.
3. Леонова Е.Ю., Дмитриев М.Н. Структура психических и вегетативных расстройств у пациентов с ишемическим инсультом // *Тез. докл. первой научно-практической конференции психиатров и наркологов южного федерального округа. 17 - 18 июня 2004 г. – Ростов-на-Дону. – 2004. – С. 290- 293.*
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бином. 2002. С.256
5. Berg A., Palomski H., Lehtihalmes M., Linnquist J., Kaste M. Poststroke depression. An 18-month follow up. // *Stroke*. 2003. V.34. № 1. P.138-143.

Vegetative disorders influence on of the adverse reaction progressing in the antidepressive treatment dynamics in the patients with a depressive episode with organic brain disorders

E.U.Leonova, M.N.Dmitriev

*Rostov State Medical University, Municipal Hospital No. 4,
Semashko Central Municipal Hospital No. 1, Rostov-on-Don*

Key words: vegetative disorders, depressive disorders (DD), adverse reaction (AR), pyrazidol, sertraline.

The problem of treatment of poststroke depression has received great actuality in connection with high abundance. Adverse reaction on antidepressant action affect to the quality of life and may result in non-compliance with medication. Vegetative disorders frequently observed at depression and complicate its treatment. The aims of the present study were to examine the link between the reset state and dynamics of vegetative indexes and adverse reactions of the selective serotonin reuptake inhibitors - stimulon (sertraline) and monoamine oxidase inhibitors – pyrazidol for the patients with poststroke depression.

Фармакотерапевтическая коррекция метаболической устойчивости эндотелиоцитов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом

М.К. Лукьянчиков, В.П. Терентьев, А.Д. Багмет, Э.В. Курбатова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистый эндотелий, антиоксидант.

Активация свободнорадикальных процессов при артериальной гипертензии (АГ) и сахарном диабете (СД) ведет к уменьшению синтеза эндогенного оксида азота (NO), связывает NO при реакции липидными радикалами, тем самым снижает эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уменьшает эффективность многих классов гипотензивных препаратов, так как они реализуют свою фармакологическую активность через систему эндогенного NO [1]. В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучить эффективность мексикора на фоне комплексной традиционной терапии АГ и СД в отношении коррекции нарушений вазодилатации сосудов и метаболической устойчивости эндотелиоцитов.

Результаты работы получены при исследовании 45 больных с АГ и СД, из них 16 мужчин и 29 женщин. Средний возраст составил $54,7 \pm 0,15$ года. Метаболическую устойчивость эндотелия у пациентов оценивали при исследовании фармакологически потенцируемой эндотелийзависимой вазодилатации. На первом этапе больным подкожно вводили 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и с помощью доплерографического ультразвукового метода определяли изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней. По изменению диаметра артерии и проценту прироста его величины после пробы по сравнению с исходным значением оценивали эндотелийопосредованные вазодилатационные способности артерии. Для этого использовали эхографическую систему ACUSON 128 XP/10 (США). На следующий день больному вводили в прежнем объеме метахолин и внутривенно 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. Вновь определяли изменение диаметра и скорости кровотока в артерии. Если при введении аскорбиновой кислоты имело место дополнительное расширение артерии и повышение амплитуды ЭЗВД, то у эндотелиоцитов была сохранена метаболическая устойчивость к окислительному стрессу [4,5].

Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитритов/нитратов в плазме крови с помощью реактива Грисса [3]. Плазменное содержание нитритов/нитратов определяли до и после окклюзионной пробы.

Больные, получавшие в комплексе с сахароснижающей (диабетон МВ) и антигипертензивной терапией (эналаприл и норваск) препарат метаболического плана мексикор (метилэтилпиридинола

сукцинат, ЭкоФармИнвест, Россия) в дозе 6 мг/кг/сут в течение двух недель с последующим переходом на капсулированную форму до одного месяца, составили основную группу ($n=25$). Пациенты, не получавшие дополнительно мексикор, были объединены в контрольную группу ($n=20$). Мексикор инактивирует свободные радикалы и препятствует их образованию, участвует в восстановлении антиоксидантов, усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза, ингибирует перекисное окисление липидов, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы) [2]. В связи с этим, мексикор можно назвать препаратом метаболического плана.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA 6.0".

У больных клинических групп через 12 недель терапии установлено улучшение функционального состояния эндотелия сосудов. У больных контрольной группы ЭЗВД плечевой артерии при пробе с метахолином увеличивалась с $2,53 \pm 0,54\%$ до $5,91 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). При этом, величина прироста скорости кровотока изменялась с $34,3 \pm 73,27\%$ до $74,83 \pm 3,25\%$ ($p < 0,05$). У больных основной группы через 12 недель лечения ЭЗВД возрастала в большей степени: с $2,74 \pm 0,1\%$ до $9,23 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). То есть, была крайне близка к нормальной величине вазодилатации при активации мускариновых рецепторов. Амплитуда прироста ЛСК возрастала практически в 3 раза: с $33,1 \pm 22,39\%$ до $95,9 \pm 13,76\%$ ($p < 0,05$).

Различие в изменении вазодилатационных способностей сосудов у больных двух групп можно объяснить активным изменением метаболической устойчивости эндотелия у пациентов основной группы. Так, сочетание стандартной терапии с антиоксидантом мексикором сопровождалось повышением метаболической устойчивости эндотелия. Это проявлялось в более выраженном приросте диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока после введения аскорбиновой кислоты у пациентов в основной группе.

У больных двух групп после лечения наблюдалось повышение амплитуды вазодилатационного ответа и при выполнении окклюзионной пробы. У больных контрольной группы ЭЗВД возрастала с $5,87 \pm 0,62\%$ до $8,43 \pm 0,48\%$ ($p < 0,05$), а у пациентов основной группы амплитуды ЭЗВД увеличивалась

в большей мере (с $6,49 \pm 0,39\%$ до $11,24 \pm 0,36\%$). Так, если у пациентов контрольной группы ЭЗВД при окклюзионной пробе возросла, но, по-прежнему, оставалась сниженной, то у больных основной группы после лечения с включением антиоксиданта мексикора произошла нормализация вазодилатационного ответа.

В большей степени выраженная вазодилатационная реакция в ответ на окклюзию у больных основной группы объяснялась более благоприятными изменениями обмена оксида азота. Так, в контрольной группе у больных АГ и СД после лечения исходный уровень нитратов/нитритов в плазме практически достоверно не изменился ($27,21 \pm 0,29$ мкмоль/л до и $25,41 \pm 0,79$ мкмоль/л после лечения), хотя прирост метаболитов азота после лечения происходил с большей амплитудой ($48,82 \pm 2,17\%$ после лечения и $20,64 \pm 1,87\%$ исходно). У больных основной группы исходный уровень нитратов/нитритов после лечения снижился с $28,96 \pm 1,14$ мкмоль/л до $23,73 \pm 1,64$ мкмоль/л, а после пробы амплитуда прироста плазменных нитратов/нитритов была большей после курса лечения.

Итак, у больных АГ и СД назначение корригирующей терапии с включением антиоксиданта метилэтилпиридинола сукцината обеспечивает дополнительный терапевтический эффект, заключающийся в более выраженном увеличении прироста нитратов/нитритов в плазме крови, нормализации вазодилатационных сосудистых реакций при хемо-и механостимуляции эндотелия, повышении метаболической устойчивости эндотелия к

окислительному стрессу. Таким образом, восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с метахолином и реактивной гиперемией как необходимое звено в цепи эффективного терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска, было достигнуто при комбинации стандартной антигипертензивной и сахароснижающей терапии с антиоксидантом мексикором.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium medicum*. – 2004. – Т.10. – No.2. P.89-96.
2. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – М., 2003. 27 с.
3. Guevara I., Iwanek J., Dembinska-Kiec A. et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction // *Clin. Chim. Acta*. -1998. – Vol.274. –No.2. P.177-188.
4. Ting H.H., Timimi F.K., Boles K.S. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol.97. P.22-28.
5. Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., Roddy M.A. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. P.2617-2622.

Pharmacotherapeutic correction of metabolic stability of endotheliocytes with patients suffering from arterial hypertension and diabetes

M.K.Lukiantchikov, V.P.Terentiev, A.D.Bugmet, E.V.Kurbatova

Rostov State Medical University, Rostov -on-Don

Key words: arterial hypertension, diabetes, vascular endothelium, antioxidant.

As a result of examination 45 patients suffering from arterial hypertension and diabetes was proved that addition to standart therapy of antioxidant of methylethylpyrinol succinate is accompanied by endothelium function improvement, lowering of oxidizing stress and rising of metabolic stability of endothelium.

Состояние клеточной β -адренорецепции при артериальной гипертензии и ее модификация на фоне лечения различными формами β -адреноблокатора метопролола

О.А.Манешина, М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, А.С.Духанин

ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Ключевые слова: В-адренорецепторы, артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы.

В-адреноблокаторы (БАБ) широко используются в лечении артериальной гипертензии (АГ). В ряде крупных клинических исследований было показано, что БАБ способны снижать риск смертности и сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Стремление повысить эффективность и безопасность проводимой терапии привело к разработке новых форм БАБ с усовершенствованной системой доставки лекарственного вещества. Форма метопролола с контролируемым высвобождением (CR/XL) обеспечивает поддержание постоянной концентрации препарата в крови [1]. Это должно приводить к более стабильному антигипертензивному эффекту в сравнении с обычной формой препарата [2]. Однако антигипертензивный эффект метопролола не коррелирует с концентрацией препарата в крови [3]. Поэтому изучение состояния и модификации клеточной β -адренорецепции на фоне лечения различными формами метопролола, вероятно, сможет дать ответ на вопрос об отличиях в действии различных форм препарата на рецепторном уровне.

Цель исследования заключалась в оценке состояния клеточной β -адренорецепции у больных с АГ в сравнении с нормотензивными добровольцами и модификацию клеточной β -адренорецепции на фоне лечения метопрололом у больных с АГ 1-2 степени.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 пациентов со стабильным течением эссенциальной АГ 1-2 степени и 10 нормотензивных добровольцев. По массо-ростовым показателям группы были сопоставимы с другом. Исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе проводилось изучение состояния клеточной β -адренорецепции у больных с АГ 1-2 степени и нормотензивных добровольцев. На втором этапе пациенты с АГ получали лечение метопрололом с контролируемым высвобождением (CR/XL) в дозе 100 мг однократно в сутки и метопрололом с обычным высвобождением (IR) в дозе 50 мг два раза в сутки по методике перекрестного дизайна. До начала терапии, на 7 неделе лечения и на 17 неделе терапии у всех пациентов с АГ, включенных в исследование, была взята кровь для изучения параметров β -адренорецепторов (β -АР) (B_{max} , K_d , ISO, IC50 (P), IC30(M)), проведено физикальное обследование с измерением офисного АД, ЧСС (методом Короткова в положении сидя 3-хкратно с интервалом в 1 минуту), ЭКГ, проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием суточных мониторов Medinex 02 ABPM. Изучались следующие харак-

теристики β -АР:

- B_{max} – количество участков связывания β -АР на периферических лимфоцитах;
- K_d – константа равновесной диссоциации;
- ISO – изопротеренолол-стимулированный уровень цАМФ;
- IC30(M) – концентрация метопролола, снижающая эффект ISO на 30%;

Изучение специфического связывания лигандов β -АР лимфоидными клетками проводилось с помощью меченного 3Н-дигидроалprenолола. Изучение влияния ISO на содержание цАМФ в лимфоидных клетках с помощью стандартных наборов фирмы "Amersham".

Результаты исследования. У больных с АГ наблюдался достоверно более высокий уровень плотности β -АР на периферических лимфоцитах (B_{max}) в сравнении с нормотензивными добровольцами: 2393 ± 100 (1790-3210) пмоль/млн кл vs 1215 ± 46 (1010-1460). Также у больных с АГ 1-2 степени было выявлено повышение показателя ISO $2,7 \pm 0,1$ (2,2-3,4) vs $1,7 \pm 0,1$ (1,2-2,6) уч.связ/кл в сравнении с нормотензивными добровольцами.

Обе формы метопролола (CR/XL и IR) оказывали достоверно снижали показатели АД (САД, ДАД) и ЧСС по данным офисных измерений ($p < 0,001$). На фоне терапии метопрололом CR/XL наблюдалось более выраженное снижение ДАД на 15 ± 1 мм.рт.ст. по сравнению с 10 ± 2 мм.рт.ст. на фоне лечения метопрололом IR ($p < 0,01$), однако, по остальным показателям статистически значимых отличий выявлено не было. Было отмечено почти идентичное снижение ЧСС до 69 ± 3 ($p < 0,001$) и 70 ± 1 ($p < 0,001$) ударов в минуту на фоне лечения CR/XL и IR, соответственно.

Согласно результатам СМАД, выявлена статистически значимая динамика снижения показателей СМАД на фоне терапии обеими препаратами, кроме показателей дневного САД и ночной ЧСС. Значимых различий в эффективности препаратов и степени снижения АД найдено не было. Однако, также как и при офисном измерении, было выявлено равнозначное снижение ЧСС на фоне обоих режимов терапии CR/XL и IR до 70 ± 2 ($p < 0,01$) и 70 ± 2 ($p < 0,001$) ударов в минуту, соответственно.

Динамика параметров β -АР представлена в таблице.

Выводы.

1. У пациентов с АГ 1-2 степени наблюдаются нарушения клеточной β -адренорецепции по сравнению с нормотензивными добровольцами, что проявляется в повышении количественного показателя

Таблица
Динамика изменений показателей β -АР на лимфоцитах на фоне терапии различными формами метопролола (CR/XL и IR) у больных с АГ

Показатель	До начала лечения (1)	Препарат	Через 7 недель (2)	P (1-2)	P между группами
Bmax	2393 $\pm$ 100	CR/XL	2122 $\pm$ 81	p < 0,01	p < 0,001
		IR	1863 $\pm$ 83	p < 0,001	
Kd	25 $\pm$ 1	CR/XL	28 $\pm$ 2	p > 0,05	p>0,05
		IR	28 $\pm$ 1	p < 0,05	
ISO	2,7 $\pm$ 0,1	CR/XL	3,5 $\pm$ 0,1	p < 0,001	p < 0,001
		IR	3,0 $\pm$ 0,1	p < 0,01	
IC ₃₀ (M)	24 $\pm$ 1	CR/XL	19 $\pm$ 1	p < 0,001	p > 0,05
		IR	20 $\pm$ 1	p < 0,05	

β -АР (Bmax) и косвенного показателя функциональной активности β -АР (ISO) на периферических лимфоцитах;

2. Оба препарата метопролола CR/XL и IR в суточной дозе 100 мг оказывали влияние на параметры β 2-АР периферических лимфоцитов;

3. На фоне терапии обеими формами метопролола CR/XL и IR наблюдается статистически значимое снижение показателя Bmax по сравнению с исходным значением, причем на фоне терапии IR это снижение более выражено (p < 0,001); Показатель ISO достоверно увеличивается на фоне обоих режимов терапии, однако, достоверно более выраженное увеличение было получено на фоне терапии CR/XL (p < 0,001). На фоне терапии IR было получено достоверное нарастание Kd (p < 0,05).

4. По результатам офисного измерения АД и данным СМАД оба препарата продемонстрировали достоверный антигипертензивный эффект, однако, CR/XL оказывал более выраженный эффект на показатель ДАД, нежели IR при офисном измерении АД (p < 0,01). По данным СМАД статистически значимое различие препаратов было зарегистрировано только по большему сни-

жению показателя ИВ дневного ДАД на фоне терапии CR/XL (p < 0,05).

Литература

1. Lückner P., Moore G., Wiselgren I., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. // *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl): S17-27.
2. Plosker G.L., Clissold S.P. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. // *Drugs* 1992; 43 (3): 382-414.
3. Zineh I., Beitelshes A.L., Gaedigk A., Walker J.R., Pauly D.F., Eberst K., Leeder J.S., Phillips M.S., Gelfand C.A., Johnson J.A. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Dec; 76(6):536-44.

Status of B-adrenoreceptors in patients with arterial hypertension and its modification during immediate-release metoprolol and controlled-release metoprolol treatment

O.A.Maneshina, M.V.Leonova, Yu.B.Belousov, A.S.Dukhanin

RSMU, Moscow

Key words: β -adrenoreceptor, arterial hypertension, beta-blockers.

Patients with mild to moderate hypertension have altered β -adrenoreceptors activity and density in peripheral lymphocytes: β -АР density (Bmax) and β -adrenergic-mediated adenylate cyclase activity (ISO) were significantly reduced in comparison with normotensive subjects. In spite of the equal antihypertensive effect of CR/XL and IR, β -adrenoreceptors modification differed with IR and CX/XL treatment. Metoprolol IR more effectively down-regulated β -adrenoreceptor density and less intensively up-regulated isoproterenol-stimulated cAMP level in comparison with metoprolol CR/XL.

Влияние рексода на активность супероксиддисмутазы в периперационном периде у женщин с гестозом тяжелой степени

И.В.Михно

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: фармакодинамика, супероксиддисмутаза, рексод, кесарево сечение, гестоз.

Прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождается активизацией свободнорадикальных процессов и истощением резервов антиоксидантной системы, снижением активности антиоксидантных энзимов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы. Операционный стресс усиливает данный дисбаланс, что приводит к дальнейшему повреждению структурно-функциональных свойств клеточных мембран. В подобной ситуации снижаются адаптационные возможности на клеточном уровне и уровне организма в целом, усиливается повреждение тканей и органов, возрастает риск осложненного течения послеоперационного периода [1, 2, 3, 4].

Цель исследования состояла в изучении активности СОД у женщин с гестозом тяжелой степени в периперационном периде. Оценить эффективность применения рекомбинантного аналога супероксиддисмутазы человека – рексода.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 89 женщин оперативное родоразрешение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии. Группа контроля - 30 женщин с неосложненной беременностью; группа 1 – 29 женщин с гестозом тяжелой степени; группа 2 – 30 женщины с тяжелым гестозом, которым накануне операции вводили рексод-8 мг в/м, интраоперационно – рексод-16 мг в/в, в послеоперационном периде в течение 3 суток назначали рексод-8 мг в/м 2 раза в сутки. Концентрация СОД определялась непрямым спектрофотометрическим методом, основанном на реакции супероксидзависимого окисления кверцетина. Забор крови проводили в динамике: 1-й этап – до операции, 2-й этап – во время операции, 3-й, 4-й и 5-й этапы - в первые, третьи и пятые сутки после операции.

Статистическая обработка осуществлялась пакетом программ «Excel» версия 7.0, раздел «Анализ данных» с использованием средней арифметической, стандартной ошибки средней. Оценка различия уровней СОД проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Прогрессирование гестоза до тяжелой степени характеризовалось уменьшением активности СОД – в среднем на 17% по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о снижении функциональных резервов ферментативного звена антиоксидантной системы. В группе контроля во время оперативного родоразрешения регистрируется повышение активности СОД на 36%. В пер-

вые сутки послеоперационного периода определяется максимальная концентрация СОД – 163% от исходной. На третьи сутки отмечается истощение активности СОД и уровень регистрируется в среднем на 23% ниже предоперационного. Восстановление концентрации СОД определяется на пятые сутки после операции – на 10% выше исходной.

В группе 1 динамика концентрации СОД сопоставима с динамикой в группе контроля, но происходит на статистически значимо более низком уровне. Во время операции – повышение на 52% от исходного, однако при этом активность СОД оказалась на 14% ниже, чем в группе контроля. В послеоперационном периде в первые, третьи и пятые сутки данное отличие составляло в среднем 21, 32 и 16% соответственно. Выявленное различие свидетельствует об относительной недостаточности ферментативного звена антиоксидантной системы в периперационном периде у женщин с тяжелым гестозом.

В результате применения рексода определялись более высокие концентрации СОД во время операции (в среднем на 45%), в первые (на 21%) и третьи (на 87%) сутки послеоперационного периода по сравнению с группой 1. На пятые сутки данное позитивное отличие составило 18% и уровень активности СОД существенно не отличался от аналогичного показателя женщин с неосложненной беременностью.

Выводы. При беременности осложненной гестозом тяжелой степени определяется уменьшение концентрации СОД – основного компонента антиоксидантной защиты клеток, что снижает адаптационные возможности организма и ведет к формированию хронического оксидативного стресса, как одного из основных звеньев патогенеза заболевания. На этом фоне оперативное родоразрешение вызывает истощение активности данного ферментативного антиоксиданта, что особенно выражено проявляется в первые трое суток после операции. Применение рексода с заместительной целью у женщин с тяжелым гестозом предупреждает истощение и восстанавливает активность эндогенной СОД.

Литература

1. Аккер Л.В. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом / Л.В.Аккер, Б.Я.Варшавский и др. // *Акуш. и гинек.* - 2000. №4. С.17-20.
2. Лынев С.Н. Влияние анестезии на перекисное окисление липидов, антиоксидантную систему и липидный обмен при кесаревом сечении у рожениц

с тяжелыми формами позднего гестоза / С.Н.Лынев, Г.С.Кенгерли // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. №2. С.17-20.

3. Bilodeau J.F. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia / J.F.

Bilodeau, C.A.Hubel // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* - 2003. V.25.9. P.742-750.

4. Harma M. Oxidative stress in women with preeclampsia / M. Harma, M. Harma, O. Erel // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. V.192.2. P.656-657.

The effects of reboxon on activity superoxide dismutase in perioperation period in patients with EPH-gestosis

I.V.Michno

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: farmakodinamics, superoxide dismutase, reboxon, caesarean section, gestosis.

The article covers the research on dynamic activity superoxide dismutase of lying in women with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with reboxon were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of reboxon to complex therapy on dynamic activity superoxide dismutase.

Коррекция активности моноцитарно-макрофагальной системы при кесаревом сечении у женщин с гестозом

И.В.Михно

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: цитокины, кесарево сечение, дексаметазон, пентоксифиллин, гестоз.

Существенная роль в патогенезе гестоза принадлежит иммунным нарушениям, механизмам системной воспалительной реакции (СВР), ведущим к развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции и полиорганной недостаточности. Гиперцитокинемия не только относится к признакам СВР, но и обеспечивает его прогрессирование [1, 2].

Целью исследования являлось изучение динамики концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и неоптерина в венозной крови у женщин с тяжелым гестозом при оперативном родоразрешении, оценка эффективности применения в периоперационном периоде пентоксифиллина и дексаметазона с целью снижения активности системной воспалительной реакции (СВР).

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 89 женщин, кесарево сечение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии, разделенных на группы: контроль – 30 женщин с неосложненной беременностью, группа 1 – 29 женщин с тяжелым гестозом, группа 2 – 30 женщин с тяжелым гестозом с применением дексаметазона-4 мг и пентоксифиллина-100 мг накануне и во время операции, а также в течение 3-х суток послеоперационного периода 2 раза в сутки.

Концентрацию цитокинов и неоптерина в венозной крови определяли методом ИФА на анализаторе «Multiscan Primari EIA». Использовали наборы реагентов фирм: «Протеиновый контур» –

ИЛ-1 β , ИЛ-6; «Вектор-Бест» – ФНО- α , «IBL» – неоптерин. Исследование проводили в динамике: 1-й этап – до операции, 2-й этап – во время операции (после ушивания апоневроза), 3-й, 4-й и 5-й этапы – в первые, третьи и пятые сутки после операции.

Статистическая обработка материала осуществлялась пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел «Анализ данных» с использованием средней арифметической и стандартной ошибки средней, достоверность различий между группами на каждом этапе исследования оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. У женщин с неосложненной беременностью во время оперативного родоразрешения повышался уровень провоспалительных монокинов – в среднем ФНО- α на 13%, ИЛ-1 β на 103%, ИЛ-6 на 27% и неоптерина на 36%. В послеоперационном периоде максимальная концентрация ФНО- α и неоптерина определяется в первые сутки – в среднем 137 и 167% соответственно от исходной, с последующим снижением до уровня на пятые сутки ФНО- α ниже исходного на 21%, а неоптерина выше исходного на 25%. Концентрация ИЛ-1 β в послеоперационном периоде последовательно снижалась, отражая уменьшение провоспалительного потенциала иммунной системы. Высокий уровень ИЛ-6 определялся на третьи и пятые сутки после операции – 289 и 193% от исходного соответственно, что свидетельствует о завершении острейшего периода воспалительной реак-

ции (ИЛ-6 проявляет как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты – угнетая секрецию ИЛ-1 β и ФНО- α).

Перед операцией у беременных с тяжелым гестозом определяется значительное повышение в венозной крови уровня провоспалительных цитокинов – в среднем ФНО- α на 79%, ИЛ-1 β на 183%, ИЛ-6 на 111% и неоптерина на 114% по сравнению с группой контроля, что отражает чрезмерную активацию моноцитарно-макрофагальной системы.

У женщин группы 1 во время кесарева сечения определяется более высокая концентрация монокинов – ФНО- α на 126%, ИЛ-1 β на 90%, ИЛ-6 на 112% и неоптерина на 68%, по сравнению с группой контроля. Первые и третьи сутки послеоперационного периода характеризуются дальнейшим повышением уровня неоптерина на 30 и 55% соответственно от исходного. На пятые сутки после операции концентрация неоптерина снизилась, но превышала исходный уровень на 13% и аналогичный показатель группы контроля на 86%. В послеоперационном периоде максимальная концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 определяется на третьи сутки – в среднем на 215 и 103% соответственно выше группы контроля. Уровень ФНО- α на третьи сутки после операции также был значительно выше – на 166% от уровня группы контроля и снижался на пятые сутки на 22%. Сохраняющийся высокий уровень ИЛ-6 на фоне относительно высоких, но снижающихся концентраций провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) у женщин с гестозом тяжелой степени отражает снижение активности СВР на пятые сутки после операции.

В группе 2 отмечается положительное влияние дексаметазона и пентоксифиллина: в первые сутки послеоперационного периода ниже уровень ФНО- α на 33%, ИЛ-1 β на 15%, ИЛ-6 на 12% и неоптерина на 7%. На третьи сутки после операции регистрируется снижение уровня ФНО- α на 15%, ИЛ-1 β на 24%, ИЛ-6 на 19% и неоптерина на 15% по сравнению с группой 1. Подобные поло-

жительные отличия сохраняются и на пятые послеоперационные сутки.

Выводы. У женщин с неосложненной беременностью реакция моноцитарно-макрофагальной системы на операционную агрессию выражается в закономерном повышении активности и провоспалительного потенциала во время операции и его снижение, начиная с третьих суток послеоперационного периода. Данная адаптационная реакция направлена на повышение противoinфекционного потенциала организма и активизацию нейроэндокринной катаболической системы и репаративных процессов.

У женщин с тяжелым гестозом активность моноцитарно-макрофагальной системы значительно повышена уже перед оперативным родоразрешением. В связи с этим операционная травма вызывает значительное нарушение адаптационной реакции данной системы, проявляющееся длительным и значительным повышением концентрации провоспалительных цитокинов и неоптерина, отражающим формирование длительной фазы аутоагрессии (СВР) с максимальной активностью на третьи сутки. Применение дексаметазона и пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии периоперационного периода у женщин с тяжелым гестозом способствует снижению активности моноцитарно-макрофагальной системы.

Литература

1. Бурухина А.М., Пасман Н.М. и др. Особенности синдрома системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерстве. // *Материалы Всероссийской междисциплинарной научно практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии»*. Петрозаводск. 2003. с.285-287.
2. Медвинский И.Д., Юрченко Л.Н. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе. // *Сборник научных трудов «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного»*. Екатеринбург. 1999. с.25-32.

Dynamic activity mononuclear system in women with EPH-gestosis in case of operation (Cesar section). The effects of dexamethasone and pentoxifylline

I.V.Michno

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: cytokines, Cesar section, dexamethason, pentoxifyllin, gestosis.

The article covers the research on dynamic activity mononuclear system of lying in women with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with dexamethasone and pentoxifylline were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of dexamethasone and pentoxifylline to complex therapy on dynamic activity mononuclear system in perioperation period in patients with EPH-gestosis.

Влияние даларгина на гемодинамику при оперативном родоразрешении женщин с гестозом

И.В.Михно, В.М.Женило

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: фармакокоррекция, даларгин, гемодинамика, кесарево сечение, гестоз.

Высокий уровень артериальной гипертензии и развивающаяся при гестозах устойчивость к лечебному воздействию увеличивают риск осложненного течения интра- и раннего послеоперационного периода [1, 2, 4]. Операционный стресс усиливает вазопрессорное влияние гуморальных механизмов на систему кровообращения, что способствует сохранению артериолоспазма и артериальной гипертензии во время кесарева сечения. Применение нейропептида даларгина с целью активации естественных стресс-лимитирующих систем организма является одним из перспективных путей, ограничивающих негативное действие хирургического стресса [3].

Целью исследования является изучение особенностей реакции гемодинамики у женщин с гестозом при оперативном родоразрешении на фоне спинномозговой анестезии, оценка влияния стресс-лимитирующей терапии на основе применения даларгина на центральную гемодинамику.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 142 женщин с помощью реографа КМ-АР-01 «Диамант» (СПб), оперативное родоразрешение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии, разделенных на группы: контроль – 30 женщин с неосложненной беременностью; группа 1 – 26 женщин с гестозом средней степени тяжести; группа 2 – 27 женщин с гестозом средней степени тяжести с применением в/в даларгина – 50 мкг/кг/час; группа 3 – 29 женщин с тяжелым гестозом; группа 4 – 30 женщин с тяжелым гестозом, которым на фоне спинномозговой анестезии вводили дозатором в/в даларгин-50 мкг/кг/час. Исследование проводили накануне операции, во время операции (при ушивании апоневроза) и в первые сутки послеоперационного периода.

Статистическая обработка материала осуществлялась пакетом прикладных программ «Microsoft Excel» версия 7.0, раздел программы «Анализ данных». Результаты представлены в виде средней арифметической – М и стандартной ошибки средней – м. Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами (1-й и 2-й, 3-й и 4-й), а также между контролем и группами на каждом этапе исследования оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В предоперационном периоде у женщин с гестозом средней степени тяжести уровень СИ составлял в среднем 81%, а ОПСС – 171% по сравнению

с аналогичными показателями группы контроля. Прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождалось дальнейшим нарушением параметров гемодинамики – уровень СИ составлял в среднем 59%, а ОПСС – 212% от уровня описываемых показателей женщин с неосложненной беременностью.

При неосложненной беременности во время проведения оперативного родоразрешения на фоне спинномозгового блока отмечается закономерное снижение ОПСС в среднем на 22% и компенсаторно возрастал СИ на 23%. В послеоперационном периоде данные параметры кровообращения незначительно отличались от предоперационных.

У женщин с гестозом средней степени тяжести группы 1 интраоперационно снижался ОПСС в среднем на 41% и увеличивался СИ на 43%. Выраженное снижение ОПСС во время спинномозговой анестезии свидетельствует о преимущественно нейрогенном механизме формирования артериолоспазма у женщин с гестозом средней степени тяжести. В первые сутки послеоперационного периода уровень ОПСС регистрировался на 13% ниже, а СИ на 7% выше исходных значений.

У женщин группы 2 исходные параметры гемодинамики незначительно отличались от группы 1. Однако на фоне применения стресс-лимитирующей терапии положительная динамика показателей кровообращения была более выраженной. Во время оперативного вмешательства происходило снижение уровня ОПСС в среднем на 49% и закономерный рост СИ на 45%, что обусловлено симпатолитическим влиянием даларгина на фоне спинномозговой блокады. При этом значение ОПСС было статистически значимо ниже (в среднем на 14%), а уровень СИ выше (на 9%), чем в группе 1. В первые сутки после операции уровень ОПСС не достигал исходного уровня на 19%, также отмечается превышение СИ предоперационных значений в среднем на 8%.

Анализируя полученные данные СИ и ОПСС у женщин с тяжелым гестозом группы 3, необходимо отметить, что во время спинномозговой анестезии ОПСС снижался в среднем на 37% от исходного, при этом отмечено превышение на 69% аналогичного показателя у женщин группы контроля. Это свидетельствует о преимущественной роли гуморальных механизмов в формировании артериолоспазма. Не смотря на рост СИ на 49% на фоне спинального блока, сохранялось статистически значимое отличие от группы контроля (СИ ниже в группе

3 на 29%). Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде в первые сутки отсутствовала существенная динамика – уровень ОПСС снижался в среднем на 5%, а СИ увеличивались на 3% по отношению к исходным значениям.

При оценке отличия параметров гемодинамики в результате применения нейропептида даларгина выявлено, что у женщин с тяжелым гестозом группы 4 во время операции происходило более значительное снижение ОПСС (в среднем на 46%) и увеличение СИ (на 55%) от исходных значений. Данные показатели статистически значимо отличались от параметров группы 3 на 12% и на 8% соответственно. Положительное отличие определялось также в первые сутки после операции: СИ превышал аналогичный уровень группы 3 в среднем на 10%, а ОПСС был ниже – на 7%.

Выводы. У женщин с гестозом средней степени тяжести в развитии генерализованного артериолоспазма превалирует нейрогенный механизм. Операционный стресс не приводит к ухудшению параметров кровообращения в послеоперационном периоде, что свидетельствует о достаточных возможностях саморегуляции организма у женщин с гестозом средней степени тяжести.

При прогрессировании гестоза до тяжелой степени увеличивается роль гуморальных механизмов в поддержании артериолоспазма. После оперативного родоразрешения сохраняются выра-

женные нарушения параметров гемодинамики и гипокINETический тип кровообращения.

Сниженные параметры сердечного выброса у женщин с гестозом обусловлены, прежде всего, высоким уровнем постнагрузки. Стресс-лимитирующая терапия на основе применения даларгина позитивно влияет на систему кровообращения женщин с гестозом средней и тяжелой степени при оперативном родоразрешении на фоне спинномозговой анестезии, уменьшая артериолоспазм и повышая сердечный выброс, способствуя рациональной перестройке нейрогуморальной регуляции системы кровообращения в послеоперационном периоде.

Литература

1. Репина М.А. Гестоз как причина материнской смертности // *Журн. акуш. и женских бол.* – 2000. № 3. С.11-18.
2. Садчиков Д.В. Гестоз / Д.В.Садчиков, Л.В.Василенко, Д.В.Елютин. – Саратов, 1999. – 228с.
3. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии / В.Д.Слепушкин и // *Вестн. интенсив. терапии.* – 1996. № 1. С.7-8.
4. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М.Шифман. – Петрозаводск: Инт., 2003.430 с.

The effects of dalargin on central hemodynamic in patients with EPH-gestosis in case of operation (Cesar section)

Michno I.V., Genilo V.M.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: farmakocorrection, dalargin, hemodynamic, Cesar section, gestosis.

The article covers the research on central hemodynamic of lying in patients with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with dalargin were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of dalargin to complex therapy on central hemodynamic.

Влияние дексаметазона и пентоксифиллина на баланс дифференцировки Т-хелперов у женщин с тяжелым гестозом при оперативном родоразрешении

И.В.Михно, В.М.Женило

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: цитокины, кесарево сечение, дексаметазон, пентоксифиллин, гестоз.

Неосложненная беременность характеризуется развитием состояния иммунологической толерантности по отношению к плоду, при этом происходит сдвиг баланса дифференцировки Т-хелперов в сторону потенциально менее опасного для плода Th2-зависимого типа иммунного ответа [4]. При беременности осложненной гестозом тяжелой степени чрезмерная активация провоспалительного звена иммунной системы приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции и участвует в формировании полиорганной недостаточности [1, 2]. В подобной ситуации нарушается баланс иммунитета с преобладанием Th1-зависимого типа иммунного ответа, который связывают с неблагоприятным течением беременности и развитием осложнений [3]. Операционная агрессия вызывает прогрессирование нарушений иммунного статуса характеризующегося чрезмерной активацией клеточного иммунитета и Th1-зависимого типа иммунного ответа, прогрессированием системной воспалительной реакции и формированием длительной фазы аутоагрессии. При этом мобилизация значительной части энергии и повышенная трата субстратов направлены на поддержание системной воспалительной реакции, не имеющей биологической цели.

Целью исследования являлось изучение динамики концентрации γ -интерферона и ИЛ-4 в периперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом, оценка эффективности применения дексаметазона и пентоксифиллина.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии, разделенных на группы: контроль – 30 женщины с неосложненной беременностью; группа 1 – 29 женщин с тяжелым гестозом с применением общепринятой интенсивной терапии периперационного периода; группа 2 – 30 женщин с тяжелым гестозом с применением до, во время и в течение 3 суток после оперативного родоразрешения дексаметазона-4 мг в/м и пентоксифиллина-100 мг в/в 2 раза в сутки.

Концентрацию γ -интерферона и ИЛ-4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0». Забор крови про-

водили в динамике: 1-й этап – до операции, 2-й этап – во время операции, 3-й, 4-й и 5-й этапы – в первые, третьи и пятые сутки после операции.

Статистическая обработка материала осуществлялась пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел программы «Анализ данных» с использованием средней арифметической, стандартной ошибки средней. Оценка различия уровней γ -интерферона и ИЛ-4 проводилась между сравниваемыми группами, а также между контролем и группами на каждом этапе исследования с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При неосложненной беременности во время оперативного родоразрешения регистрируется небольшое снижение уровня γ -интерферона – на 8% (возможно связанное с гемодилюцией) и уменьшение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на 10%. При этом значение коэффициента γ -интерферона / ИЛ-4 увеличивается (с 13,5 до 13,8 у.е.). В послеоперационном периоде наибольший уровень лимфокина γ -интерферона регистрируется в первые сутки (в среднем 147% от исходного), а концентрация цитокина ИЛ-4 постепенно повышается на протяжении всего послеоперационного периода (на пятые сутки рост на 275%), что выразилось в снижении значения коэффициента γ -интерферона / ИЛ-4 (4,0 у.е. на пятые сутки). Это увеличило сдвиг в сторону Th2-зависимого типа иммунного ответа, что отражает начинающуюся активацию гуморального иммунитета на пятые сутки после операции.

У беременных с тяжелым гестозом определяется значительное повышение в венозной крови уровня γ -интерферона (в среднем на 52%), снижение концентрации ИЛ-4 (в среднем на 80%) и увеличение соотношения γ -интерферона / ИЛ-4 (в среднем до 106,5 у.е.), что свидетельствует о значительном преобладании Th-1 типа дифференцировки Т-хелперов.

Во время операции у женщин группы 1 отмечается повышенный уровень γ -интерферона (на 66%) и значительно сниженный ИЛ-4 (на 71%) по сравнению с группой контроля. В послеоперационном периоде максимальная концентрация лимфокина γ -интерферона определяется на третьи сутки после операции (на 62% выше группы контроля), также отмечается более низкий уровень ИЛ-4 (на 67, 89 и 75% соответственно первым, третьим и пятым сут-

кам). Значение коэффициента γ -интерферон / ИЛ-4 в несколько раз выше, чем в группе контроля, что свидетельствует о значительном преобладании Th-1 зависимого иммунного ответа у женщин группы 1.

На фоне применения дексаметазона и пентоксифиллина во время оперативного родоразрешения определяется более низкий уровень γ -интерферона (в среднем на 12%), повышенная концентрация ИЛ-4 (на 64%) по сравнению с группой 1. В послеоперационном периоде в первые, третьи и пятые сутки концентрация ИЛ-4 регистрировалась выше на 84, 168 и 77% соответственно, а уровень γ -интерферона ниже на 16, 18 и 15% соответственно. На пятые сутки значение коэффициента γ -интерферона / ИЛ-4 снизилось до 11,4 у.е., что свидетельствует об уменьшении преобладания Th-1 зависимого иммунного ответа.

Выводы. Беременность, осложненная тяжелым гестозом, характеризуется выраженным сдвигом дифференцировки Т-хелперов по Th-1 пути. На этом фоне оперативное родоразрешение вызывает длительное повышение концентрации лимфокина γ -интерферона с максимальным уровнем на третьи послеоперационные сутки, что сопровождается сниженным уровнем ИЛ-4 и свидетельствует о нарастании дисбаланса регуляции иммунной системы в результате воздействия различных патологических факторов операционной агрессии. При этом на пятые сутки после операции сохраняется значительное преобладание активности специфического клеточного иммунитета и Th-1 зависимого иммунного ответа, что отражает течение системной воспалительной реак-

ции и длительность фазы аутоагрессии.

Применение дексаметазона и пентоксифиллина в периоперационном периоде способствует снижению концентрации γ -интерферона, а также повышению уровня ИЛ-4, что отражает нормализацию регуляции дифференцировки Т-хелперов у женщин с тяжелым гестозом.

Литература

1. Бурухина А.М. Особенности синдрома системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерстве / А.М.Бурухина, Н.М.Пасман, Е.Р.Черных и др. // *Мат. Всерос. меж. науч. практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии»*. – Петрозаводск, 2003. С.285-287.
2. Медвинский И.Д. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе / И.Д.Медвинский, Л.Н.Юрченко, Л.А.Петряева и др. // *Сб. науч. тр. «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного»*. – Екатеринбург, 1999. С.25-32.
3. Jonsson Y. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia: no differences compared with normal pregnancy / Y. Jonsson, C. Ekerfelt, G. Berg, K. Nieminen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. V.51. 4. P.302-310.
4. Wegmann T.G. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? / T.G. Wegmann, H.Lin, L.Guilbert // *Immunol. Today*. – 1993. V.14. P.353-356.

The effects of dexamethasone and pentoxifylline on differentiation T-Helpers in patients with EPH-gestosis in case of operation (Cesar section)

I.V.Michno, V.M. Genilo

Rostov State medical University, Rostov-on-Don

Key words: cytokines, Cesar section, dexamethason, pentoxifyllin, gestosis.

The article covers the research on dynamic differences T-Helpers of lying in patients with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with dexamethasone and pentoxifylline were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of dexamethasone and pentoxifylline to complex therapy on dynamic differences T-Helpers in perioperation period in patients with EPH-gestosis.

Влияние тиазидоподобного диуретика – индапамида на функцию эндотелия и параметры регуляции мозгового кровотока у больных артериальной гипертензией, осложненной цереброваскулярной патологией

М.Н.Моргунов

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: артериальная гипертензия, функция эндотелия, регуляция мозгового кровотока, индапамид.

В настоящее время доказано, что артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной и важнейшим фактором риска различных форм острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [1, 2, 3, 4].

С целью изучения влияния тиазидоподобного диуретика – индапамида на параметры цереброваскулярной реактивности и ФЭ нами было обследовано 53 больных с АГ 2-3 степени с наличием гипертонической энцефалопатии (ГЭП) 2-3 стадии или перенесшими острое НМК, которые на основании клинической осмотра были разделены на две группы: 1-я группа - 24 больных с ГЭП 2-3 стадии или перенесшими острое НМК с целевыми значениями артериального давления; 2-я группа – 29 больных АГ с ГЭП 2-3 стадии или перенесшими острое НМК с некоррегированными значениями артериального давления.

На втором этапе исследования больным 2-й группы назначался индапамид с контролируемым высвобождением (арифон-ретард, Servier) в дозе 1,5 мг в сутки в течение 8 месяцев в виде монотерапии или в дополнении к другим гипотензивным препаратам (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ).

ФЭ оценивали с помощью вазоокклюзионного теста на плечевой артерии и определения уровня фактора Виллебранда в сыворотке крови.

Состояние мозгового кровотока, реактивность сосудов мозга, а также цереброваскулярный резерв оценивались с помощью ультразвукового транскраниального сканирования с использованием гиперкапнической, гипокапнической проб и пробы с гомолатеральной компрессией. Все ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковом аппарате Acuson-Aspen (США).

У больных 1-й группы нарушения ФЭ наблюдались в 75% случаев, повышение фактора Виллебранда – у 66,7% обследуемых.

В 1-й группе показатели ауторегуляции и цереброваскулярной реактивности мозгового кровотока были изменены у 66,7% больных.

До лечения у больных 2-ой группы нарушения ФЭ наблюдались в 96,6% случаев, повышение фактора Виллебранда у всех обследуемых.

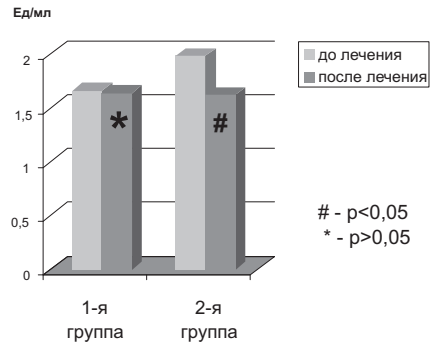


Рис.1: Уровень фактора Виллебранда в сыворотке крови больных 1-ой и 2-ой групп до и после лечения.

Отклонения показателей регуляции и цереброваскулярной реактивности мозгового кровотока от возрастной нормы выявлены у 93,1% больных 2-ой группы. Преобладали констриктивные реакции резистентных сосудов, определялось выраженное ограничение возможностей регуляции сосудистого

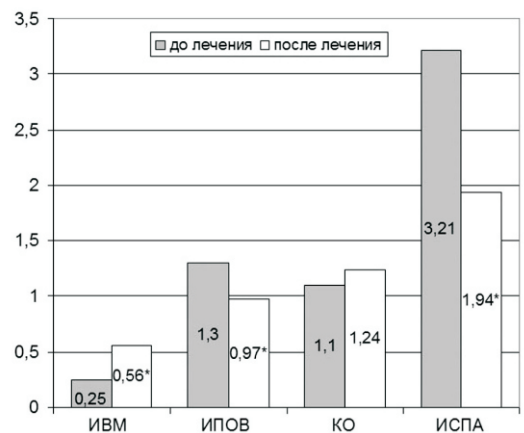


Рис.2: Параметры регуляции мозгового кровотока во 2-ой группе до и после лечения.

Примечание: ИВМ-индекс вазомоторной реактивности, ИПОВ-индекс постокклюзионного восстановления, КО-коэффициент овершута, ИСПА-индекс сдвига порога ауторегуляции.

тонуса в ответ как на гипо/гиперкапнию, так и на компрессию ОСА.

После лечения индапамидом с контролируемым высвобождением 1,5 мг в течение 8 месяцев нарушения ФЭ наблюдались у 62% больных, снижению уровня фактора Виллебранда у 41,4% больных. Нарушения цереброваскулярной реактивности наблюдались у 34,5% больных.

Таким образом, у больных с АГ осложненной цереброваскулярной патологией на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции преобладают изменения цереброваскулярной реактивности по типу констриктивных реакций, со снижением цереброваскулярного резерва, менее выраженным снижением сосудистого сопротивления в бассейнах СМА во время компрессионного теста и неадекватной эндотелий зависимой дилатации резистентных сосудов, приводящее к уменьшению перфузии ткани головного мозга, что необходимо учи-

тывать при лечении данной категории больных.

Применение индапамида с контролируемым высвобождением в дозе 1,5 мг в сутки в течение 8 месяцев приводит к улучшению ФЭ и процессов регуляции мозгового кровотока у больных АГ, осложненной цереброваскулярной патологией.

Литература

1. *Верецагин Н.В.* Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. // *Кардиология* 2004; 3:4-9.
2. *American Stroke Association.* Stroke. Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update.
3. *Clinical Pharmacokinetics*, No. 38, 7-12, 1999.
4. *Uehara Y., et al.* Radical scavengers of indapamid in prostacyclin synthesis in rat smooth muscle cell. // *Hypertens.* No.15, 216-24, 1990.

Effect of Thiazide diuretic-Indapamide on endothelial function and parameters of cerebrovascular blood flow in patients with arterial hypertension complicated with cerebrovascular disease

M.N.Morgunov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: arterial hypertension, endothelial function, regulation of cerebrovascular blood flow, indapamide.

We examined 53 patients with arterial hypertension complicated with cerebrovascular pathology, and studied endothelial function, regulation of cerebrovascular blood flow and influence of Indapamide on these parameters. Endothelial function was studied on Brachial artery with the help of reactive hyperemia and estimation of the level of Von Willebrand factor in blood, regulation of cerebrovascular blood flow was studied with the help of Trans-cranial Doppler. Treatment with 1.5mg/day Indapamide for a duration of 8 months improves endothelial function and regulation of cerebrovascular blood flow in patients with arterial hypertension complicated with cerebrovascular pathology.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

Б.Е.Вотчал определил конкретные задачи клинической фармакологии. Особое внимание он обращал на необходимость не только подбора, но и создания новых методов выявления и исследования полезного эффекта; на определение спектра действия изучаемого препарата на различные органы и системы больного человека с учетом его возраста, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других индивидуальных особенностей. Он изучал также вопросы общей методологии клинического исследования действия лекарственных препаратов, а в клинической фармакологии видел не только новую науку, но и метод мышления врача, проводящего терапию с помощью фармакологических препаратов. Б.Е.Вотчал видел многогранность клинической фармакологии как науки. Он ясно представлял роль психотерапевтического фактора в лечении больных и полагал, что 60% эффективности лекарственных препаратов обусловлены именно их психотерапевтическим воздействием. Пытаясь подойти объективно к решению вопроса об эффективности того или иного лекарственного препарата, ученый использовал плацебо. В определенной степени с этим связано внимание Б.Е.Вотчала к вопросам медицинской этики, в первую очередь отношению врача и больного.

Влияние периндоприла на морфофункциональное состояние левого желудочка и церебральную реактивность у больных с артериальной гипертензией и кальцинозом аортального клапана

Мутьен Пиллай Е., Н.Ю.Неласов, А.А.Кастанаян

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: кальциноз аортального клапана, артериальная гипертензия, ультразвуковая диагностика, периндоприл.

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить влияние периндоприла на морфофункциональное состояние левого желудочка и церебральную реактивность у больных с артериальной гипертензией и кальцинозом аортального клапана.

Материалы и методы. В исследование было включено 15 больных (14 женщин и 1 мужчина) средний возраст ($66,67 \pm 7,04$ лет) с артериальной гипертензией и кальцинозом аортального клапана, приведшего в 11 случаях к формированию клапанного стеноза. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование на ультразвуковых сканерах HD 11 (Philips) и Aspen (Siemens) с использованием кардиального датчика 2,5 МГц до и после назначения периндоприла (пре-старинум) фирмы Servier в дозе 8 мг в сутки в течение трех месяцев. Диагноз кальциноза аортального клапана ставили на основании наличия плотных эхосигналов в области кольца и проксимальных отделов створок аортального клапана. При оценке морфофункциональных показателей левого желудочка определялись: толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки, масса миокарда, индекс массы миокарда и фракция изгнания. Степень тяжести стеноза аортального клапана оценивалась по величине максимального систолического градиента давления между левым желудочком и аортой ($G \max AK$, мм рт. ст.) [3]. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявлялась при исследовании трансмитрального кровотока в импульсном режиме из апикальной четырехкамерной позиции сечения сердца, а также путем оценки высокоамплитудных отраженных сигналов движения, записанных из позиции контрольного объема на 3-4 см левее латерального края кольца митрального клапана [1]. Изучены следующие показатели: скорость раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) диастолического наполнения левого желудочка, соотношение скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А, усл. ед.), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IRT, мс), а также высокоамплитудные отражения сигнала движения - диастолические компо-

ненты Еа и Аа (Еа соответствует периоду раннего наполнения левого желудочка и совпадает с пиком Е трансмитрального кровотока, а Аа соответствует периоду систолы левого предсердия и совпадает с пиком А трансмитрального кровотока) и систолический компонент Sa. Для оценки реактивности и ауторегуляции мозгового кровотока было использовано триплексное сканирование средней мозговой артерии (СМА) из темпорального доступа с использованием нагрузочных проб (гиперкапническая и гипокapническая) до и после назначения периндоприла [2]. Рассчитывались следующие показатели:

1) коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (по средней скорости в СМА):

$$Kp+cp = v+cp / v^o cp, \text{ где}$$

$v+cp$ - средняя скорость кровотока в СМА после максимальной задержки дыхания,

$v^o cp$ - исходное значение средней скорости кровотока по СМА.

2) коэффициент реактивности на гипокapническую нагрузку по средней скорости СМА:

$$Kp^-cp = 1 - \bar{v}^-cp / v^o cp, \text{ где}$$

$\bar{v}^-cp$ - средняя скорость кровотока по СМА после частого и глубокого дыхания,

$v^o cp$ - исходное значение средней скорости кровотока по СМА.

3) апнический индекс по СМА

$$И+ = (v+cp - v^o cp) / t(\text{сек}) * 100\%, \text{ где}$$

t - время задержки дыхания.

4) гипervентиляционный индекс по СМА

$$И- = v^o cp - v^-cp / t(20\text{сек}) * 100\%$$

Результаты. Согласно полученным данным достоверно уменьшилась толщина межжелудочковой перегородки ($12,48 \pm 1,68$; $11,18 \pm 1,74$ мм; $p < 0,05$) и задней стенки левого желудочка ($11,73 \pm 1,41$; $10,43 \pm 1,54$ мм; $p < 0,05$), масса миокарда ($223,40 \pm 48,34$; $188,40 \pm 44,81$ г; $p < 0,05$), индекс массы миокарда ($117,23 \pm 25,39$; $99,35 \pm 23,66$ г/м²; $p < 0,05$), время изоволюметрического расслабления левого желудочка ($79,40 \pm 6,86$; $66,07 \pm 8,88$ мс; $p < 0,01$), увеличилась скорость раннего наполнения ($60,27 \pm 11,69$; $65,60 \pm 10,56$ см/с; $p > 0,05$), величина Е/А ($0,85 \pm 0,23$; $1,10 \pm 0,32$; $p = 0,05$) и Еа ($16,66 \pm 3,08$; $18,73 \pm 2,82$; см/с; $p < 0,05$). При этом несколько уве-

личивалась фракция изгнания ($69,47 \pm 7,27$; $74,60 \pm 7,35$ %; $p=0,06$), а величина $G_{\max}AK$ незначительно снизилась ($33,80 \pm 20,11$; $31,50 \pm 19,72$ мм рт. ст.; $p>0,05$). Определялось значимое увеличение коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку по средней скорости СМА справа ($1,01 \pm 0,16$; $1,19 \pm 0,10$; $p<0,05$) и слева ($1,03 \pm 0,12$; $1,26 \pm 0,11$; $p<0,0001$), коэффициента реактивности на гипокapническую нагрузку по средней скорости СМА справа ($0,16 \pm 0,05$; $0,24 \pm 0,07$; $p<0,05$) и слева ($0,16 \pm 0,07$; $0,25 \pm 0,09$; $p<0,05$), апнического индекса по СМА справа ($3,54 \pm 21,70$; $31,85 \pm 17,85$ %; $p<0,001$) и слева ($0,92 \pm 23,46$; $38,50 \pm 13,85$ %; $p<0,0001$), гипервентиляционного индекса по СМА справа ($32,77 \pm 7,51$; $57,85 \pm 16,44$ %; $p<0,0001$) и слева ($31,54 \pm 9,93$; $53,46 \pm 15,83$ %; $p<0,0001$).

Таким образом, назначение периндоприла больным с артериальной гипертензией и кальци-

нозом аортального клапана создает условия для обратного ремоделирования левого желудочка и улучшения не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка. Также улучшаются показатели реактивности и ауторегуляции мозгового кровотока.

Литература

1. Неласов Н.Ю., Ерошенко О.Л. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и методы ее диагностики. – РостГМГ. Ростов-на Дону. 2003. 30 с.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. Прямое фармакологическое действие антигипертензивных препаратов на мозговые сосуды. // *Кардиология*. 2000. № 1. С. 83-88.
3. Roger VL., Tajik AJ., Bailey KR., Oh JK., Taylor CL., Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. // *Am Heart J*. 1990. V.119. p. 331-338.

Effect of perindopril on morphofunctional parameters of left ventricle and cerebral reactivity in patients with hypertension and calcific aortic valve

Moothien Pillay E., A.A.Kastanajan, N.J.Nelasov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: calcific aortic valve, arterial hypertension, ultrasound diagnostics, perindopril.

The effect of a 3 months course of perindopril on morphofunctional parameters of left ventricle and cerebral reactivity was assessed in 15 patients with hypertension and calcific aortic valve. Results showed a decrease of interventricular septum, posterior wall, myocardial mass, myocardial mass index, isovolumetric relaxation time, aortic valve pressure gradient and increase in early diastolic filling, E/A, Ea and ejection fraction.. A significant rise in hypercapnic, hypocapnic coefficients and apneic, hyperventilation indexes was noted. Our study showed that perindopril reverses remodelling of left ventricle, improves systolic, diastolic functions and cerebral reactivity.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Оценка эффективности неспецифической противовирусной терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей

Сарычев А.М.*, Лукашевич М.Г.***, Сарычева А.В.***, Чигаева Е.В. *, Дорощева Е.В.***

ЮОМЦ Росздрава*, Ростовский Государственный медицинский университет**, МЛПУЗ ДП № 7***, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, диагностика, лечение

Герпесвирусные инфекции занимают одно из ведущих мест в этиологической структуре инфекционных заболеваний у детей и взрослых [1, 3]. Несмотря на широкий арсенал современных методов диагностики вирусных заболеваний, включающих серодиагностику, молекулярную гибридизацию и полимеразную цепную реакцию, выявление конкретной этиопатогенетической причины зачастую является сложной задачей [3]. В доступной литературе как отечественной, так и зарубежной не встретилось данных, которые оценивают информативность современных методов в диагностике формы и стадии вирусной инфекции. Разноречивы результаты оценки эффективности проводимой терапии [2, 5].

Цель работы заключалась в том, чтобы охарактеризовать эффективность неспецифической противовирусной терапии, включающей сочетание применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферон®) и акридонуксусной кислоты (Циклоферон®) при хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ) у детей.

Материалы и методы. Проведено лечение препаратами человеческого рекомбинантным интерфероном альфа-2b (Виферон®) и акридонуксусной кислотой (Циклоферон®) у 41 ребенка с ХЭБВИ в стадии «неполной ремиссии» 3 – 12 лет. Диагноз поставлен на основании выявления опорных клинических симптомов и подтвержден обнаружением высоких титров антител к ядерному антигену (VCA-IgM -, EA-IgG -, EBNA-IgG + - «неполная ремиссия») ВЭБ в ИФА и детекцией ДНК вируса методом ПЦР в крови и смывах из носоглотки. Для решения поставленных задач использован комплекс клинических, лабораторных (биохимических, бактериологических, серологических, иммунологических) и статистических методов.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления заболевания характеризовались умеренно выраженными симптомами интоксикации – у 25% и 35% больных 3-6 и 7-12 лет соответственно. Астеновегетативные расстройства диагностированы у 67% детей младшего и 58% старшего возрастов. У всех больных регистрировался лимфопролиферативный синдром. Умеренная гипертрофия глоточной миндалины обнаружена у 66% и 64%, выраженная – у 34% и 32%, а признаки её вос-

паления – у 46% и 24% дошкольников и школьников соответственно. Умеренное увеличение небных миндалин зарегистрировано у 67% и 65%, выраженное увеличение – у 33% и 35% детей 3-6 и 7-12 лет соответственно. Симптомы обострения хронического тонзиллита обнаружены у 37% детей младшего и 70% старшего возраста. Генерализованная лимфаденопатия выявлена у всех наблюдаемых. Максимальной гипертрофии достигли лимфоузлы под углом нижней челюсти. Кардиальный синдром обнаружен у 67% и 52%, артралгический – у 29% и 59% детей младшей и старшей возрастных групп соответственно.

Иммунологическое исследование обнаружило у детей как в возрасте от 3 до 6 лет, так и в возрасте от 7 до 12 лет нормальное содержание лимфоцитов, несущих рецептор CD3, снижение относительного содержания CD4+-лимфоцитов, повышение относительного содержания CD8+-лимфоцитов и инверсию ИРИ ($p < 0,05$). Общее количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток (CD16+ и CD56+) в обеих возрастных группах, не отличалось от показателей здоровых детей ($p > 0,05$). Выявлен дисбаланс при исследовании маркеров активации у детей в возрасте 3 – 6 лет, что проявилось снижением относительного количества наивных (CD45RA) лимфоцитов и повышением относительного количества лимфоцитов, несущих рецептор HLA-DR ($p < 0,05$). У пациентов 7-12 лет данные показатели не отличались от физиологической нормы. Презентация CD95-рецептора у детей младшего и старшего возрастов оказалась также значительно сниженной ($p < 0,05$). Содержание CD20+-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов IgM, IgA, IgG в обеих возрастных группах достоверно не отличалось от физиологических величин. Выявлено достоверное повышение уровня ЦИК у всех больных ($p < 0,05$). Анализ показателей фагоцитарного звена у пациентов 3-6 и 7-12 лет выявил достоверное снижение адаптационных резервов нейтрофилов в НСТ-тесте и инверсию коэффициента стимуляции НСТ-теста ($p < 0,05$).

Всем пациентам проведена комбинированная терапия препаратами человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (Виферон®) по схеме: 10 дней ежедневно, затем 10 приемов через день и акридонуксусной кислотой (Циклоферон®) через день – 10 приемов. Препараты применялись параллельно, в возрастных дозах.

Результатом проведенной терапии явилось клиническое улучшение, характеризующееся исчезновением симптомов интоксикации и астеносиндромных расстройств у всех детей. Уменьшилась выраженность лимфопролиферативного синдрома. Умеренная гипертрофия глоточной миндалины обнаружена у 22% и 21%, выраженная - у 17% и 16%, дошкольников и школьников соответственно. Умеренное увеличение небных миндалин зарегистрировано у 22% и 21%, выраженное увеличение - у 11% и 12% детей 3 – 6 и 7 – 12 лет соответственно. Признаки острого воспаления не было у всех пациентов. Сохранялась генерализованная лимфаденопатия, однако её выраженность значительно уменьшилась.

Иммунологическое исследование обнаружило у детей как в возрасте от 3 до 6 лет, так и в возрасте от 7 до 12 лет нормализацию содержания CD4+ и CD8+-лимфоцитов и, соответственно, ИРИ ($p<0,05$), наивных (CD45RA) лимфоцитов и лимфоцитов, несущих рецептор HLADR ($p<0,05$), восстановились показатели адаптационных резервов нейтрофилов в НСТ-тесте. В тоже время сохранялось снижение CD95-рецептора у детей всех возрастных групп ($p<0,05$).

Выводы.

1. Диагностический алгоритм ХЭБВИ включает выявление опорных клинических синдромов, иммуноферментный метод определения иммуноглобулинов различных классов к различным антигенным детерминантам вируса, молекулярно-генетическую диагностику и оценку иммунного статуса.

2. Выявление лимфопролиферативного синдрома на фоне синдромов интоксикации, инфекционно-воспалительного, кардиального, артралгического в сочетании с обнаружением дефектов активации, снижением ИРИ и готовности к апоптозу, а также высокие титры IgG к EBNA, при отсут-

ствии антител к VCA и EA и ДНК ВЭБ в крови свидетельствуют о наличии стадии «неполной ремиссии».

3. При составлении программы реабилитации больных необходимо учитывать не только результаты иммуноферментного и молекулярно-генетического методов исследования, но и характер иммунных сдвигов.

4. К терапии ХЭБВИ в стадии «неполной ремиссии» может быть рекомендована схема, включающая сочетанное применение препаратов человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон®) и акридонуксусной кислоты (Циклоферон®).

Литература

1. Баринский И.Ф., Шубуладзе А.К., Каспаров А.К., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1986. – 272с.
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. № 9. С.32-38.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. № 1. С. 61-64.
4. Crowcroft N.S., Vyse A., Brown D.W., Strachan D.P. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburgh, Scotland // *Journal of Epidemiology & Community Health*.-1998. Vol. 52, No.2. P. 101-104.
5. Imashuku S., Hibi S., Ohara T. et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy // *Blood*. – 1999. Vol.93. P.1869-1874.

Evaluation of nonspecific antiviral therapy efficacy of children with chronic EBV-infection

A.M. Sarichev, M.G. Lukashevich, A.V. Saricheva, E.V. Chigaeva, E.V. Dorofeeva

Rostov-on-Don

Key words: Chronic EBV-infection, diagnostic, treatment.

We performed complex clinical biochemical serological immunologic examination of 41 children with chronic EBV-infection at the age of 3-12. According to derived facts, diagnostic clues of stage of "incomplete remission" of chronic EBV-infection was developed. The treatment regimen of disease including complex simultaneous application of medicines: Interferon recombinant human alfa - 2 beta and acridonacetic acid was devised.

Изменение циркадианного и ультрадианного ритмов артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием верапамила SR

Н.Б.Сидоренкова, А.В.Манукян, А.В.Лаврентьев

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, циркадианный ритм, ультрадианный ритм, верапамил SR.

Согласно классификации F. Halberg выделяют следующие виды биологических ритмов: ультрадианные – с периодом меньше 20 часов; циркадианные – с периодом 24±4 часа; инфрадианные – с периодом более 28 часов [1, 3, 4, 5]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фенилалкиламинового антагониста открытых кальциевых каналов верапамила SR на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Нами проведено обследование 30 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени (ВОЗ/МОАГ, 1999) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкого и среднетяжелого течения. После «отмывочного периода» всем пациентам однократно утром в 08.00 был назначен верапамил SR (изоптин SR, Knoll AG - Basf Pharma) в суточной дозе 120-240 мг. До начала лечения, а также через 4 недели приема препарата оценивали классические показатели суточного мониторирования артериального давления: среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического и диастолического артериального давления (АД); нагрузку давлением по индексу времени; вариабельность АД по стандартному отклонению показателей от среднего; скорость и величину утреннего подъема АД [2]. Для анализа выраженности суточного ритма АД использовали оценку суточного индекса (СИ), который характеризуется процентным соотношением разности средних значений дневного и ночного АД к дневному АД. Выделяли пациентов с "нормальным" суточным профилем АД (dipper – СИ 10-20%), с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper – СИ<10%), с чрезмерным снижением ночного АД (over-dipper – СИ>20%), а также больных с устойчивым повышением ночного АД (night-peaker – СИ<0). Методом косинор-анализа рассчитывали время акрофаз - максимальных значений АД за сутки. С помощью анализа Фурье оценивали ультрадианные характеристики ритма АД. Выделяли ультрадианные гармоники со следующими периодами: 1; 1,3; 2; 2,4; 3; 3,4; 4; 4,8; 6; 8 и 12 часов. Мощность периодов вычисляли методом накопления сумм. Статистический анализ прово-

дили с помощью компьютерной программы "STATISTICA-6".

Результаты и обсуждение. Применение верапамила SR способствовало статистически значимому снижению среднесуточных значений систолического и диастолического АД на 8,6% ($p<0,001$) и 9,8% ($p<0,001$) соответственно, а также систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы. На фоне терапии наблюдалось снижение показателей нагрузки давлением как для систолического АД (с $85,2\pm5,3$ до $41,3\pm5,7\%$, $p<0,01$), так и диастолического АД (с $75,3\pm8,2$ до $39,1\pm4,3\%$, $p<0,01$). Зарегистрировано уменьшение исходно повышенной вариабельности систолического АД с $18,0\pm1,6$ до $14,1\pm1,2$ мм рт.ст. ($p<0,05$), при значимо меньшем влиянии на вариабельность диастолического АД. Изменение показателей скорости и величины утреннего подъема АД не имело статистической достоверности. У всех пациентов под влиянием верапамила SR зарегистрировано урежение частоты сердечных сокращений с $75,2\pm3,3$ до $67,3\pm2,6$ ($p<0,05$).

В исходном состоянии суточный ритм АД "dipper" был выявлен у 7 пациентов (23%). У 20 больных выявлен тип суточной кривой "non-dipper", у 3 – тип "night-peaker". На фоне применения верапамила SR доля пациентов с нормальным суточным ритмом возросла до 52% ($p<0,05$). Статистически значимо уменьшилось количество больных с нарушенным суточным ритмом диастолического АД.

У всех пациентов независимо от типов суточной кривой отмечено смещение акрофаз систолического и диастолического АД на ранние утренние часы (5-10 часов). При лечении верапамилом SR происходило смещение акрофаз систолического и диастолического АД на 12-15 часов.

У пациентов с АГ при наличии ХОБЛ выявлено присутствие ультрадианных ритмов АД. Преобладающими периодами систолического АД являлись периоды - 1,3; 2 и 6 часов, диастолического АД – 3 и 4,8 часа. Наблюдалось выраженное преобладание вклада высокочастотных гармоник в общий ритм АД на фоне значимого снижения 12-часового периода как систолического, так и диастолического АД, что свидетельствует о нарушении не только суточного, но и ультрадианного ритма АД. Вероятно, это является причиной нарушения фазовой стабиль-

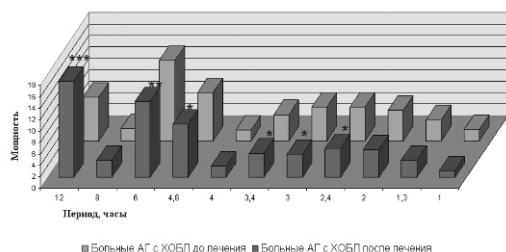


Рисунок 1. Динамика ультрадианного ритма систолического артериального давления на фоне лечения верапамилом SR

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Статистическая значимость различий показателей в основной и контрольной группах: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

ности ритма и десинхронизации. У пациентов с АГ и ХОБЛ наиболее мощным был ритм систолического АД с частотой периода 6 часов, диастолического АД – 8 часов. Изменение характеристик ультрадианного ритма под влиянием верапамила SR имело статистическую значимость и заключалось в увеличении вклада 12-часового ритма в 24-часовой ритм систолического (рисунок 1) и диастолического (рисунок 2) АД.

Таким образом, применение верапамила SR у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких снижает среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического и диастолического АД, уменьшает нагрузку давлением в дневные и ночные часы, способствуя при этом восстановлению хроноструктуры суточного ритма артериального давления. Монотерапия верапамилом SR приводит к увеличению вклада 12-часового периода в общий ритм артериального давления, что свидетельствует о его благоприятном влиянии на ультрадианный спектр артериального давления и способствует уменьшению степе-

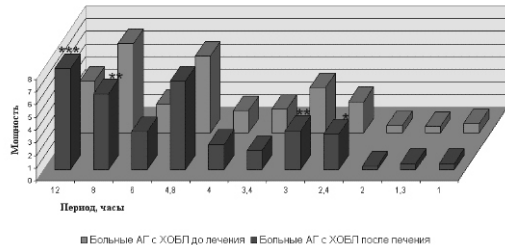


Рисунок 2. Динамика ультрадианного ритма диастолического артериального давления на фоне лечения верапамилом SR

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Статистическая значимость различий показателей в основной и контрольной группах: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

ни хронобиологической дезадаптации.

Литература

1. Заславская Р.М. Хронофармакология и хроноотерапия // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. – М.: «Триада – Х». – 2000. – С. 197-211.
2. Кобалава Ж.Д., Терешенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: Медицина. – 1997. – 31 с.
3. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. Артериальная гипертензия и антагонисты кальция // М.: МАКС Пресс. – 2005. – 428 с.
4. Halberg F., Cornelissen G., Halberg J., et al. The sphygmochron for blood pressure and heart rate assessment: a chronobiologic approach // New York: Raven Press. – 1990. – P.85-97.
5. Kawamura H., Mitsubayashi H., Saito T., Kanmatsuse K., Saito N. Calcium channel blockers shorten the periodicity of ultradian variation in blood pressure in patients with essential hypertension // *Hypertens Res.* – 1998. – Sep, 21(3). P.179-86.

Change circadian and ultradian rhythms of blood pressure at the arterial hypertension in the combination to chronic obstructive lung disease under influence of verapamil SR

N.B.Sidorenkova, A.V.Manukyan, A.V.Lavrentiev

Altay State Medical University, Barnaul

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive lung disease, circadian rhythm, ultradian rhythm, Verapamil SR.

Studied influence of the antagonist of open calcium canals Verapamil SR on circadian and ultradian rhythms of blood pressure at patients with an arterial hypertension in a combination to chronic obstructive lung disease. Verapamil SR in a dose day results of 120-240 mg in development of the expressed hypotensive effect, reduces a load pressure, normalizes broken circadian and ultradian rhythms of blood pressure at these patients.

Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде

М.Е.Стаценко, С.В.Беленкова, О.Е.Спорова, Н.Н.Шилина

Волгоградский государственный медицинский университет, ГKB №3 г.Волгоград

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, постинфарктный период.

Сочетание сахарного диабета (СД) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) является часто встречающимся синдромом. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных с недостаточностью кровообращения страдают СД 2-го типа. Около 12% больных СД 2-го типа имеют признаки ХСН [5]. По данным Фремингемского исследования риск развития ХСН в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раз выше у женщин, страдающих СД 2-го типа [1]. Относительный риск развития сердечной недостаточности при СД 2-го типа превышает относительный риск развития появления ХСН при гипертензии, ожирении, курении, гиподинамии и клапанных пороках [2].

По данным эпидемиологических исследований до 40% больных СД 2-го типа имеют признаки диабетической нефропатии. В то же время почки вовлекаются в патогенез ХСН и можно ожидать существенного влияния этого осложнения

СД 2-го типа на течение сердечной недостаточности [4].

Учитывая тесную двустороннюю связь между ХСН и СД 2-го типа, большой интерес представляет собой рассмотрение перспектив рационального лечения подобных пациентов. Многообразие этиологических факторов и патологических механизмов, участвующих в развитии сердечной недостаточности, определяет сложность выбора терапии [3]. В последние годы интенсивно исследуются морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда (в том числе инфаркта миокарда) и возможности обратимости его нарушенной. Независимо от причин, вызывающих ишемию миокарда, изменения его метаболизма в ответ на гипоксию носят универсальный характер. Проведено большое количество исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения милдроната. Однако данных о возможности применения милдроната у пациентов ХСН, стра-

Исходная характеристика групп больных

Таблица 1

Параметр	основная группа	контрольная группа
Количество больных	30	30
Возраст	62,9±1,66	62,8 1,43
Мужчины\женщины	15\15	13\17
ИМ с зубцом Q\ без зубца Q	8\22	10\20
Пациентов с ГБ\без ГБ	27\3	28\2
ФК по NYHA	2,77 0,1	2,71 0,1
Дистанция 6 минутной ходьбы,м	283 10,7	279 14,3
САД, мм рт ст	134,7 13,5	131,3 15,8
ДАД, мм рт ст	87,2 6,5	86,4 7,3
ЧСС, мин -1	66,7 11,4	67,3 10,7
Конечный диастолический размер, мм (КДР)	55,3 1,3	54,8 1,6
Фракция выброса по Тейхольцу,% (ФВ)	44,5 1,4	49,3 1,2

Примечание² – достоверность различия показателей 1-й и 2-й групп: -р<0,01 ;

^{2 2} --р <0,001- достоверность различия с показателями 1-й группы.

Влияние терапии на функциональное состояние пациентов
и морфофункциональные параметры сердца.

Таблица 2

Показатель	основная группа – базисная терапия + милдронат (n=30)			контрольная группа – базисная терапия (n=30)				
	исходно	через 16 недель	Δ , %	p	исходно	через 16 недель	Δ , %	p*
ФК	2.77±0.1	2.24±0.1*	-19	<0.05	2.71±0.1	2.33±0.09*	-14	<0.05
Дистанция 6 мин ходьбы, м	283±10.7	358±12.5*	26.5	<0.05	297±14.3	353±11.5*	18	<0.05
КДР/ЛЖ, мм	55.3±1.3	52.5±1.1*	-3.7	<0.1	54.8±1.6	54.1±1.3	-1	>0.05
ФВ, %	48.5±1.4	54.5±1.2*	13	<0.05	49.3±1.2	53.2±1.4	7	>0.05
IVRT, мс	125±5.8	118±6.1	-5.6	>0.05	124±5.8	122±4.8	-1.6	>0.05

дающих СД 2-го типа до последнего времени не было.

Цель исследования состояла в сравнении клинической эффективности и нефротропных эффектов при применении милдроната в комплексной терапии ХСН и стандартного лечения у пациентов с СД 2-го типа в раннем постинфарктном периоде.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет с ХСН (I-III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) и сахарным диабетом 2-го типа в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от начала инфаркта миокарда). Все больные были рандоми-

В начале и через 16 недель проводилось клиническое обследование пациентов, определяли ТШХ и ФК ХСН. Всем пациентам в эти же сроки наблюдения проводили эхокардиографическое исследование и изучалось функциональное состояние почек. Для характеристики функционального состояния почек был исследован уровень альбумина в моче. Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (метод Реберга-Тареева). Функциональный почечный резерв (ФПР) – косвенно отражает состояние гиперфильтрации в функциональных нефронах.

Результаты и обсуждение. В обеих груп-

Влияние терапии на функциональное состояние почек

Таблица 3

Показатель	основная группа – базисная терапия + милдронат (n=30)			контрольная группа – базисная терапия (n=30)				
	исходно	через 16 недель	Δ , %	p	исходно	через 16 недель	Δ , %	p
Креатинин крови, мкмоль/л	128.5±3.4	118.3±3.4	-8	>0.05	122.5±3.2	114.4±2.9	-6	>0.05
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	82.2±4.4	98.3±5.8*	20	<0.05	87.1±3.9	88.3±3.0	2	>0.05
% больных с истощенным ФПР	45	29*	-36	<0.05	43	35	-18	>0.05
МАУ, мг/сут	268.8±15.8	205.53±14.3*	-24	<0.05	224.1±13.6	202.02±12.5	-9	>0.05

зированы на 2 группы: основная группа (30 человек) получала в дополнение к базисной терапии (ингибитор АПФ – эналаприл, β -блокатор-бисопролол, дезагрегант – аспирин, статины – симvastатин, при необходимости – диуретики, нитраты) милдронат 1,0 г/сутки. В контрольной группе (30 человек) применяли только базисную терапию. В качестве сахароснижающей терапии больные получали пероральные гипогликемические препараты из группы производных сульфонилмочевины (гликлазид) или бигуанида (метформин). Продолжительность исследования – 16 недель. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартной терапии. Характеристика исходных групп представлена в таблице 1.

пах выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния (табл.2). Более выраженные позитивные изменения в функциональном состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших милдронат. На фоне терапии милдронатом наблюдалась также тенденция к улучшению КЖ. В основной группе уменьшилось количество ангинозных приступов на 20%, а в группе контроля – на 7% (различия между группами достоверны).

Медикаментозная коррекция ХСН сопровождалась положительным влиянием на функциональное состояние почек (табл. 3). Добавление милдроната к базисной терапии ХСН привело к статистически значимому улучшению клубочкового аппарата почек: СКФ выросла на 20% ($p<0,05$), достоверно уменьшился процент больных с истощенным

ФПР (на 36%). Исследование ФПР отражает, в какой степени почка в состоянии увеличить СКФ в ответ на стимуляцию. Уменьшение или отсутствие прироста СКФ наблюдается у больных с нарушенной функцией почек и отражает состояние гиперфльтрации в функционирующих нефронах. Микроальбуминурия (МАУ) считается ранним маркером сердечно-сосудистого неблагополучия. В проведенном исследовании МАУ выявлена у 100% больных в обеих группах, что можно объяснить наличием сопутствующего сахарного диабета. К концу периода наблюдения в обеих группах отмечалась снижение средних значений МАУ (на 24%). Назначение милдроната сопровождалось более выраженным антипротеинурическим эффектом.

В результате исследования выявлено благоприятное влияние милдроната на состояние липидного обмена, которое, прежде всего, выразилось в изменении уровня триглицеридов. Отмечено достоверное уменьшение триглицеридов крови у пациентов основной группы, что выразилось как в снижении средней величины ТГ (на 33%, $p < 0,05$), так и в уменьшении количества больных гипертриглицеридемией (на 47%, $p < 0,05$). Пациенты обеих групп получали в качестве гиполипидемической терапии препараты симвастатина и в обеих группах к 16-ой неделе исследования отмечалось снижение уровня общего холестерина крови. Однако, динамика данного показателя в основной группе была более выраженной (на 28%, $p < 0,1$), чем в контрольной (на 5%, $p < 0,05$).

Важным метаболическим показателем является, отражающим среднесуточную гликемию на протяжении 10-16 недель, является гликозилированный гемоглобин (HbA1c%) по сравнению

с контрольной группой ($7,1 \pm 0,5$ до $6,5 \pm 0,2$ $p < 0,1$) по сравнению с контрольной группой ($7,1 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 0,4$ $p < 0,1$).

Выводы: Добавление к стандартной терапии ХСН цитопротектора милдроната у постинфарктных больных, страдающих сахарным диабетом, улучшает клинко-функциональное состояние пациентов: уменьшает ФК ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает диастолическую функцию сердца и увеличивает ФВ ЛЖ. Применение комбинированной терапии ХСН милдроната по сравнению с базисным лечением способствовало более выраженному улучшению функционального состояния почек, что позволяет рекомендовать его у больных ХСН с исходно нарушенной функцией почек. Кроме этого, использование милдроната благоприятно влияет на показатели липидного и углеводного обмена, что особенно важно для больных СД 2-го типа.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. – Медиа Медика. – 2000. – 266 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». – М.: Медиа Сфера - 2002. 47 с.
3. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М. Медицина. 2002. 18 с.
4. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение. – М. 2003. 58 с.
5. Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P. et al/ Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. // *Cardiovascular Diabetol* 2003. 2:1:1

Effect of Mildronat on heart fail on heart failure in patients diabetes type 2 in early post-infaction period

M.E. Stacenko, S.V.Belenkova, O.E. Sporova, N.N.Shilina

Key words: heart failure, diabetes type 2, diabetic nephropathy, post-infaction period.

Combination of diabetes and chronic heart failure is frequently occurring syndrome. We studied interrelationship between state of heart, carbohydrate metabolism, diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and concomitant chronic heart failure.

Влияние комбинированной терапии инхибейсом и амлодипом на суточный профиль артериального давления и функциональное состояние почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

М.Е.Стаценко, М.М.Землянская, Н.А.Корнеева

Волгоградский Государственный медицинский университет, Волгоград

Ключевые слова: метаболический синдром, микроальбуминурия, инхибейс, амлодип.

Распространенность метаболического синдрома (МС) приобретает характер эпидемии в некоторых странах, в том числе в России, и достигает 25-35% среди взрослого населения [1]. Органы-мишени артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с МС поражаются гораздо раньше и их изменения значительно более выражены, чем у больных АГ без МС. Комбинация ингибиторов АПФ с антагонистами кальция уменьшает выраженность побочных эффектов антигипертензивной терапии [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинированной терапии инхибейсом и амлодипом на суточный профиль артериального давления и функциональное состояние почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование включено 22 пациента (16 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $58 \pm 1,3$ лет) с метаболическим синдромом (International Diabetes Federation, 2005г.) и артериальной гипертензией I и II степени тяжести по классификации ВНОК 2004 года по уровню АД (АД систолическое и/или диастолическое более 140/90, но менее 179/109 мм рт.ст.). Средняя продолжительность заболевания составила $13,7 \pm 2,4$ года. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), со стенокардией напряжения выше II функционального класса, острой коронарной и цереброваскулярной патологией давностью < 6 мес., с гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма, патологией клапанного аппарата, сахарным диабетом, первичными заболеваниями почек и переносимостью в анамнезе инхибейса и амлодипина.

За 5-7 дней до включения в исследование больным отменялась антигипертензивная терапия. Исходно и через 16 недель терапии всем пациентам проводили:

1. Определение показателей суточного профиля АД методом суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью портативного аппарата

ABPM-04 (Венгрия).

2. Изучение функционального состояния почек, которое включало: определение экскреции альбумина с мочой (МАУ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оценку значений функционального почечного резерва (ФПР), определение канальцевой реабсорбции воды, суточной экскреции, реабсорбции и клиренса натрия [3].

На протяжении 16 недель все пациенты получали цилазаприл (Инхибейс, Ф.Хоффманн – Ля Рош Лтд., Швейцария) в дозе 2,5-10 мг 1 раз в день утром и амлодипин (Амлодип, Макиз-Фарма, Россия) в дозе 5-10 мг однократно в сутки.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Исходное офисное систолическое артериальное давление (САД) составило $167,5 \pm 2,4$ мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) $102,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. К 4-му месяцу терапии целевого уровня АД достигли все пациенты, офисное САД снизилось до $128,3 \pm 1,6$ мм рт.ст. (-23,4%, $p < 0,05$), ДАД до $78 \pm 1,5$ мм рт.ст. (-23,7%, $p < 0,05$).

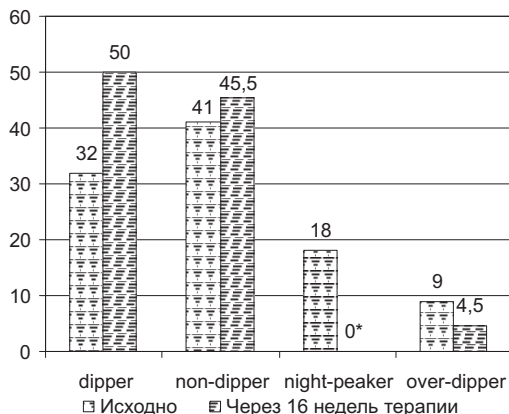


Рис.1. Динамика СИ САД при лечении больных с АГ и МС инхибейсом и амлодипом.

Примечание: * различия достоверны ($p < 0,05$).

В зависимости от величины исходного суточного индекса (СИ) САД были выделены следующие

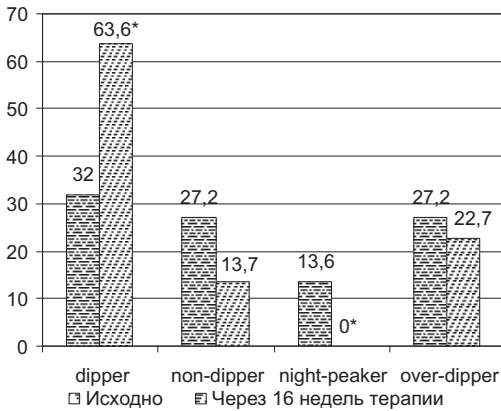


Рис. 2. Динамика СИ ДАД при лечении больных с АГ и МС инхибейсом и амлодипом.
Примечание: * различия достоверны ($p < 0,05$).

группы больных (рис. 1, 2): *dippers* – 7 человек, *non-dippers* – 9 пациентов, *night-peakers* – 4 больных, *over-dippers* – 2 человека; СИ ДАД: *dippers* – 7 пациентов, *non-dippers* – 6 больных, *night-peakers* – 3 больных, *over-dippers* – 6 человек. Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [5]. Через 16 недель терапии выявлено модулирующее влияние препаратов на суточный про-

филя АД оказывает выраженный органопротекторный эффект.

При изучении показателей функционального состояния почек (табл.) установлено, что 4-месячная комбинированная терапия цилазаприлом и амлодипином сопровождалась улучшением состояния клубочкового аппарата почек: количество больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м²) достоверно уменьшилось на 27,4%; значимо увеличилась СКФ – на 27,1% за счет роста клиренса креатинина у больных с исходно сниженной СКФ; отмечена тенденция к снижению креатинина крови (на 8,7%). Кроме того, сочетанное применение инхибейса и амлодипа оказало благотворное влияние на внутриклубочковую гемодинамику: количество больных с истощенным ФПР достоверно уменьшилось на 24,5%, что свидетельствует о нормализации интрагломерулярного кровообращения. К 4-му месяцу терапии отмечалось достоверное снижение средних значений МАУ (на 45,5%). В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия, а также прогностический процесс нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности [2]. Поэтому уменьшение МАУ, безусловно, свидетельствует о высокой эффективности лечения. Положительное влияние терапии на функциональное состояние почек проявилось и во влиянии на канальцевый аппарат: суточная экскреция и кли-

Динамика функционального состояния почек
при лечении больных с АГ и МС амлодипином и инхибейсом

Таблица

Показатель	Исходно	16 недель	Δ %
Креатинин крови, мкмоль/л	73,8 $\pm$ 5	67,4 $\pm$ 3,3	-8,7%
СКФ, мл/мин/ $1,73$ м ²	76,1 $\pm$ 5,6	96,7 $\pm$ 7*	27,1%
Больные с СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м ² , %	41	13,6*	-27,4%
Больные с истощенным ФПР, %	54,5	30*	-24,5%
МАУ, мг/сут	224,9 $\pm$ 30,3	122,6 $\pm$ 19,3*	-45,5%
Экскреция Na, ммоль/сут	242,9 $\pm$ 27,7	300,6 $\pm$ 34,2	23,6%
Клиренс Na, мл/мин	2,06 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,37	16,5%

Примечание: * различия достоверны ($p < 0,05$);

² % - изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

филь АД. Для САД отмечено увеличение количества пациентов с суточным ритмом *Dipper* за счет уменьшения числа больных АГ с кривыми типа *Over-dipper* и исчезновения суточного профиля *Night-peaker*. Для ДАД также выявлено достоверное увеличение количества пациентов с суточным ритмом *Dipper*, уменьшение числа больных с профилем *Non-dipper* и *Over-dipper*, исчезновение кривой типа *Night-peaker*. Нормализация суточного

ренс натрия увеличились на 23,6% и 16,5% соответственно, что имеет большое значение у пациентов с МС, у которых на фоне инсулинорезистентности происходит задержка натрия и воды.

Комбинированная терапия инхибейсом и амлодипом эффективно снижает САД, ДАД, положительно влияет на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Достоверно уменьшается уровень микроальбуминурии и значимо улучшается функция

почек, что позволяет говорить о выраженных нефропротекторных свойствах антигипертензивного лечения амлодипином и цилазаприлом.

Литература

1. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. // *Consilium medicum*, 2004, 6 (9): 663-668.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердеч-

но-сосудистой системы и почек. // *Тер. архив* 2004; 6: 39-46.

3. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств. Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Волгоград, 1999; 40 с.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2004. 47 с.
5. Benetos A., Safar M. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population // *Hypertension* 1997;30:1410-1415.

The influence of combined therapy with inhibace and amlotop on the daily profile of blood pressure and renal function in the patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

M.E.Statsenko, M.M.Zemlanskaya, N.A.Korneeva

Volgograd State medical University, Volgograd

Key words: metabolic syndrome, microalbuminuria, inhibace, amlotop.

22 patients with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH) got inhibace and amlotop for 16 weeks. They conducted daily monitoring of blood pressure and study of renal function before the beginning of investigation and in 4 months.

All of the patients achieved standardized blood pressure for 16 week of this therapy. Positive dynamica of the daily profile of blood pressure, functional renal reserve, decrease of microalbuminuria have been observed. The therapy with inhibace and amlotop in the patients with AH and MS has high antihypertensive efficiency with apparent organoprotective effects.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

История применения медикаментов имеет такую же давность, как история всего человеческого общества. Еще первобытные люди инстинктивно искали в природе вещества, способные облегчить страдания, подражая в чем-то животным – зачатки терапии, основанной на наблюдении и личном опыте. Попытки как-то систематизировать знания предпринимались уже в древнюю эпоху, о чем свидетельствуют исторические документы Китая, Индии, других стран, в частности, найденный папирус, где упоминается о целебных свойствах опиума и касторового масла. Сочинения Гиппократа (460 г. до н.э.) содержат сведения о различных лекарственных веществах. Гален же (129 г. н.э.), предложив ряд методов приготовления лекарственных препаратов, положил тем самым научное начало технологии их изготовления. Из средних веков дошли до нас важные памятники лекарственной терапии: "Канон медицины", написанный Авиценной (980-1037 гг.), "Изборник Святослава" – первый отечественный рукописный травник, составленный в 1073 г. В эпоху Возрождения прогрессивное значение имела иатрохимия (врачебная химия), одним из видных представителей которой был Парацельс (1493-1541 гг.): в терапию были введены соединения ртути, сурьмы и железа.

В 1551 году по указу царя Ивана Грозного в Москве была открыта первая аптека, а в последующие годы и в других городах, затем учрежден Аптекарский приказ, в ведении которых они находились. При Петре I в России стала зарождаться фармацевтическая промышленность, основную базу которой составили так называемые аптекарские огороды, организованные в Петербурге и в Лубнах (Полтава). В конце XVIII и в начале XIX столетия в России были изданы первые руководства по лекарствоведению – "Врачебное веществословие" и "Фармакография".

Фармакологическая коррекция воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом и атеросклерозом

О.Г.Суковач, Т.Г.Дергоусова

Стоматологическая поликлиника №2, Кременчуг,
Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: воспаление слизистой оболочки полости рта, сахарный диабет, атеросклероз, антиоксиданты, иммуномодуляторы.

Полученное клиническое свидетельство поли-
этиологичности воспаления слизистой оболочки
полости рта (СОПР) у больных сахарным диабе-
том (СД) и атеросклерозом побудило к поиску кор-
ректирующих лечебных мероприятий, которые
могли бы стать главной точкой приложения в меха-

ных эффектов на ключевые механизмы патогенеза
взаимосвязанных заболеваний СД, атеросклероз и
воспаление СОПР явилось основанием для исполь-
зования этого терапевтического подхода у больных
с воспалением СОПР.

Мексидол и милайф применили у 34 больных с

Динамика показателей клеточного состава дермограмм
(в иммунологическом тесте Ребака) у больных с воспалением СОПР
в сочетании с СД и атеросклерозом на фоне терапии милайфом и мексидолом

Таблица 1

Показатель	Срок исследования		
	До лечения	После курса лечения (через 1 мес)	У здоровых людей
Макрофаги, %	46,3±1,2	61,9±1,3	69,3±0,61
Моноциты, %	1,1±0,09	2,3±0,03	2,5±0,05
Лимфоциты (Л), %	3,1±0,07	3,6±0,05	3,0±0,2
Бласттрансформированные лимфоциты (ЛБ), %	4,4±0,09	1,7±0,01	1,2±0,05
$\frac{ЛБ}{Л + ЛБ}$	0,59±0,01	0,32±0,01	0,29±0,01
Абсолютное количество в крови: Моноцитов, $10^9/л$	0,29±0,05	0,58±0,12	0,60±0,05
Лимфоцитов, $10^9/л$	1,90±0,37	1,81±0,09	1,7±0,25

низмах тканевого повреждения.

Полипотенциальность клинического
действия комплексного препарата милайфа и анти-
оксиданта мексидола, направленность их основ-

воспалением СОПР. У всех наблюдавшихся в анам-
незе выявлены СД и атеросклероз.

Исходные показатели обследования, проведён-
ного до начала лечения, обнаружили закономерные

Динамика показателей ПОЛ у больных с воспалением СОПР
в сочетании с СД и атеросклерозом на фоне терапии милайфом и мексидолом

Таблица 2

Показатель	Срок исследования		
	До лечения	После лечения	У здоровых людей
ДК, моль/л	139,30±12,50	78,30±5,10	77,10±4,70
МДА, моль/л	14,70±2,07	9,61±0,98	9,40±0,55
Д _{акт} , моль/л	198,91±74,50	399,70±30,10	417,90±23,90
МДА _{акт} , моль/л	54,30±3,52	247,39±19,20	287,10±21,90
ЦП, ммоль	21,00±1,80	30,30±2,01	23,70±1,20

иммунологические дисбалансы с явным снижением количественных и функциональных показателей макрофагальной системы и лимфоцитов (табл.1).

Одновременно было отмечено чрезмерно активное участие в воспалительной реакции лимфоидных элементов.

Показатели ПОЛ у отобранных для лечения

Изучение активности липидпероксидации в процессе антиоксидантной терапии выявило значительное уменьшение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови больных. Уровень ДК постепенно снижался от исходно высокого показателя до показателей практически здоровых людей.

Уровень МДА также снизился от высокого

Динамика содержания макро- и микроэлементов
в различных средах у больных с воспалением СОПР в сочетании
с СД и атеросклерозом на фоне терапии милайфом и мексидолом

Таблица 3

Элемент	Срок исследования		У здоровых людей
	До лечения	После лечения	
Na, моль/л:			
в плазме	138,0±3,0	142,5±3,5	145,2±2,0
в эритроцитах	20,9±0,5	18,9±0,5	23,9±7,9
K, моль/л:			
в плазме	4,6±0,3	4,33±0,5	4,67±1,64
в эритроцитах	63,7±0,9	82,9±0,9	91,2±8,1
Mg, моль/л:			
в плазме	0,88±0,3	0,83±0,03	0,82±0,025
в эритроцитах	1,92±0,09	2,25±0,07	2,2±0,5
Ca, моль/л:			
в плазме	2,2±0,1	2,10±0,09	2,3±0,05
в эритроцитах	0,74±0,05	1,23±0,03	0,36±0,03
Zn, мкмоль/л:			
в плазме	6,98±0,9	8,7±0,3	16,38±0,75
в эритроцитах	47,15±0,15	72,48±0,50	166,2±0,6
Cu, мкмоль/л:			
в плазме	9,2±0,9	12,4±0,35	15,74±0,6
в эритроцитах	2,14±0,09	4,20±0,15	13,53±1,68
Fe, мкмоль/л:			
в плазме	13,2±0,5	17,3±0,5	18,61±0,96

больных обнаружили чрезмерную активацию липидпероксидации с высоким уровнем ДК и МДА (табл.2).

Исходные показатели макро- и микроэлементов в различных средах подтвердили характерные для больных с воспалением СОПР дефицитные состояния, главным образом Zn, Cu, Fe, как в циркуляции в составе плазме крови, так и внутриклеточно (в эритроцитах) (табл.3).

В процессе системного лечения больные отмечали значительное субъективное улучшение. Местно в полости рта отсутствовали болезненная чувствительность, уменьшились признаки воспаления.

Лабораторный контроль выявил тенденцию к нормализации иммунологических показателей с выраженной десенсибилизацией организма, что проявилось не только восстановлением нормального уровня бласттрансформации лимфоцитов со снижением исходных показателей почти в 2 раза, но и нормализацией уровня γ -глобулинов до 18,9%.

перед лечением до 9,61±0,98 ммоль/л после курса антиоксидантной терапии, что соответствовало нормальным показателям – 9,40±0,55 ммоль/л у практически здоровых людей.

Активированные показатели ДК и МДА существенно возрастали в процессе лечения: ДКАкт – от исходных 198,91±74,50 ммоль/л до 399,70±30,10 ммоль/л после лечения при норме 417,90±23,90 ммоль/л; уровень МДАакт возрос от 54,30±3,52 ммоль/л до 247,39±19,20 ммоль/л при норме 287,10±21,90 ммоль/л у практически здоровых людей, что свидетельствует о повышении ресурсов антиоксидантной защиты. Это подтверждалось повышением активности антиоксидантного фермента – церулоплазмينا (ЦП). Уровень ЦП повысился от 21,0±1,8 ммоль/л до 30,3±2,01 ммоль/л к окончанию курса лечения (при норме 23,7±1,2 ммоль/л).

Антиоксидантная терапия способствовала устранению дефицита Zn, Cu, Fe с опережающим их поступлением внутрь клеток.

Таким образом, использование антиоксидантной терапии у больных с воспалением СОПР в сочетании с СД и атеросклерозом комплексно решает стоматологические и общетерапевтические проблемы, преодолевая воспалительный процесс, оказывает иммунокорректирующее действие, восстанавливая баланс в минеральном обмене и активность АОЗ организма.

Результаты наблюдений свидетельствуют о тесных взаимосвязях изученных факторов патогенеза воспаления СОПР, взаимодействующих друг с другом как в развитии заболевания, так и при системных лечебных воздействиях.

Выводы.

1. Воспаление СОПР является полиэтиологичным заболеванием, патогенетически связанным с СД и атеросклерозом. Механизмы повреждения и воспаления СОПР опосредуются иммунной сис-

темой, свободнорадикальной агрессией, предрасполагаются и поддерживаются дефицитами в минеральном обмене, в первую очередь – микроэлементов Zn, Cu, Fe.

2. Однотипность изменений СОПР под влиянием различных причин при воспалении обуславливает необходимость использования универсальных терапевтических подходов, комплексно решающих проблемы иммунокоррекции, антиоксидантной защиты и восполнения минералов. Мексидол и милайф отвечают этому требованию.

3. Необходимость общесоматической коррекции при лечении больных с воспалением СОПР требует разработки и внедрения в практику здравоохранения организационных норм взаимного участия терапевтов, эндокринологов и стоматологов в решении этих клинических задач.

Pharmacological correction inflammation diseases of the mucosa oral cavity in patients with diabetes mellitus and atherosclerosis

O.G.Sucovach, T.G.Dergousova

*Stomatological policlinic No.2, Kremenchug
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don*

Key words: inflammation of the mucosa oral cavity, diabetes mellitus, atherosclerosis, antioxidants, immunomodulators.

Aim of this investigation was dedicated to the development and use of the universal therapeutic approaches, which decides problems of immunocorrection, antioxidant protection and make good minerals in the inflammation mucosa oral cavity in patients with diabetes mellitus and atherosclerosis.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Современные аспекты коррекции метаболических нарушений при диабетической гипергликемической кетоацидотической коме

С.В.Туманян, Д.В.Сидько

Ростовский государственный медицинский университет,
Областная больница №2, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гипергликемическая кетоацидотическая кома, озонотерапия, антиоксидантная терапия.

Патогенетической основой интенсивной терапии гипергликемической кетоацидотической комы (ГКАК) является сочетание инсулинотерапии, регидратации, коррекции нарушений водно-электролитного обмена, ацидоза, купирования явлений дисметаболизма, тканевой гипоксии, гиперактивации прооксидантных систем организма [1,3].

В настоящее время не уделяется должного внимания проблемам коррекции метаболических нарушений у больных с ГКАК. Остается малоиспользованной возможность использования комплексной антиоксидантной терапии, в т.ч. с применением малых доз медицинского озона.

Цель исследования – клинический анализ эффективности метаболической и антиоксидантной коррекции в комплексной терапии ГКАК, построенной с учетом интегральной оценки тяжести состояния больных.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 114 больных с ГКАК в возрасте от 16 до 85 лет. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале SAPS в соответствии с ранее проведенными нами исследованиями [4]. Выделены 4 подгруппы больных с балльной оценкой от 10 до 29. Из анализа исключены подгруппы с нулевой и 100% летальностью. В I и II подгруппах больных (10–14 и 15–19 баллов) тяжесть состояния была обусловлена проявлениями острого эндотоксикоза и нарушениями водно-электролитного обмена. В III подгруппе (20–24 балла) – обострением хронических воспалительных процессов, в IV (25–29 баллов) – явлениями декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследования проведены при поступлении, на 1–2 и 3–4 сутки.

Контрольную группу составили 58 больных с ГКАК, где использовалось инфузионное обеспечение, сбалансированное по качественному и количественному составу [5]. У 56 больных основной группы базисная инфузионная терапия сочеталась с различными вариантами метаболической и антиоксидантной терапии.

В I и II группах больных (15–19 и 20–24 балла SAPS) во время восполнения исходного дефицита ОЦК с целью метаболической коррекции внутривенно вводился раствор реамберина 1,5% в суточной дозе 6 мл/кг (в I группе) и 12 мл/кг (во II группе). С целью активации антиоксидантных систем

организма применялось сочетание последовательного внутривенного введения озонированного физиологического раствора (ОФР) с дозой активного вещества (озона) 20 мкг/кг и мексидола 3 мг/кг (в I группе) и 5 мг/кг (во II группе) с интервалом в 1 и 12 часов.

В III группе больных (20–24 балла SAPS) применялся раствор реамберина 1,5% в суточной дозе 12 мл/кг с переходом через 6 часов на поддерживающую терапию цитофлавином в суточной дозе 0,3 мл/кг. Учитывая обострение сопутствующей инфекционной патологии у больных данной группы, с целью стимуляции неспецифического иммунитета доза активного вещества при введении ОФР была увеличена до 30–35 мкг/кг. После инфузии ОФР внутривенно вводился мексидол 10 мг/кг с интервалом в 1 и 12 часов. Через 3 часа после ОФР – α -липоевая кислота в дозировке 4 ЕД/кг внутривенно в течение часа.

В IV группе начальная метаболическая коррекция проводилась реамберинем в суточной дозе 6 мл/кг с переходом через 6 часов на поддерживающую терапию цитофлавином в суточной дозе 0,5 мл/кг. С целью активации антиоксидантных систем организма, улучшения гемореологических показателей, внутривенно вводился ОФР с дозой активного вещества 15 мкг/кг и мексидол 10 мг/кг с интервалом в 1 и 12 часов. Через 3 часа после ОФР – α -липоевая кислота в дозировке 8 ЕД/кг внутривенно в течение часа.

Результаты исследования. В I и II подгруппах к 1–2 суткам ИТ отмечалось значительное уменьшение концентрации промежуточных и конечных продуктов СРО, сопровождающееся постепенным ослаблением общей окислительной активности (ООА). Значимое повышение общей антиоксидантной активности происходило за счет неферментных компонентов. К 3–4 суткам возрастала активность ферментных антиоксидантных систем и нормализация показателей КЩС. Отмечалась выраженная тенденция к снижению суммарной вводимой дозы инсулина.

В III подгруппе больных значимое снижение концентрации продуктов СРО отмечалась лишь к 3–4 суткам ИТ. ООА в обеих группах оставалась на высоких значениях даже к 3–4 суткам ИТ. Указанные изменения, по-видимому, связаны с течением сопутствующего инфекционного процесса. Однако в основной группе отмечено значимое снижение

ЛИИ на фоне проводимой метаболической коррекции. Усиление общей антиоксидантной активности (за счет неферментных компонентов) отмечено к 1–2 суткам ИТ. Активность ферментных антиоксидантных систем незначительно повышалась к 3–4 суткам. К 3–4 суткам происходит субкомпенсация показателей КЩС. Тенденция к снижению суммарной вводимой дозы инсулина выражена незначительно.

В IV подгруппе больных динамика показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты аналогична III подгруппе. Высокие значения ООА связаны, по-видимому, с явлениями циркуляторной гипоксии на фоне сопутствующей кардиальной патологии. Тенденция к снижению суммарной вводимой дозы инсулина выражена умеренно.

Выводы. Метаболическая и антиоксидантная коррекция в комплексной терапии у больных с ГКАК, построенная с учетом интегральной оценки тяжести состояния, способствует стабилизации прооксидантно-антиоксидантного баланса. Это обусловлено реактивацией ферментных антиоксидантных систем, улучшением реологических свойств крови, усилением катаболизма глюкозы

по альтернативным путям, снижением суммарной дозы вводимого инсулина. Дифференцированное использование метаболической коррекции уменьшает проявления синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной дисфункции, способствуя тем самым снижению уровня летальности.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». – М. 2002.
2. Патофизиология. Курс лекций/ под ред. проф. Литвицкого П. Ф. – М, 1995.
3. Руководство по внутренним болезням/ под общей ред. академика РАН Е.И. Чазова. Болезни органов эндокринной системы/ под ред. проф. И.И. Дедова. – М, 2000.
4. Туманян С.В., Марисов Р.Г., Мирзоянц С.Л. // Вестник Интенсивной терапии. – Приложение к №5. 2003.С. 192-194.
5. Туманян С.В., Марисов Р.Г., Мирзоянц С.Л. Способ инфузионной терапии при кетоацидотической коме у больных с сахарным диабетом. // Патент № 2242236.

Current aspects of metabolic disorders correction in patients with diabetic hyperglycemic ketoacidosis coma

S.V. Tumanyan, D.V.Sidko

Rostov State Medical University,
Regional Hospital No.2, Rostov-on-Don

Key words: diabetic hyperglycemic ketoacidosis coma, ozonotherapy, antioxidant therapy.

The clinical efficiency and comparative analysis of metabolic and antioxidant therapy are defined in patients with diabetic hyperglycemic ketoacidosis coma on the basis of integral scales of severity status. Metabolic therapy promotes stabilization of prooxidant-antioxidant balance due to reactivation of the antioxidant enzyme systems; it causes amplification of the glucose catabolism on alternative ways. Differential uses of metabolic correction contribute to the prevention of multiple organ failure, reduce expression of systemic inflammatory response syndrome, improve blood rheology and significantly cut the lethality rate.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

Появление в XIX веке органической химии относят к величайшим достижениям человечества. Новая наука дала возможность получать лекарственные вещества не только из растительного сырья (в ограниченном количестве), но и синтезировать их искусственным путем, открыла горизонты для появления целых классов неизвестных ранее лекарственных соединений. С прогрессом химии родилась крупная фармацевтическая промышленность.

Метаболическая коррекция в интенсивной терапии больных с инфарктом миокарда, осложненного истинным кардиогенным шоком

С.В.Туманян, О.Ю.Симочкина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: кардиогенный шок, антиоксиданты, антигипоксанта, лимфостимуляция.

Использование традиционных методов лечения не способствует снижению летальных исходов у больных инфарктом миокарда, осложненно-го истинным кардиогенным шоком, который остается на уровне 80-100%.

Накопленный клинический и экспериментальный опыт указывает, что восстановление коронарного кровотока – «обоюдоострый меч», т.к. в 30% случаев развивается «синдром реперфузии», манифестирующий дополнительным повреждением миокарда, вследствие неспособности энергетической системы кардиомиоцита утилизировать «нахлынувшее» поступление кислорода. В результате этого увеличивается образование свободно-радикальных, активных форм кислорода, способствующих повреждению липидного слоя мембран, функционально важных белков, в частности, цитохромной дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур кардиомиоцитов [1].

В то же время нарушение лимфодренажной функции сердца у больных с острым инфарктом миокарда способствует накоплению продуктов нарушенного метаболизма, деструкции клеточных мембран, усилению эндотоксикоза, ограничивая тем самым эффективность применяемой терапии, усугубляя ишемические и метаболические нарушения. В связи с этим в настоящее время разработаны и активно внедряются в клиническую практику фармакологические средства противоишемической (антигипоксанта) и антиоксидантной (антиоксиданты) защиты миокарда [2, 4].

Поэтому целью исследования явилось изучение клинического эффекта комбинированной метаболической и лимфотропной терапии в комплексе лечебных мероприятий у больных с тяжелыми формами инфаркта миокарда, осложненного истинным кардиогенным шоком.

Под нашим наблюдением находилось 38 больных с острым инфарктом миокарда, течение которого осложнилось истинным кардиогенным шоком. Возраст больных составил от 53 до 84 лет. Все больные были доставлены в стационар не позднее 5 часов от развития ангинозного приступа. Контрольную группу составили 18 больных с традиционными принципами лечения. Они пред-

усматривали проведение системного тромболитического (стрептокиназой или актилизе), адреномиметическую поддержку, антикоагулянты, анальгетики, оксигенотерапию. По показаниям использовали антиаритмическую и симптоматическую терапию. Основную группу составили 20 больных, у которых в составе интенсивной базовой терапии в качестве метаболических корректоров, дифференцировано, использовали стресс-протекторные препараты – антигипоксанта, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, блокаторы липооксигеназного метаболизма. Параллельно проводилась сочетанная противошоковая и региональная лимфотропная терапия морфином, фентанилом и синтетическим лейэнкефалином – даларгином, обладающим выраженным противоболевым, антиоксидантным и лимфостимулирующим действием. Указанная терапия проводилась на фоне применения ГлюкаГена (человеческого генно-инженерного глюкагона) – белково-пептидного гормона, участвующего в регуляции углеводного обмена и оказывающего выраженное ино- и хронотропное действие на миокард. Лимфостимулирующая терапия – осмоактивными препаратами [3].

Адекватность проводимой интенсивной терапии основывалась на биохимическом мониторинге, исследовании параметров центральной гемодинамики, кислородного транспорта, электролитов крови, гемостаза, уровне эндогенной интоксикации. Исследования проведены при поступлении пациентов в стационар, через шесть часов, на первые и третьи сутки. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft STATISTICA 6. Достоверность различий оценена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова.

Анализ показал, что дифференцированное использование комплекса метаболической коррекции с учетом фармакологического воздействия на лимфатический дренаж и интерстициальный гуморальный транспорт позволяет направленно воздействовать на регуляторно-компенсаторные механизмы больных с острым инфарктом миокарда, осложненным истинным кардиогенным шоком и диктует необходимость включения антиоксидантов

и антигипоксантов в комплексную терапию urgentных состояний [5].

Литература

1. Коган А.Х., Кудрин В.Н., Кактурский Л.В. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция. // Патологическая физиология. – 1992. №2. С.5-15.
2. Смирнов А.В., Криворучка Б.И. Антигипоксанта в неотложной медицине. // Анестезиология и реаниматология. – 1998. №2. С.50–57.
3. Туманян С.В., Мирзоянц С.Л., Минкин В.В. Лимфотропная метаболическая коррекция в интенсивной терапии острого инфаркта миокарда. // Актуальные вопросы кардиологии. – РостГМУ. – 1999. С.52-53.
4. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. // Кардиология. – 1999. №3. С.4–10.
5. Шилов А.М. Антигипоксанта и антиоксиданты в кардиологической практике. // Русский медицинский журнал. – 2004. Т.12. №2. С.112-115.

Metabolic correction in intensive care of patients with acute myocardial infarction complicated by a true cardiogenic shock

S.V.Tumanyan, O.Y.Simochkina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: cardiogenic shock, antioxidants, antihypoxants, lymphostimulation.

As it is known, the metabolic therapy is efficient when used alongside traditional treatment methods. The goal of this study was to find out the clinical effect of such a complex therapy in patients with acute myocardial infarction complicated by a true cardiogenic shock.

Two groups of patients were compared, in one of which the base therapy was accompanied by the metabolic correctors. The analysis has shown a statistically important decrease of lethality in this group as compared to the control group, as well as a faster stabilization of the central circulatory dynamics and oxygen transport.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Влияние негрустина на психосоматические расстройства, вариабельность ритма сердца и качество жизни у больных пожилого возраста в раннем постинфарктном периоде

И.А.Тыщенко, Н.Н.Шилина, М.Е.Стаценко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Ключевые слова: психосоматические расстройства, вариабельность ритма сердца, пожилые больные, постинфарктный период.

Сочетание аффективных нарушений с инфарктом миокарда является прогностически неблагоприятным фактором, наравне с окклюзией коронарных артерий более чем на 50% или классом тяжести сердечной недостаточности [1]. По данным проведенных исследований, депрессия выявляется у 12-47% пациентов с ИБС, обратившихся за медицинской помощью [2]. Завершенное в 2003 году Российское многоцентровое проспективное исследование "Компас" показало, что среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) нарушения психоэмоциональной сферы встречается у 61% пациентов. Если рассматривать патофизиологические механизмы реализации патогенного эффекта психосоматических расстройств, то наибольшее значение имеет нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с преобладанием симпатической активности [3]. Дисфункция автономной нервной системы играет важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности [4]. В настоящее время наиболее информативным методом оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС) является анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) [5].

Целью нашей работы было оценить динамику психосоматических расстройств, показателей ВРС и качества жизни (КЖ) на фоне приема растительного антидепрессанта негрустина, а также оценить безопасность данного препарата у больных пожилого возраста в раннем постинфарктном периоде.

Материалы и методы. В рандомизированном исследовании приняли участие 70 пациентов на 3-4 недели после инфаркта миокарда, имеющих признаки тревоги и/или депрессии, с ХСН II-III функционального класса (по NYHA). Пациенты были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 35 больных (16 муж., 19 жен.), ср. возраст $71,2 \pm 1,9$. Вторая группа включала 35 пациентов (14 муж., 21 жен.), ср. возраст $70,3 \pm 1,4$ года. Качество жизни оценивалось по результатам Миннесотского опросника КЖ больных с сердечной недостаточностью, Сметловского опросника КЖ больных со стенокардией и опросника MOS SF 36. Выраженность тревоги и депрессии определялась

согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Параметры ВРС оценивали на коротких участках записи, которые производили утром в состоянии покоя и во время проведения активной ортостатической пробы в течение 10 минут с использованием аппаратно-программного комплекса "Варикард". Учитывались следующие показатели ВРС: SDNN – среднеквадратичное отклонение, CV – коэффициент вариации, IC – индекс централизации, SI – индекс напряжения, MxDMn – разность между максимальным и минимальным значением интервала RR, TP – суммарная мощность спектра, HF – высокочастотная составляющая, LF – низкочастотная составляющая (медленные волны), VLF – очень низкочастотные колебания ("медленные волны 2 и 3 порядка"). Безопасность негрустина оценивалась по выраженности синдрома апноэ во сне и контролем за основными кардиоинтервалами. В 1-й группе больные получали препараты базисной терапии (аспирин, конкор, диротон, симвагексал) + негрустин по 1-2 капсуле в течение 12 недель, пациенты 2-й группы – только препараты базисной терапии. Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев.

Полученные результаты и обсуждение. На фоне 12 недельного курса приема негрустина в 1-й группе произошло снижение выраженности тревоги с $9,83 \pm 0,67$ до $6,36 \pm 0,72$ баллов ($p < 0,05$), депрессии – с $10,04 \pm 0,49$ до $6,18 \pm 0,74$ баллов ($p < 0,01$). К 24-й неделе наблюдения средний балл для тревоги составил $6,6 \pm 0,86$, для депрессии – $6,41 \pm 1,1$. Во 2-й группе за 12 недель уровень тревоги снизился с $9,8 \pm 0,99$ до $7,83 \pm 2,99$ баллов ($p > 0,05$), депрессии – с $10,4 \pm 0,34$ до $9,08 \pm 1,53$ баллов ($p > 0,05$). К 24 неделе отмечалось дальнейшее снижение средних баллов, но нормальные значения так и не были достигнуты (тревога – $7,5 \pm 1,8$, депрессия – $8,75 \pm 0,63$). Выраженность синдрома апноэ у пациентов 1-й группы за 24 недели снизилась с $5,78 \pm 0,7$ до $3,08 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе данный показатель увеличился с $4,7 \pm 0,6$ до $5,0 \pm 1,1$ ($p > 0,05$). Не было также выявлено значимого влияния негрустина на оцениваемые ЭКГ показатели (PQ, QT). К 6-му мес. КЖ по результатам Сметловского опросника улучшилось в обеих группах: в 1-й группе показатель КЖ составил $81,5 \pm 5,44$, во 2-й гр – $70,09 \pm 4,56$. По данным

Миннесотского опросника КЖ в 1-й группе к 6 мес достоверно улучшилось и составило $37,75 \pm 4,38$, во 2-ой гр – $47,45 \pm 4,52$. По результатам опросника КЖ MOS-SF 36 в 1-й группе к 12 недели лечения показатель КЖ достоверно увеличился с $45,47 \pm 1,58$ до $54,21 \pm 1,67$, к 6 мес. остался на том же уровне. Во 2-й группе изменения КЖ были недостоверными (с $49,2 \pm 3,57$ до $51,02 \pm 4,99$), и к 6-му мес. отмечалось ухудшение КЖ (до $50,57 \pm 2,81$). При оценке показателей ВРС в основной группе отмечалось достоверное снижение показателя индекса напряжения (SI), что свидетельствует об уменьшении активности симпатического отдела ВНС (таблица). Если исходно в обеих группах SI был больше 200, что говорит об умеренной симпатикотонии у наших пациентов [2], то через 6 месяцев наблюдения в основной группе данный показатель снизился до нормального значения (уровень вегетативного равновесия), а в группе контроля – сохранялась умеренная симпатикотония. Увеличение SDNN было в обеих группах, однако в основной группе $^2\%$ был больше. Данный показатель свидетельствует об увеличении вариационного размаха величин RR при регистрации ЭКГ. Снижение SDNN является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о регидности ритма сердца и увеличении вероятности развития внезапной сердечной смерти [5]. Достоверное увеличение разности между максимальным и минимальным значением

интервала RR (MxDMn) в основной группе также говорит об уменьшении симпатической активности ВНС [2]. Уменьшение индекса централизации (IC) является положительным моментом при лечении постинфарктных больных, этот показатель отражает уровень контроля за балансом симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Подобное влияние терапии негрустином на состояние ВНС можно объяснить двумя моментами: с одной стороны, препарат, уменьшая проявления депрессии, опосредованно нормализует состояние симпто-адреналовой системы в сторону вегетативного равновесия. С другой стороны, одним из механизмов действия негрустина является воздействие на трансмиссерные системы норадреналина, что также приводит к снижению тонуса симпатического отдела ВНС.

Выводы. На фоне нормализации психологического статуса пациентов, принимающих негрустин, отмечается положительная динамика состояния ВНС: снижается индекс напряжения, индекс централизации, увеличивается SDNN, MxDMn, что свидетельствует об уменьшении активности симптоадреналовой системы и нормализации динамического равновесия между парасимпатическим и симпатическим отделами. Происходит повышение КЖ по результатам всех опросников, в то время как в группе контроля к 6-у мес. наблюдения не отмечается улучшения психосоматического состояния. На фоне приема негрустина клинически важных взаи-

Таблица
Динамика показателей ВРС на фоне применения негрустина и в группе контроля

показатели	1-я группа (n=30)			2-я группа (n=30)		
	исходно	6 месяцев	$^2\%$	Исходно	6 месяцев	$^2\%$
SDNN, мс	$31 \pm 5,0$	$38,38 \pm 4,52$	23,8	$31 \pm 4,27$	$37,57 \pm 5,5$	21,2
SI	$225,38 \pm 21,13$	$164,5 \pm 20,02^*$	-27	$235,42 \pm 55,42$	$276 \pm 92,54$	17,24
MxDMn, мс	$155,25 \pm 22,86$	$251 \pm 24,62^*$	61,67	$272,17 \pm 66,21$	$271,22 \pm 38,95$	-0,35
IC , (VLF+LF)/HF	$2,26 \pm 0,67$	$1,87 \pm 0,64$	-17,26	$1,98 \pm 0,67$	$1,69 \pm 0,68$	-14,65
HF, %	$37,13 \pm 6,45$	$39,62 \pm 4,72$	6,7	$44,62 \pm 5,52$	$49,28 \pm 7,43$	10,44
LF, %	$32,7 \pm 3,68$	$32,61 \pm 4,42$	-0,28	$32,04 \pm 3,9$	$29,68 \pm 5,55$	-7,37
VLF, %	$34,48 \pm 5,37$	$37,83 \pm 4,97$	9,72	$23,15 \pm 4,6$	$22,32 \pm 8,05$	-3,58
TP, мс 2	$996,36 \pm 466,6$	$1052,2 \pm 358,66$	6,06	$1952,7 \pm 782,74$	$1364 \pm 491,2$	-29,74

Примечание: * - достоверность полученных различий в группе ($p < 0,05$).

модействий с препаратами базисной терапии выявлено не было. Также не отмечалось изменений основных интервалов ЭКГ: PQ, QT, и лабораторных показателей, отражающих состояние почек, функции печени, что свидетельствует о безопасности применения негрустина у больных данной возрастной группы. Негрустин может быть рекомендован для включения в комплексную терапию тревожно-депрессивных состояний у пожилых больных с ХСН в постинфарктном периоде.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недос-

точности. – М.; 2000: 254 с.

2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. – М. 2000. 749 с.

3. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине. – М. 2001. 256.8.

4. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. – М.: Стар'Ко, 1998. – 200 с.

5. Арборишвили Г.Н., Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2005, 4; 4 (приложение): 361 с.

Effect of Negrustin on psychosomatic dysfunctions, heart rhythm variability and life quality in elderly patients in early post-infarction period

I.A.Tishenko, N.N.Shilina, M.E.Stacenko

Volgograd State Medical University, Volgograd

Key words: psychosomatic dysfunctions, heart rhythm variability, elderly patients, post-infarction period.

As all the questionnaires show an intake of Negrustin causes a decrease in anxiety level ($^2\%$ = 35,5) and depression ($^2\%$ = 38,45), increase in life quality, and a decrease in activity of sympathetic vegetative nervous system. A decrease of the mark on the estimate of sleep apnea scale and absence of the impact on the major cardio intervals in the first group are evidences of the used antidepressant's safety in elderly patients in post-infarction period.

Влияние пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с хроническим легочным сердцем

А.И.Чесникова, В.П.Терентьев, И.Н.Кошенская

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, система гемостаза, микрогем оциркуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Известно, что формирование хронического легочного сердца (ХЛС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза [4, 5]. Несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в развитии и прогрессировании ХЛС [1, 2, 3], до сих пор недостаточно изучены возможности медикаментозной коррекции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с ХЛС.

Материалы и методы. Обследовано в динамике 62 больных с ХОБЛ в среднем возрасте $56,3 \pm 8,2$ лет. 1 группу составили 30 больных с

ХОБЛ и ХЛС компенсированным, 2 группу – 32 больных с ХОБЛ, ХЛС и сердечной недостаточностью (СН). Все больные имели ХОБЛ в стадии ремиссии и клинические и/или инструментальные признаки ХЛС.

Для изучения влияния пентоксифиллина на показатели системы гемостаза больные в каждой группе методом случайного выбора были рандомизированы на 2 подгруппы. Первая подгруппа каждой группы получала базисную терапию, включающую бронхолитики, муколитики, при необходимости – диуретики. Больные второй подгруппы, помимо базисной терапии, получали пентоксифиллин в дозе 0,6 г в сутки. Динамическое наблюдение за состоянием больных проводилось в течение 4

недель.

В соответствии с поставленными задачами, определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза, плазменного гемостаза (коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев), а также реологии крови. Для характеристики сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли: количество тромбоцитов (с помощью электронного счетчика форменных элементов крови «Picoscale»), спонтанную агрегацию тромбоцитов (по методу Wu и Ноак в модификации Тарасовой Н.И.), АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации (по методу Балуды В.П.). Состояние коагуляционного звена плазменного гемостаза оценивали, определяя содержание фибриногена (по методу Parfentjev et al.), фибриногена Б (по методике Ломазовой Х.Д.), фибрин-мономерных комплексов (методом Godal в модификации Лычева В.Г.), растворимого фибрина (тест Lipinski B. et al.). Для изучения антикоагуляционной активности крови определяли содержание свободного гепарина крови (по Баркагану З.С., Баркагану Л.З.) и активность антитромбина III (методом Hensen, Loeliger в модификации Бишевского К.М.). О фибринолитической активности судили на основании определения общей фибринолитической активности (по Kowalski E., Korek M. et al.), определения продуктов деградации фибриногена и фибрина (по Nanningo L., Guest C.). Неферментативную фибринолитическую активность оценивали по содержанию комплекса фибриноген-гепарин (по методу Воробьева В.Б., Голубенковой Н.И.).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «STATISTICA for Windows 6.0». Количес-

твенные значения представляли в виде $M \pm SE$, где M – среднее, SE – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что у больных с компенсированным ХЛС на фоне терапии, включающей пентоксифиллин, наблюдалась положительная динамика большинства показателей системы гемостаза (табл. 1). Так, через 4 недели лечения отмечалось значительное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 29,4%, что указывало на снижение числа свободно циркулирующих тромбоцитарных агрегатов в кровотоке больных. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов на 8,5%, т.е. снижалась потенциальная способность тромбоцитов к агрегации, что связано, вероятно, с изменением биофизических свойств тромбоцитов на фоне применения пентоксифиллина. Увеличение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации к концу периода наблюдения на 54,6% свидетельствовало о значительном снижении их прочности.

Выраженные изменения на фоне лечения наблюдались и со стороны показателей плазменного гемостаза (коагуляционного и фибринолитического звеньев) у больных с компенсированным ХЛС. Следует отметить существенное снижение активности внутрисосудистого свертывания через 4 недели применения пентоксифиллина, на что указывало достоверное уменьшение в кровотоке содержания «продуктов» паракоагуляции: фибриногена Б – на 29,8%, фибрин-мономерных комплексов – на 27,6%, растворимого фибрина – на 33,1%. Антикоагуляционный эффект пентоксифиллина, вероятно, опосредован через его антиагрегационное действие на тромбоциты, а также, по-видимому, связан со снижением выброса тромбо-

Динамика показателей системы гемостаза у больных с компенсированным ХЛС на фоне терапии пентоксифиллином

Таблица 1

Показатели гемостазиограммы	До лечения	После лечения	p-level
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	32,04±1,55	22,63±1,48*	0,008
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	75,93±2,19	69,50±2,62*	0,005
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	11,10±0,98	17,16±1,00*	0,018
Фибриноген, г/л	3,26±0,20	2,67±0,16*	0,017
Фибриноген Б, г/л	5,50±0,44	3,86±0,68*	0,016
Фибрин-мономеры, г/л	1,99±0,15	1,44±0,10*	0,028
Растворимый фибрин, г/л	2,33±0,25	1,56±0,26*	0,007
Гепарин, мг%	0,25±0,01	0,25±0,02	1,000
Общая фибринолитическая активность, мин.	225,91±16,45	169,55±10,32*	0,008
Продукты деградации, г/л	0,46±0,09	0,25±0,04*	0,015
Фибриноген-гепарин, г/л	2,73±0,17	2,44±0,22	0,260
Агрегация эритроцитов, %	27,28±1,38	18,82±1,02*	0,008

Примечание. * - $p < 0,05$.

цитами в кровотоке в ходе их агрегации ряда факторов (I, III), стимулирующих образование кровяного тромбoplastина и тромбина.

Анализируя динамику показателей фибринолитического звена плазменного гемостаза, важно обратить внимание на статистически достоверное увеличение общей фибринолитической активности на 25,0% через 4 недели лечения пентоксифиллином, при этом содержание фибриноген-гепарина достоверно не изменялось. Учитывая отсутствие достоверной динамики со стороны неферментативной фибринолитической активности на фоне проводимого лечения, можно считать, что увеличение общей фибринолитической активности происходило за счет активации ферментативного фибринолиза.

Следует подчеркнуть, что к концу периода наблюдения отмечалось значительное снижение содержания «продуктов» деградации фибриногена и фибрина в кровотоке больных с компенсированным ХЛС – на 45,7% ($p=0,015$), что при условии увеличения ферментативной фибринолитической активности в общем кровотоке можно расценить как компенсаторный ответ локального органного фибринолиза на снижение активности внутрисосудистого свертывания под действием пентоксифиллина.

Необходимо отметить, что в результате применения пентоксифиллина наблюдалось достоверное снижение способности эритроцитов к агрегации на 31,0%, что сопровождалось уменьшением числа эритроцитарных агрегатов в кровотоке больных.

Таким образом, приведенные данные свидет-

ельствуют о том, что пентоксифиллин оказывал воздействие и на сосудисто-тромбоцитарный и на плазменный гемостаз у больных с компенсированным ХЛС. Однако лишь выраженное антиагрегационное действие пентоксифиллина на тромбоцитарный гемостаз носило первичный характер, все остальные выявленные эффекты препарата были компенсаторно-опосредованными. Причем, влияние пентоксифиллина выражалось не только количественной динамикой показателей гемостазиограммы, но и приводило к изменению качественной характеристики состояния системы гемостаза. Описанные сдвиги позволили прийти к заключению, что в результате лечения пентоксифиллином состояние системы гемостаза у больных с компенсированным ХЛС характеризовалось наличием хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) в стадии компенсации, тогда как у больных этой группы, получавших только базисную терапию, диагностировался ДВС-синдром в стадии умеренной декомпенсации.

Особого внимания заслуживает анализ динамики показателей системы гемостаза на фоне применения пентоксифиллина у больных с декомпенсированным ХЛС (табл. 2). Следует отметить, что у больных этой группы к концу периода наблюдения отмечались достоверные изменения лишь со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 27,9% и увеличение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации на 30,9%. При этом выраженный антиагрегационный эффект пентоксифиллина не вызывал снижения высокой потенциальной спо-

Динамика показателей системы гемостаза
у больных с ХЛС и ХСН на фоне терапии пентоксифиллином

Таблица 2

Показатели гемостазиограммы	До лечения	После лечения	p-level
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	26,14±1,55	18,86±1,00*	0,001
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	73,84±2,41	70,70±2,79	0,116
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	10,86±1,11	14,21±0,83*	0,043
Фибриноген, г/л	2,93±0,15	2,57±0,11	0,168
Фибриноген Б, г/л	4,83±0,46	4,87±0,55	0,722
Фибрин-мономеры, г/л	1,98±0,15	2,07±0,19	0,637
Растворимый фибрин, г/л	2,01±0,16	1,67±0,16	0,071
Гепарин, мг%	0,18±0,01	0,20±0,01	0,068
Общая фибринолитическая активность, мин.	302,64±13,50	272,71±12,70	0,063
Продукты деградации, г/л	0,23±0,02	0,23±0,03	0,465
Фибриноген-гепарин, г/л	2,35±0,18	2,91±0,53	0,366
Агрегация эритроцитов, %	20,84±1,30	17,91±1,02	0,068

Примечание. * – $p < 0,05$.

способности тромбоцитов к агрегации при наличии в кровотоке индукторов агрегации. В связи с сохранением высокой функциональной активности тромбоцитов все остальные изучаемые показатели в результате лечения пентоксифиллином статистически достоверно не изменялись, что указывало на отсутствие компенсаторных реакций со стороны других звеньев системы гемостаза, несмотря на проводимое лечение.

Важно подчеркнуть, что у всех обследованных больных, получавших базисную терапию, к концу периода наблюдения не было отмечено статистически достоверного изменения ни одного из изучаемых показателей системы гемостаза и реологии крови, независимо от наличия ХСН.

Выводы. Представленные данные демонстрируют целесообразность включения пентоксифиллина в схему лечения больных с ХОБЛ и компенсированным ХЛС с целью коррекции нарушений микрогемодикуляции и предотвращения развития ХСН. Однако у больных с ХЛС и ХСН ограниченный характер корригирующего воздействия пентоксифиллина на состояние системы гемостаза свидетельствовал о необходимости дополнительной гемостазиологической защиты

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость пентоксифиллина, случаев отмены препарата не было.

Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботическое состояние. тромбоз и его профилактика. – Москва-Амстердам: «Зеркало-М». – 1999. 297 с.
2. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. – М.: «Нью-Диамед». – 2004. – 139 с.
3. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. – М., – 1999. 462 с.
4. Соколов Е.И., Попкова А.М., Медведев С.Н. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите. // *Кардиология*. 1996; 5: 59-62.
5. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1996. 351 с.

Influence pentoxifylline on parameters of system of a hemostasis and a hemorheology at patients with chronic pulmonary heart

A.I.Chesnikova, V.P.Terentiev, I.N.Koshenskaya

Rostov State medical University, Rostov-on-Don

Key words: chronic pulmonary heart, system hemostasis, microhemocirculation, syndrome disseminated intravascular coagulation.

With the purpose of studying influence pentoxifylline on parameters of system of a hemostasis and a hemorheology at patients with chronic pulmonary heart (CPH) it is surveyed in dynamics(changes) of 62 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 1 group - 30 patients with COPD and CPH the compensated, 2 group - 32 patients with COPD, CPH and chronic heart failure (CHF). Ill first subgroups of each group within 4 weeks received traditional (basic) therapy, ill second subgroups, besides traditional therapy, received pentoxifylline in a daily dose of 0,6. Before treatment defined parameters initial hemostasis, a plasma (secondary) hemostasis, and also hemorheologies. As a result of research it fixed, that application pentoxifylline at patients with compensated CPH was accompanied not only positive dynamics of the majority of parameters system of a hemostasis, but also resulted in change of the qualitative characteristic of a condition of system of a hemostasis - to development of the compensated stage of a chronic syndrome disseminated intravascular coagulation. At patients with CPH and CHF on a background of therapy pentoxifylline authentic changes only from the party initial hemostasis, that specified necessity of well-timed purpose of a preparation the patient with COPD and CPH before occurrence of attributes of development CHF were marked.

Коррекция кислотопродукции при язвенной болезни по данным суточного мониторинга экскреции уропепсиногена

В.Н.Чернов, В.В.Скорляков

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гастродуоденальное язвенное кровотечение, уропепсиноген, суточный мониторинг pH желудка.

Цель исследования заключалась в определении эффективности суточного мониторинга экскреции уропепсиногена для коррекции дозировки и времени приема противоязвенных препаратов.

Материал и методы. 78 больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Кислотообразующая функция желудка исследована методом суточного мониторинга pH и методом определения абсолютного количества уропепсиногена в каждой порции мочи по Зимницкому методом Туголукова В.Н. (суточная экскреция).

Результаты. При исследовании выделено 3 типа суточной экскреции уропепсиногена: I тип – преимущественная экскреция уропепсиногена в ночные часы, II тип – в дневное время, III тип характеризовался монотонно низким уровнем экскреции уропепсиногена в течение суток. I тип экскреции уропепсиногена более чем в 90% случаев наблюдался при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в то время как II и III типы наблюдались при язвенной болезни желудка. При проведении суточного мониторинга pH выделено 3 типа реакции на прием 40 мг фамотидина: пролонгированная (стабилизация цифр интрагастрального pH выше 4,0 ед. pH в течение 12 часов с последующим плавным снижением к исходным значениям к концу суток), укороченная (максимальный эффект от приема 40 мг фамотидина удерживался около 8 часов), короткая (максимальный эффект от приема 40 мг фамотидина удерживался не более 6 часов). При параллельно проводимом суточном мониторинге экскреции уропепсиногена отмечалось снижение экскреции фермента до 2,0–2,5 мг/ч при стабилизации интрагастрального pH на цифрах 4,0 и выше, а при снижении цифр интрагастрального

pH имело место соответствующее увеличение дебита фермента. Таким образом, установлена стойкая обратная связь между цифрами интрагастрального pH и дебитом уропепсиногена. Индивидуальный подбор дозы и времени приема фамотидина по данным уропепсиногенового профиля позволил добиться более выраженного гемостатического эффекта и снизить на 23% количество экстренных операций по поводу рецидивного гастродуоденального кровотечения.

Исследование уропепсиногенового профиля в послеоперационном периоде выявило, что у всех больных после резекции желудка отмечен I тип экскреции уропепсиногена с увеличением дебета фермента в ночные часы, но до значительно более низких цифр, чем у неоперированных больных. Назначение 40 мг фамотидина на ночь в послеоперационном периоде приводит к снижению количества послеоперационных осложнений (несостоятельность гастроэнтероанастомоза, анастомозит, моторно-эвакуаторные нарушения) на 35% по сравнению с больными, у которых в послеоперационном периоде не использовались антисекреторные препараты.

Выводы. Уропепсиногеновый профиль является отображением интенсивности желудочной секреции. Дозу и периодичность введения фамотидина следует определять в зависимости от динамики уропепсиногенового профиля. Индивидуальная программа антисекреторной терапии у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями позволяет добиться устойчивого гемостаза, снизить количество рецидивов кровотечения, уменьшить количество экстренных операций и послеоперационных осложнений.

Применение отечественного препарата “Деринат” в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей

В.Н.Чернов, Т.Е.Шарковская

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: трофическая язва, “Деринат”, иммуномодуляция.

Как известно, лечение трофических язв нижних конечностей, возникших на фоне хронической венозной недостаточности или сахарного диабета, до сего времени остается труднейшей задачей в хирургии, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении этих заболеваний [2].

Известно, что механизм возникновения трофических язв формируется из трех составляющих:

- сосудистый фактор: венозная гипертензия, микроциркуляторные расстройства;
- хронический воспалительный процесс;
- активация макрофагального звена с постоянным поступлением в область патологического очага прооксидантов и цитокинов. Из цитокинов, особенно важно накопление TNF- α , токсического белка, усугубляющего сосудистые расстройства.

Таким образом, формируется порочный круг, который на сегодняшний день можно прервать только с помощью хирургического вмешательства. Но вместе с тем, растет и число больных, которым противопоказано хирургическое лечение в силу наличия сопутствующей патологии или большой отказывается от операции [3].

Характерными изменениями в иммунном статусе больных с трофическими язвами нижних конечностей, развившихся как на фоне сахарного диабета, так и хронической венозной недостаточности, является слабость супрессорного звена, снижение уровня лимфоцитов-хелперов, увеличение иммуноглобулинов М, А, циркулирующих иммунных комплексов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, т.е. интенсивность кислородозависимого метаболизма в нейтрофилах, снижение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмина (ЦП) [4].

Расстройство иммунной реактивности у больных с трофическими нарушениями приводит к поражению кожи, а в дальнейшем происходит быстрая контаминация трофических язв, которая в ряде случаев может приобретать генерализованный характер, что, в свою очередь, затрудняет процесс заживления кожного дефекта.

Цель работы: улучшение результатов лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей, путем включения в комплексное лечение отечественного препарата “Деринат”.

“Деринат” – натрия дезоксирибонуклеат – нормализует иммунный статус на клеточном и гуморальном уровнях. Оказывает неспецифическое общебиологическое действие на все органы и ткани, повышает устойчивость клеток к ишемии, является мощным регулятором клеточной регенерации и стабилизации гемопоэза [1].

Материалы и методы. Анализ кинических наблюдений включает 44 больных с трофическими язвами различной этиологии. Эти больные были распределены на 2 группы.

1-я (контрольная) группа – 30 человек – получала базовое лечение, включая антиоксиданты витаминов Е и селен.

2-я группа – 14 человек – в дополнении к базовому лечению был добавлен отечественный препарат “Деринат” в дозе 5 мл 1,5% раствора через 48 часов №5 внутримышечно.

Результаты. Болевой синдром в 1-й группе купировался у 42,4% больных к концу первой недели лечения. Во 2-й группе 67% больных отказались от приема анальгетиков к концу первой недели лечения. К этому же времени язва очищалась от фибринозно-гнойного налета, появлялись грануляции, уменьшался отек, развивалась краевая и островковая эпителизация. Средняя скорость эпителизации трофических язв определялась по формуле Поповой Л.И. (1941) и составила у больных первой группы – в среднем – 3,82-4,04%/сут. Во 2-й группе – 5,09-5,36%/сут.

Исследование антиоксидантного фона заключалось в определении супероксиддисмутазы в эритроцитах и церулоплазмина в сыворотке крови.

Определение CD4 и CD8 субпопуляций Т-лимфоцитов проводили с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием первичных мышиных моноклональных антител к CD3, CD4, CD8 (АО “Сорбент”, Москва).

Циркулирующие иммунные комплексы определялись методом селективной преципитации.

Интенсивность кислородозависимого метаболизма в нейтрофилах оценивали по их способности восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест) в диформазан.

До начала лечения эти показатели во всех группах больных колебались от 144-163 ЕД/мл – СОД, при норме 206 ЕД/мл, и 0,71-0,86 мкмоль/л ЦП при норме 1,5 мкмоль/л. После проведенного лечения, в

первой группе, среднее значение СОД и ЦП составило 184 ЕД/мл и 1,0 мкмоль/л соответственно, во второй группе – 202 ЕД/мл и 1,3 мкмоль/л соответственно, что приблизило показатели СОД и ЦП к норме. До начала лечения показатели CD4 и CD8 во всех группах больных колебались от 22,54% до 32% и от 16% до 18% соответственно. После лечения показатели составили в 1-й группе CD4 – 28,46±0,68; CD8 – 18,09±0,55. Во 2 группе – CD4 – 33,78±0,29; CD8 – 22,04±0,85. При норме CD4 – 38,0-50,0%, CD8 – 18,0-25,0%.

Циркулирующие иммунные комплексы до начала лечения составили в группах 118-132 у.е., после лечения: в 1-й группе – 110-115 у.е., во 2-й группе – 89-95 у.е. при норме до 100 у.е.

НСТ-тест до лечения составил в среднем 1,12-1,22. После лечения в 1-й группе – 1,22±0,02, во 2-й группе – 1,55±0,08. Условная норма – 1,35-1,65.

Выводы. Таким образом, первый опыт применения отечественного иммуномодулятора “Деринат” с целью стимуляции репаративных процессов, восстановления антиоксидантного фона, вос-

становления иммунологической реактивности показал его целесообразность, что делает перспективным проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Методические рекомендации по применению отечественного иммуномодулятора “Деринат” в хирургической практике. – Москва, 2005.
2. Плечев В.В. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей различной этиологии // *Клин. хирургия*. – 1999. №3. С.5.
3. Чернов В.Н. Средство для лечения трофических язв // *Научно-технический прогресс в медицине и медицинской технике*. – Ростов-на-Дону, 2003. С.64-65.
4. Чернов В.Н., Белик Б.М., Шарковская Т.Е. Современный подход к местному лечению венозных трофических язв. // *Актуальные проблемы современной хирургии. Международный хирургический конгресс*. – Москва, 2003. С.200.

Application of a domestic preparation "DERINAT" in treatment patients with trophic ulcers of the lower extremities

V.N.Chernov, T.E.Sharkovskaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: a trophic ulcer, "DERINAT", immunomodulation.

The preparation Derinat has been studied during its application on healing of trophic ulcers. Immunomodulation "Derinat" - sodium deoxyribonucleate, has been applied in complex treatment alongside with the vascular preparations, the preparations improving microcirculation and antioxidants. It is revealed its immunomodulation activity which shows the restoration of parameters cellular and blood of immunity, restoration antioxidant background, stimulation devouring activity of the cellulars leading to fasten healing, the trophic ulcers.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

Развитию фармакологии способствовали ученые и практики. Чтобы оценить путь, пройденный и наукой "о лекарствах", правильнее всего сопоставить положение в недалеком прошлом и в настоящее время. Трудно представить, что хирургические операции могли проводиться без наркоза и что анестезия, войдя в практику лишь в начале этого столетия, сейчас располагает большим количеством наркотических, анальгетических, нейролептических и анестезирующих средств, позволяющих осуществить полное обезболивание и предупредить тяжелые последствия болевого шока. Еще несколько десятков лет назад заболевание сахарным диабетом означало прямую угрозу жизни, сегодня она снята синтезированным инсулином. Не так давно смерть от инфекционных болезней, принимающих характер эпидемий, буквально "косила" людей. Остановило ее открытие английским микробиологом Флемингом пенициллина в 1929 г., положившего начало эпохе антибиотиков.

«Арифон ретард» в лечении первичной артериальной гипертензии у детей

В.Н.Чернышов, А.А.Сависко, Е.Д.Теплякова, Е.В.Носова

Ростовский государственный медицинский университет, Россия

Ключевые слова: «Арифон ретард 1,5 mg», артериальное давление, артериальная гипертензия, дети, подростки.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности гипотензивного действия препарата фармацевтической фирмы «Сервье» «Арифон ретард 1,5 mg» в педиатрической практике.

Материалы и методы включали сбор анамнеза, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением уровня базового АД, мониторирование ЭКГ по методу Холтера, кардиоинтервалографию (КИГ) и эхокардиографию (Эхо-КГ).

Обследовано 37 детей (17 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 10 до 16 лет с диагнозом артериальная дистония по гипертоническому типу, которые помимо традиционной «мягкой» гипотензивной терапии (режим, диета, седативные средства, ФТЛ, массаж воротниковой зоны, фитотерапия) получали 1 таблетку арифона утром ежедневно. Данные дети были включены в основную группу. Контрольную группу составили 15 детей такого же возраста с аналогичным диагнозом, получающие только «мягкую» гипотензивную терапию.

Результаты. Обнаружено, что исчезновение жалоб астеновегетативного и ангионевротического характера происходило раньше у детей в основной группе, чем в контрольной (у 51% детей на 14 день терапии арифоном, у 80% детей на 3 неделе, у 100% к концу 1 месяца против 32%, 66%, 86% детей контрольной группы, соответственно, $p<0,05$) (Диаграмма 1). При этом кардиальный синдром также быстрее купировался у детей из основной группы (на 14 день у 57% детей, на 21 день у 93%, к концу 1 месяца у 100% детей и, соответственно, у 36%, 64% и у 83% детей контрольной

группы, $p<0,05$) (Диаграмма 2). Нормализация уровня АД динамичнее происходила у обследуемых из основной группы. Так, у детей, получавших арифон, снижение систолического АД фиксировалось в 54% случаев к концу 2 недели, в 90% наблюдений к концу 3 недели и у 98% детей после 1 месяца терапии (у 38%, 70% и 82% детей из контрольной группы, соответственно, $p<0,05$) (Диаграмма 3).

Кроме того, по данным ЭКГ отмечено, что через 1 месяц от начала лечения арифоном ретардом в 82,5% случаев купировалась синусовая аритмия (в контрольной группе – в 71%). Также, по данным КИГ зафиксировано, что на фоне терапии арифоном происходила стабилизация вегетативной активности у 63% детей по сравнению с 37% детей из контрольной группы ($p<0,01$). (Диаграмма 4) Анализируя результаты Эхо-КГ, можно констатировать, что на фоне месячного лечения арифоном достоверно ($p<0,05$) снижались показатели КСР и ММЛЖ. Так, снижение КСР у детей в основной группе наблюдалось в 43% случаев, тогда как в контрольной только у 22% обследованных детей, а уменьшение ММЛЖ – в 69% и 32% случаев, соответственно. (Диаграмма 5).

Следует также отметить универсальную дозировку, удобный режим приема и хорошую переносимость препарата «Арифон ретард» у детей.

Выводы. Полученные в ходе исследования достоверные положительные результаты позволяют рекомендовать препарат «Арифон ретард 1,5 mg» к применению в педиатрической практике в качестве гипотензивного и кардиопротективного средства при лечении первичной артериальной гипертензии (ПАГ).

«Arifon retard» in treatment of initial arterial hypertension in children

V.N.Chernyshov, A.A.Savisko, E.D.Tepljakova, E.V.Nosova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: «Arifon retard 1,5 mg», arterial pressure, arterial hypertension, children, teenagers.

It is surveyed 37 children in the age of 10 - 16 years with the diagnosis «Arterial distonia on hypertonic type». In the plan of inspection are included 24-hour's HPM, monitoring's of ECG on method Holter, CIG and Echo-KG. During work efficiency of application of a preparation «Arifon retard 1,5 mg» in treatment initial arterial hypertension at children and teenagers is proved.

Влияние нейроэндокринной дисфункции на характер остаточной психопатологической симптоматики при использовании атипичных антипсихотиков у больных шизофренией

А.Н.Чомский, Г.Э.Мазо, М.В.Иванов

Научно-Исследовательский Психоневрологический Институт им. В.М.Бехтерева, Санкт-Петербург

Ключевые слова: нейроэндокринная дисфункция, гиперпролактинемия, атипичные антипсихотики, шизофрения.

Актуальность исследования безопасности применения атипичных антипсихотиков (АА) объясняется существованием побочных явлений, реализующихся по нейроэндокринному механизму и лимитирующих их использование у больных шизофренией [1, 2]. Нейроэндокринная дисфункция в случаях применения АА представлена преимущественно комплексом гиперпролактинасоциированных побочных эффектов. Ожирение – другое осложнение длительной терапии этими средствами, также является причиной отказа больных от проводимой терапии, и, рассматривается как фактор высокого риска развития метаболического синдрома, в рамках которого наблюдаются нарушения толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета 2 типа, артериальная гипертензия, гиперлипидемия с гиперинсулинемией и резистентность к инсулину [3].

Особый интерес в контексте рассмотрения связи отдельных метаболических расстройств с характером психотропной терапии имеют данные о наличии связи отдельных психотропных эффектов, в частности тимотропного при терапии антидепрессантами и уровня пролактина в периферической крови [4].

Однако, расширенный поиск с помощью поисковых систем MedLine и PubMed, показал, что в современной литературе не уделено достаточного внимания изучению возможной роли побочных эффектов терапии АА в формировании отдельных компонентов психопатологической картины шизофрении.

Цель исследования состояла в определении особенностей эффекта монотерапии АА случаев шизофрении при наличии побочных эффектов нейроэндокринного спектра.

Материалы и методы. 48 больных (мужчин – 30 чел. и женщин – 18 чел.), соответствовавшие критериям параноидной формы шизофрении (F 20.0) с непрерывной (9 чел.) и приступообразной (39 чел.) формами течения согласно МКБ-10. Средняя длительность заболевания – $5,7 \pm 3,8$ лет. Средний возраст больных на момент включения в исследования – $37,8 \pm 16,9$ лет. Все больные до начала исследования не получали психофармакологического лечения в течение последних 3-х месяцев.

Кроме того, во всех случаях отсутствовали указания на наличие эндокринных, а также хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии декомпенсации в течение последних 6 месяцев.

Длительность исследования 70 дней, когда проводилась монотерапия одним из трех АА: первая группа (18 человек) включала случаи терапии рисперидоном, вторая (16 человек) – кветиапином и третья (14 человек) – оланзапином. Эффективность терапии оценивалась с помощью шкалы PANSS [5] и ее основных подшкал, характеризующих позитивные нарушения, негативные нарушения, возбуждение/агрессию, тревогу/депрессию, нарушения мышления.

Также проводилось физикальное обследование больных с регистрацией показателей веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, артериального давления и частоты пульса.

Нейроэндокринный статус больных оценивался двукратно: в день начала терапии и через 70 дней. определялся уровень пролактина, тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3 свободная фракция, Т4 свободная фракция), глюкозы, липидного спектра крови и АЛТ.

Результаты. Все больные были отнесены к группе респондеров на основании 50% редукции суммарного балла по PANSS. Однако степени редукции отдельных психопатологических расстройств в изучавшихся группах не были равными. Так, кветиапин в большей степени влиял на проявления аффективного регистра и негативные нарушения а по влиянию на проявления возбуждения/враждебности, приоритет был на стороне рисперидона.

Динамика уровня пролактина в ходе монотерапии атипиками выявила большую пролактининдуцирующую способность рисперидона. Средняя величина данного параметра в первой группе (1125 ± 78 мкМЕ/мл) вдвое превышала верхние границы нормы ($96-637$ мкМЕ/мл). Менее выраженной элевацией среднего уровня данного показателя отмечены результаты в двух других группах: 512 ± 44 мкМЕ/мл, и 286 ± 58 мкМЕ/мл, соответственно, в группах с терапией оланзапином и кветиапином. При анализе динамики других изучен-

ных переметров, отклонений от нормы средних значений ни в одной группе зафиксировано не было.

Выделено 8 человек (16,7% случаев) с достаточной выраженностью депрессивной симптоматики, которая регистрировалась спустя 70 дней терапии (депрессии умеренной и сильной степени выраженности). Также у этой части больных регистрировалась легкая и умеренная степень выраженности 2-х симптомов из подшкалл: «негативная симптоматика» (моторная заторможенность – ср. балл $3,045 \pm 0,054$) и «дезорганизация мышления» (нарушение воли – ср. балл $4,372 \pm 0,109$). Все указанные симптомы отличались стойкостью и проявлениями отрицательной динамики в процессе терапии. Динамика физических параметров у этих больных отличалась от характера изменений в остальной части случаев с большей склонностью к увеличению массы тела (средняя прибавка здесь составила $3,2 \pm 0,5$ кг, против $2,6 \pm 0,4$ кг у остальных больных) и проявлению сексуальных дисфункций. Уровень пролактина у этих больных, по сравнению с остальной частью был выше: 1051 ± 71 мкМЕ/мл в группе с депрессивной симптоматикой против 672 ± 68 мкМЕ/мл у остальных больных, т. е. примерно в 2 раза. По характеру проводимой терапии эти больные распределились следующим образом: в группе полу-

чавших рисперидон -62,5%, кветиапин -12,5% и оланзапин – 25% случаев.

Таким образом полученные данные дали основания предположить, что частота и выраженность остаточной психопатологической симптоматики, в первую очередь депрессивной, сопряжена с различной гиперпролактининдуцирующей способностью исследованных препаратов.

Литература

1. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – Т.6. Вып.4.
2. Мосолов С.Н. Актуальные проблемы амбулаторной психофармакотерапии. // *Соц. и клиническая психиатрия*. – 1998. Т.8. Вып.2. С.68-75.
3. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. // *Schizophr. Bull.*, 1987, vol. 13, p. 261-276.
4. Daly PA, Solomon CG, Manson JE (eds): Risk Modification in the Obese Patient. New York, Oxford University Press, 1996.
5. Ben Hadj Ali B. Prolactin, depression and antidepressive agents. *Encephale*. 1987, May-Jun; 13(3):101-12.

The influence of neuroendocrinal disfunction on the nature of residual psychopathic symptomatology while using atypical antipsychotics for schizophrenia

A.N.Chomskiy, G.E.Mazo, M.V.Ivanov

Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

Key words: neuroendocrinal disfunction, hyperprolactinemia, atypical antipsychotics, schizophrenia.

The aim of research: determination of peculiarities of monotherapy effect with the help of atypical antipsychotics in cases of schizophrenia in the presence of side effects of neuroendocrinal spectrum. After the estimation of effectiveness of monotherapy with the help of risperidon (18 persons), quetiapin (16 persons), olanzapin, the intensity of neuroendocrinal side effects in these groups was examined. After 10 weeks of therapy the part of patients with predominance of depressing symptomatology and effects of dormancy had much higher level of prolactin. The majority of patients of this group had been taken risperidon.

Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза

Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ритуксимаб, флударабин, комбинирование.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого является клон лимфоцитов, имеющих размеры и морфологию нормального лимфоцита и иммунофенотип, соответствующий иммунофенотипу В – лимфоцитов поздних стадий дифференцировки [1].

С целью улучшения результатов лечения резистентных форм В – ХЛЛ были использованы различные схемы химиотерапии на основе флударабина. Проведено сравнение результатов лечения: 1) 20 пациентов, пролеченных монотерапией флударабином (введение в дозе 25 мг/м² в течение 5 дней подряд) с интервалом между курсами 28 дней, всего 4-6 курсов, 2) 20 больных с введением флударабина в дозе 25 мг/м² в течение 3-х дней подряд в сочетании с циклофосфаном в дозе от 200мг/м² до 350 мг/м² с интервалами между курсами 28 дней, всего 4-6 курсов, 3) 20 больных – с заменой доксорубина в стандартной схеме СНОР на флударабин в дозе 25 мг/м² в 1-й день каждые 21-28 дней, всего 4-6 курсов; 4) 6 пациентов, пролеченных ритуксимабом в дозе 375мг/м² в первый день введения + 3 дня введения флударабина в стандартной дозе; 5) 6 пациентов, у которых к предыдущей схеме дополнительно вводился циклофосфан 200мг/м² 2-4-й дни. Средний возраст составил 55,6 лет (от 28 до 69лет). Длительность наблюдения до начала вышеуказанной терапии колебалась в пределах от 9 мес до 6 лет. Все пациенты были предлечены, резистентны и рефрактерны к стандартным схемам химиотерапии. С целью уменьшения токсичности и повышения эффективности проводимой терапии в качестве переносчиков лекарственных средств использовались эритроциты пациентов. В ретроспективном анализе результатов в 1-й группе общий ответ от лечения после 3-го курса наблюдался у 7 (35%) больных, из них у 1(5%) – полная ремиссия, у 6(30%) – частичная ремиссия; стабилизация заболевания – у 10(50%), прогрессирование – у 3(15%) пациентов. После 6-го курса эффект наблюдался у 9 (45%), и соответствующие показатели составили: 2(10%), 7 (35%), 7 (35%), 2 (10%). Во 2-й группе показатели эффективности после 3-го курса: частичная ремиссия – у 7 (35%), стабилизация – у 10(50%), прогрессирование – у 2(10%); после 6-го курса: частичные ремиссии у 7 (35%), стабилизация – у 8 (40%), прогрессирование – у 2(10%). В 3-

й группе после 3-х курсов у 2 (10%) пациентов полные ремиссии, у 7 (35%) – частичные, у 11 (55%) – стабилизация состояния, у 1(5%) – прогрессирование; после 6 курсов: полные ремиссии – у 3 (15%), частичные – у 7 (35%), стабилизация – у 8 (40%), прогрессирование – у 1 (5%). При комбинации мабтеры с флударабином объективный ответ зафиксирован у (66,6%): полная ремиссия – у 2(33,3%), частичная – у 2 (33,3%), стабилизация состояния – у 1 (16,6%), прогрессирование – у 1(16,6%).

При комбинации мабтеры, флударабина и циклофосфана полная ремиссия – у 2(33,3%), частичная – у 2 (33,3%), стабилизация – у 2 (33,3%).

Таким образом, результаты применения схем на основе флударабина сопоставимы между собой; редукция его дозы (1 введение при использовании 2-й схемы, 3 введения – в 3-й) позволяют достигать положительного общего ответа, сопоставимого с монотерапией (5 введений флударабина) при меньшей гематологической токсичности.

Небольшое количество больных и непродолжительный срок наблюдения при использовании комбинаций мабтеры с флударабином, флударабином и циклофосфаном, тем не менее, подтверждают результаты международных исследований о еще большей их эффективности при лечении резистентных и рефрактерных форм заболевания [2, 3, 4, 5].

Литература

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А.Волковой. – М.: Медицина. 2001. – С.376-393.
2. Руководство по гематологии: в 3-х тт. Т.2. Под ред. А.И.Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюамед. 2003. С.69-82.
3. Современная онкология. Экстравыпуск. 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы. / Под редакцией И.В. Поддубной. – Media Medica. Roche. 2006. – 90с.
4. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. Emerging information on the use of rituximab in chronic lymphocytic leukemia. // *Sem.Oncol.* 2002; 29 (suppl.); 70-74.
5. O' Brien S. M., Kantarjian H.M., Cortes J. et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regime in chronic lymphocytic leukemia. // *J. Clin. Oncol.*, 2001; Mar. 1 Vol. 19(5): pp. 1414-1420.

The optimal methods of the chemotherapy of chronic lymphocytic leukemia

Yu.V.Shatokhin, I.V.Snezhko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: chronic lymphocytic leukemia, fludarabine combination rituximab

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the B-cell neoplasm of the lymphoid tissues. B-CLL is mostly spread kind of the leukemia. The perspective methods of the treatment of B-CLL are the chemotherapy of the purine analogues fludarabine and the combination with other medicines, which give good response and long progressive free survival. The new strategies for B-CLL are the immune-based treatment. The rationale use of combination therapy (rituximab and fludarabine) is based on following factors: different modes of action, potential synergy, non-overlapping toxicity, better penetration of specific sites of bulky disease. As a result we can watch the better common effects, while using different schemes.

Опыт использования ритуксимаба в условиях гематологического отделения РостГМУ

Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: лимфолейкоз, ритуксимаб, флударабин, циклофосфан.

Значительное место в структуре онкологической заболеваемости занимают неходжкинские лимфомы (НХЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Каждый год в России регистрируется более 10 000 новых случаев этих заболеваний. Более 90% В-клеточных лимфом экспрессируют CD20-антиген, который присутствует на нормальных и злокачественных рге-В и зрелых В-клетках, но не обнаружен на гемопоэтических стволовых клетках, рго-В-клетках и нормальных плазматических клетках. Терапия анти-CD20 моноклональным антителом (ритуксимабом) – это лечебное воздействие, обладающее уникальным механизмом действия: прямая индукция апоптоза и усиление комплемент- и антителозависимой цитотоксичности, опухоеспецифичность и способность снижать токсичность лечебного средства относительно клеток «хозяина». Препарат используется как в качестве монотерапии, так и в схемах полихимиотерапии, так как показано, что ритуксимаб sensibilizes линии лимфомных клеток к различным химиотерапевтическим агентам (в частности, цисплатину, флударабину, винбластину, доксорубину) и обладает синергизмом с рядом глюкокортикостероидов (дексаметазон, гидрокортизон). Возможный механизм этого связывают со способностью ритуксимаба ингибировать синтез интерлейкина 10, что приводит к снижению активности протеина Stat 3b и, как следствие, к уменьшению экспрессии антиапоптотического протеина bcl-2. Синергизм действия флударабина и ритуксимаба основан на том, что флударабин подавляет экспрессию на лимфоцитах антигенов CD46, CD55 и CD59, которые тормозят антителозависимую цитотоксичность, снижая действие антител.

В клинике гематологии и трансфузиологии РостГМУ ритуксимаб («МабТера») был использован при различных В-клеточных лимфопролиферациях в случаях рецидивного и рефрактерного их

течения: в качестве поддерживающей терапии при индолентных лимфомах у 8 пациентов (по 375 мг/м² в монорежиме 1 раз в месяц № 4-6); в комбинации с флударабином (ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в первый день, флударабин в дозе по 25 мг/м² 2-4 дни) у 6 больных В-ХЛЛ, IV стадия по K.Rai, и у 4 больных индолентной НХЛ; в комбинации с флударабином и циклофосфаном (дозы препаратов как в предыдущей схеме + циклофосфан в дозе по 300 мг/м² 2-4 дни) – у 6 пациентов с В-ХЛЛ и 4-х – с НХЛ, а также при диффузной крупноклеточной лимфоме – у 4-х пациентов. Схема RICE (мабтера, ифосфамид, карбоплатин, этопозид) использовалась у 1 больного с IV стадией Т-клеточной паникулоподобной лимфомы, быстропрогрессирующем течении, у 2-х пациентов с IV стадией лимфогранулематоза, у 1-го – при рецидиве агрессивной лимфомы. В качестве монотерапии проведено 3 введения ритуксимаба при аутоиммунной тромбоцитопении. Отмечена хорошая переносимость препарата, хотя у всех больных отмечалась «реакция первой дозы» при первой инфузии в виде озноба, лихорадки до 38-39°C, одышки. Премедикация стероидами и антигистаминными препаратами значительно уменьшала данную реакцию. При монотерапии ритуксимабом гематологическая токсичность 1-2 степени (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) отмечалась у 3-х пациентов, при комбинированной терапии – в 80% введений. Инфекционные осложнения при монотерапии флударабином отмечались более чем у 50% пациентов, при комбинации его с ритуксимабом за счет снижения общей дозы флударабина – в 2 раза реже. Непродолжительный срок наблюдения не позволяет дать полноценного заключения об эффективности применяемых схем, тем не менее, отмечена стабилизация состояния у преобладающего числа пациентов, достигнуты частичные и полные ремиссии в ряде тяжелых и резистентных случаев заболеваний.

Мониторинг эффективности и безопасности терапии антирезорбтивными препаратами диффузного остеопороза у пациентов с множественной миеломой

Н.В.Шкробова, В.В.Рошечкин, Т.В.Шелехова, Е.В.Лучинина, Е.Н.Теплова

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

Ключевые слова: фармакоэкономика, остеопороз, миеломная болезнь, лечение.

Множественная миелома является широко распространенным тяжелым заболеванием, относится к наиболее часто встречающимся парапротеинемическим гемобластомам. Тяжелым клиническим проявлением множественной миеломы является остеопороз, который сопровождается переломами различных костей скелета.

Генерализованный остеопороз регистрируется у 80 % больных. Комбинация остеопороза, лизиса и патологических переломов – у 20 %, остеопороз без признаков остеолита встречается у 27 % больных множественной миеломой, остеосклероз у – 2 % пациентов. Тяжесть заболевания зачастую определяется степенью выраженности остеопороза. При этом отмечается изменение минеральной плотности костной ткани, маркеров костной резорбции и костеобразования, нуждающиеся в фармакотерапии.

Таким образом, исследование показателей костного ремоделирования и их фармакологическая коррекция являются актуальными для больных множественной миеломой.

Цель исследования: Оптимизировать фармакотерапию диффузного остеопороза у больных множественной миеломой, путем дифференцированного применения антирезорбтивных средств с различным механизмом действия, провести фармакоэкономический анализ назначенной терапии. При обработке полученных данных использовался пакет прикладных программ «Statgraphics» для IBM PC – совместимых компьютеров. Достоверность различий определяли с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона-Уитни-Манна.

Материалы и методы. Исследование эффективности терапии антирезорбтивными препаратами: остеогеноном и кальцитонином (микальцик в форме назального спрея) проводилось у 38 пациентов с множественной миеломой с диффузным остеопорозом, находившихся на лечении в клинике профпатологии и гематологии СГМУ. Средний возраст больных составил 62,6±9,6 лет. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилось методом ультразвуковой денситометрии на приборе «Sunlight Omnisense™ 7000» (Израиль); для оценки костного ремоделирования определялись показатели фосфорно-кальциевого обмена; маркеры костной резорбции: тарtrate – резистентная кислая фосфатаза в сыворотке

крови, гидроксипролин и кальций в моче, а также маркеры костеобразования: остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы методом случайной выборки. Первая группа получала после стандартной схемы лечения антирезорбтивный препарат – микальцик (назальный спрей) в дозе 200 МЕ в сутки в течение двух месяцев с двухмесячным перерывом в интермиттирующем режиме. Вторая группа, после основного лечения получала антирезорбтивный препарат – остеогенон в дозе 4800 мг в сутки в течение двух месяцев с двухмесячным перерывом в интермиттирующем режиме.

Контроль клинических, лабораторных, инструментальных показателей проводился через 6 и 12 месяцев. Эффективность лечения оценивали по динамике МПКТ, показателей фосфорно – кальциевого обмена, маркеров костной резорбции и костеобразования. Через 6 месяцев от начала приема кальцитонина (микальцика в форме назального спрея), у пациентов первой группы, выявлены повышение МПКТ на 3,2 %, снижение уровня кальция сыворотки крови до 2,25 – 2,55 ммоль/л., нормализация показателей маркеров костной резорбции и костеобразования. Через 12 месяцев у этой же группы пациентов отмечались увеличение МПКТ на 4,7 %, нормализация показателей фосфорно – кальциевого обмена и маркеров костной резорбции и костеобразования.

У пациентов второй группы, получавших антирезорбтивный препарат – остеогенон, через 6 месяцев выявлены увеличение МПКТ на 2,3 %, уменьшение уровня кальция сыворотки крови до 2,5 – 2,6, нормализация показателей маркеров костной резорбции и костеобразования. Через 12 месяцев у этих же больных отмечались прирост МПКТ до 3,8 %, нормализация показателей фосфорно – кальциевого обмена и маркеров костной резорбции и костеобразования.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование позволило провести мониторинг эффективности антирезорбтивной терапии после проведения стандартной схемы лечения (ПХТ) больным диффузным остеопорозом с множественной миеломой.

Monitoring of efficiency and safety of therapy of the diffusive osteoporosis at patients with the plural myeloma

N.V.Shkrobova, V.V.Roshchepkin, T.V.Shelekhova, E.V.Luchinina, E.N.Teplova

Saratov State Medical University, Saratov

Key words: economic analysis, an osteoporosis, a plural myeloma, treatment.

Investigation involves selecting of drug among alternatives for treatment of an osteoporosis at patients with the plural myeloma: Miacalcic and Osteogenon. Comparison was spent between groups of the patients, who received these preparations, and group of the control. The aim is select the agent that provides an acceptable level of efficiency at the lowest possible cost. The comparative assessment points, that Miacalcic is more effective, however Osteogenon is more cost-effective in comparison from the offered preparations and can be recommended as preferable therapy of an osteoporosis.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии





Применение лавасепта в профилактике послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии

Д.А.Батчаев, В.Н.Чернов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Черкесская городская больница, Черкесск

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, лавасепт, послеоперационные осложнения.

Проблема профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии до настоящего времени остается актуальной. Это в значительной степени связано с тем, что с возрастанием числа сложных операций с применением современных технологий увеличивается объем и продолжительность оперативных вмешательств, повышаются травматичность тканей и кровопотеря, которые способствуют развитию послеоперационных осложнений, в первую очередь – инфекционных [1]. В связи с вышеизложенным, целью работы явилось разработать оптимальные методы профилактики снижения послеоперационных инфекционных осложнений при плановых и гнойных хирургических операциях.

В основу работы положены результаты оперативного лечения 321 больного в хирургическом отделении БСМП №1 им.Семашко г.Ростова-на-Дону и в отделении хирургии г.Черкесска в период с 2002 по 2005 г.г. Все больные были разделены на 2 группы. Основная группа: больные, которым при абдоминальных хирургических операциях проводили стандартную периоперационную антибиотикопрофилактику и орошение операционного поля 0,1% раствором лавасепта во время хирургического вмешательства (n=158). Орошение производили через 30 мин после разреза. Если операция не заканчивалась через 1 час после первого применения лавасепта, то орошение повторяли каждые 60 мин до окончания хирургического вмешательства. При оставлении дренажа, дренажные трубки ежедневно промывали также 0,1% раствором лавасепта. Лавасепт (Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Германия)) рекомендовал себя как антисептик и дезинфицирующее средство (активное вещество полигексанида гидрохлорид), к которому не обнаружено резистентности российской микрофлоры [2]. Контрольную группу (n=163) составили хирургические больные, которым проводилась только антибиотикопрофилактика в том же объеме, что и в основной группе. В работе анализировали течение раннего (в конце выписки) и отдаленного (через 1 год после операции) послеоперационного периода после грыжесечения, аппендэктомии, холецистэктомии и

резекции желудка. Используя методы многомерной статистики, определяли влияние на развитие инфекционных послеоперационных осложнений местной санации операционного поля. Статистическую обработку материала производили с применением программы для анализа медико-биологических данных STATISTICA 6.0.

У больных основной группы после абдоминальных операций инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства развивались в 6,3% наблюдений, неинфекционные осложнения в области хирургического вмешательства – в 2,5% случаев. Всего в основной группе больных, где была проведена местная обработка лавасептом, осложнения в области хирургического вмешательства были выявлены в 8,9%. Отдаленные осложнения у пациентов основной группы были зарегистрированы в 2,5% наблюдений. В контрольной группе больных осложнения развивались в большем проценте случаев. Так, у этих больных инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства встречались в 11,7% наблюдений, неинфекционные осложнения в области хирургического вмешательства – в 7,4% случаев. Всего в контрольной группе больных осложнения в области хирургического вмешательства были выявлены в 19%, а отдаленные осложнения – в 8,5%. Таким образом, местная обработка лавасептом положительно сказалась на снижении встречаемости осложнений в области хирургического вмешательства у больных основной группы после абдоминальных операций в ранний и отдаленный послеоперационный период.

Относительный риск развития осложнений у больных основной группы по сравнению с контрольной при применении лавасепта снижался. Так, у больных основной группы относительный риск развития инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства соответствовал 0,54, неинфекционных осложнений – 0,34, отдаленных осложнений – 0,29. Таким образом, местное воздействие на рану лавасепта является эффективным способом снижения осложнений в области хирургического вмешательства у больных после абдоминальных операций.

Как известно, возраст, наличие сопутствующих

шей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность) во-многом определяет развитие послеоперационных инфекционных осложнений. Проводя многомерный регрессионный анализ у больных контрольной группы в ранний послеоперационный период между развитием осложнений в области хирургического вмешательства и возрастом, наличием сопутствующей патологии была получена соответствующая математическая модель, имеющая вид:

$$P = 1,1388 - 0,0424 * x - 0,0975 * y + 0,0004 * x^2 - 0,0014 * x * y + 0,1191 * y^2,$$

где P – вероятность развития инфекционных осложнений,

X – возраст (в годах),

У – наличие сопутствующей патологии (0 – отсутствие патологии, 1 балл - одно сочетанное заболевание, 2 балла – два сопутствующих заболеваний, 3 балла – три сопутствующих заболеваний).

Таким образом, для расчета вероятности развития осложнения в области хирургического вмешательства (от 0 до 1) после абдоминальных операций необходимо подставить в математическую модель возраст пациента в годах, выраженность сопутствующей патологии в баллах и оценить риск развития у него осложнений в послеоперационный период. Как следует из математической модели, развитие осложнений в области хирургического вмешательства прямо зависит от повышения возраста и балльной оценки сопутствующей патологии.

У больных основной группы проведение местной обработки лавасептом сопровождалось снижением значимости возраста и сопутствующей патологии для развития осложнений в области

хирургического вмешательства. Математическая модель взаимосвязи между развитием осложнений в области хирургического вмешательства и возрастом, наличием сопутствующей патологии у больных основной группы имела вид:

$$P = 0,0805 - 0,0003 * x - 0,0018 * y$$

где P – вероятность развития инфекционных осложнений,

X – возраст (в годах),

У – наличие сопутствующей патологии (0 – отсутствие патологии, 1 балл - одно сочетанное заболевание, 2 балла – два сопутствующих заболеваний, 3 балла – три сопутствующих заболеваний).

Низкие значения коэффициентов перед величиной возраста и оценкой выраженности сопутствующей патологии указывали на их сниженную значимость для реализации осложнений в области хирургического вмешательства в условиях местной санации лавасептом.

Таким образом, лавасепт зарекомендовали себя эффективным средством профилактики послеоперационных осложнений в области хирургического вмешательства в ранний и отдаленный послеоперационные периоды. В результате применения лавасепта снижался риск развития послеоперационных осложнений в операционной ране у контингента больных, угрожаемым по факторам риска – с сопутствующей патологией, включающей эндокринные и обменные нарушения, заболевания органов дыхания и кровообращения.

Литература

1. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. – СПб: Питер. 2003. 239 с.
2. Burke A., Cunha M.D. Antibiotic essentials. Physicians' Press. – 2003.

Lavasept Application in Preventive Maintenance of Postoperative Purulent Complications in Abdominal Surgeries

D.A.Batchaeв, V.N.Chernov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,
Circassian City Hospital, Cherkessk

Key words: Abdominal surgery, Lavasept, postoperative complications.

In the research which has been carried out on 321 patients, influence of local processing of an operational field of 0,1 % Lavasept solution on current of the postoperative period has been investigated at abdominal surgical operations. At patients whom carried out local Lavasept processing, occurrence authentic reduction of complications is revealed in the field of surgical intervention during the early and remote postoperative period. In work the conclusion that Lavasept is effective means of preventive maintenance of development of purulent complications after abdominal operations is made.

Влияние производных 3-оксипиридина на проявления депрессии и когнитивные функции у больных сахарным диабетом

И.А.Волчегорский, Н.В.Местер

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина, сахарный диабет, депрессия, когнитивные расстройства.

Аффективные расстройства, сопровождающие неврологические и соматические заболевания,отягощают их протекание, ухудшают прогноз и вносят значительный вклад в снижение качества жизни больных. Особого внимания заслуживает проблема депрессий коморбидных сахарному диабету (СД). Они считаются важным фактором метаболической декомпенсации СД и эскалации его поздних осложнений. К числу наиболее распространенных поздних осложнений СД относятся диабетические нейропатии [1], способствующие усугублению депрессивных расстройств и усложнению их структуры с формированием тревожно-депрессивных и депрессивно-ипохондрических состояний. Депрессия, ассоциированная с диабетической энцефалопатией, вносит существенный вклад в развитие когнитивного дефицита при СД.

Перспективным подходом к оптимизации лечения депрессий при СД является клиническое изучение возможной тимоаналептической активности у современных отечественных антиоксидантов – производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола). Эти лекарственные средства существенно уменьшают невропатическую симптоматику и аффективные нарушения у больных СД, не вызывая метаболической декомпенсации данного заболевания [2]. Представленное сообщение посвящено сравнительному анализу влияния эмоксипина и мексидола на выраженность депрессивных расстройств и сопутствующий когнитивный дефицит у больных СД.

Было проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) на динамику депрессивной симптоматики и состояние когнитивной сферы у больных СД. Для исследования было отобрано 93 больных СД, поступивших в эндокринологическое отделение Челябинской областной клинической больницы для планового профилактического лечения. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включали больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2). С помощью процедуры динамической рандомизации больные были распределены на 3 равновеликие группы, сопоставимые по психометрическим показателям (табл.), клико-анамнестическим характеристикам, возрасту и

половому составу. Пациенты всех групп получали базисную терапию в соответствии с действующим федеральным стандартом [3]. Больным I-ой группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл раствора, соответствующего по электролитному составу «поляризующей смеси» (5 мл 7,5% KCL, 5 мл 25% MgSO₄ и 190 мл 0,9% NaCL). Данное воздействие рассматривалось как «активная плацебо-терапия» [2]. Больные II-ой группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод) разведенного в 200 мл 0,9% NaCL. Больным III-ей группы тем же путем ежедневно вводили 300 мг мексидола (ООО «Эллара») в 200 мл изотонического раствора NaCL. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. За день до начала лечения и по истечении двух недель у больных проводили квантифицированную оценку выраженности депрессивных расстройств (с помощью опросника депрессии Бека), состояния мнестической сферы (по тесту повторения цифр) и интеллекта (с использованием прогрессивных матриц Равена).

В результате исследования было установлено, что «активная плацебо-терапия» не оказала никакого влияния на выраженность симптомов депрессии и состояние когнитивной сферы больных СД (табл.). Применение эмоксипина и мексидола привело к 2-х кратному снижению интегрального показателя опросника Бека, средние значения которого переместились из диапазона «легкой депрессии» (11-16 баллов) в границы «нормы» (<11 баллов). При этом эмоксипин и мексидол оказывали различное влияние на структуру депрессивной симптоматики. Двухнедельное применение эмоксипина привело к достоверной коррекции «настроения», снижению «отвращения к самому себе», уменьшению «чувства вины», «раздражительности» и «утомляемости». 14-дневное лечение мексидолом вызвало положительную динамику только трех симптомов – «утраты работоспособности», «нарушения сна» и «утомляемости». При этом конечный уровень «чувства вины» у больных получавших эмоксипин был достоверно ниже соответствующего показателя после лечения мексидолом (P=0,002).

Невзирая на особенности влияния эмоксипина и мексидола на частные проявления депрессии, тимоаналептическую активность этих лекарственных средств при СД следует признать равновыраженной. Данный вывод связан не только с одинако-

Влияние эмоксипина и мексидола на проявления депрессии и когнитивные функции больных СД (M±m) Таблица

Показатели	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)		Мексидол (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
симптомы депрессии (опросник Бека)						
«Настроение»	0,61 ± 0,13	0,61 ± 0,11	0,68 ± 0,12	0,23±0,08**	0,48 ± 0,10	0,35±0,09
«Пессимизм»	0,68 ± 0,16	0,61 ± 0,15	0,71 ± 0,14	0,42±0,12	0,61 ± 0,14	0,32±0,12
«Чувство несостоятельности»	0,90 ± 0,17	0,84 ± 0,15	1,00 ± 0,19	0,52±0,15	0,90 ± 0,16	0,48±0,15
«Неудовлетворенность»	0,58 ± 0,12	0,61 ± 0,15	0,71±0,12	0,42±0,09	0,77 ± 0,10	0,42±0,09
«Чувство вины»	0,94 ± 0,20	0,90 ± 0,19	0,48 ± 0,16	0,03±0,03**	0,77 ± 0,18	0,61±0,17
«Ощущение, что буду наказан»	0,58 ± 0,13	0,45 ± 0,12	0,52 ± 0,16	0,19±0,09	0,71 ± 0,17	0,26±0,11
«Отвращение к самому себе»	0,39 ± 0,09	0,39 ± 0,09	0,23 ± 0,09	0,10±0,05**	0,48 ± 0,10	0,23±0,09
«Идеи самообвинения»	1,13 ± 0,23	0,94 ± 0,21	0,97 ± 0,19	0,52±0,15	0,97 ± 0,18	0,39±0,14
«Суицидальные мысли»	0,32 ± 0,12	0,23 ± 0,10	0,23 ± 0,12	0,06±0,05	0,32 ± 0,12	0,16±0,09
«Слезливость»	0,55 ± 0,19	0,81 ± 0,22	0,94 ± 0,25	0,39±0,17	0,71 ± 0,20	0,42±0,18
«Раздражительность»	0,87 ± 0,18	0,55 ± 0,13	0,90 ± 0,20	0,29±0,15**	0,84 ± 0,19	0,39±0,15
«Нарушение социальных связей»	0,42 ± 0,11	0,48 ± 0,11	0,23 ± 0,08	0,13±0,06	0,29 ± 0,10	0,19±0,07
«Нерешительность»	0,61 ± 0,11	0,55 ± 0,10	0,68 ± 0,13	0,48±0,13	0,90 ± 0,14	0,39±0,12
«Образ тела»	0,65 ± 0,15	0,42 ± 0,11	0,65 ± 0,16	0,29±0,11	0,71 ± 0,16	0,29±0,11
«Утрата работоспособности»	0,55 ± 0,09	0,74 ± 0,10	0,87 ± 0,12	0,58±0,11	0,90 ± 0,12	0,45±0,09**
«Нарушение сна»	0,71 ± 0,17	0,81 ± 0,18	0,87 ± 0,18	0,45±0,15	1,10 ± 0,20	0,26±0,09**
«Утомляемость»	0,90 ± 0,12	0,90 ± 0,13	0,97 ± 0,10	0,52±0,10**	1,03 ± 0,11	0,52±0,10**
«Утрата аппетита»	0,35 ± 0,10	0,35 ± 0,10	0,52 ± 0,15	0,19±0,07	0,52 ± 0,13	0,26±0,10
«Потеря веса»	1,29 ± 0,25	0,90 ± 0,22	1,03 ± 0,23	0,45±0,13	0,61 ± 0,20	0,32±0,16
«Охваченность телесными ощущениями»	0,97 ± 0,21	0,77 ± 0,17	0,65 ± 0,14	0,45±0,13	0,48 ± 0,15	0,26±0,09
«Утрата либидо»	0,84 ± 0,20	0,81 ± 0,18	0,84 ± 0,18	0,52±0,15	0,90 ± 0,18	0,48±0,12
Суммарный показатель	14,84 ± 1,73	13,68 ± 1,88	14,58 ± 1,53	7,13±1,02**	15,06 ± 1,52	7,00±0,88**
Оперативная память и интеллект						
Тест повторения цифр «прямой порядок»	27,77 ± 1,20	28,16 ± 1,18	28,90 ± 1,03	32,48±0,82**	30,52 ± 1,18	33,81±1,04**
Тест повторения цифр «обратный порядок»	18,65 ± 0,88	18,74 ± 0,83	19,29 ± 0,91	23,35±0,58**	21,35 ± 1,14	24,29±0,81**
Суммарный показатель теста повторения цифр	46,42 ± 1,94	46,9 ± 1,89	48,19 ± 1,73	55,84±1,24**	50,90 ± 1,81	58,10±1,71**
IQ	109,41±3,38	112,08±3,31	113,29±2,52	122,8±2,17**	118,27±3,86	125,3±3,64**

Примечания к табл.:

- 1) величины IQ представлены в стандартных единицах, все остальные показатели выражены в баллах
- 2) группы не отличались по исходным величинам изученных показателей - P=0,059 – 0,987; критерий Краскелла-Уоллеса
- 3) ** - однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии (P < 0,05; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» (P < 0,05; U – критерий Манна-Уитни)

вым снижением общего балла опросника Бека, но и равноэффективной коррекцией когнитивного дефицита, закономерно сопровождающего депрессию. Как видно (табл.), оба изученных производных 3-оксипиридина вызывали достоверное нарастание всех показателей теста повторения цифр и даже увеличивали IQ, исходные значения

которого соответствовали уровню «хорошей нормы». Это иллюстрирует способность эмоксипина и мексидола не только корригировать расстройства памяти, сопровождающие СД-коморбидную депрессию, но и повышать интеллектуальные возможности больных.

В целом, результаты проведенного исследова-

ния и ранее полученные данные [2] свидетельствуют о целесообразности включения производных 3-оксипиридина в схему комплексного лечения поздних осложнений СД. Подобное расширение существующих стандартов терапии позволит рассчитывать на эффективное преодоление депрессивных расстройств у больных СД с сопутствующим улучшением когнитивных функций.

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетичес-

кая невропатия. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 100: 10: 57-64.

2. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Влияние антиоксидантов на проявления сенсорной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105: 2: 41-45.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002.

Effect of 3-hydroxypyridine derivates on depression manifestations and cognitive functions in diabetes mellitus

A.Volchegorskii, N.V.Mester

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

Key words: 3-hydroxypyridine derivates, diabetes mellitus, depression, cognitive disorders.

A prospective placebo-controlled study of 3-hydroxypyridine derivates (emoxipine and mexidol) effects upon severity of depressive symptoms (DS) was performed in diabetes mellitus (DM) patients. Data obtained demonstrated sufficient decrease of DS severity accompanied by positive dynamics of memory and intellect means after two weeks of everyday treatment with emoxipine (150 mg i.v., daily) or mexidol (300 mg i.v., once a day). The improvement of affective and cognitive status appeared equally pronounced after emoxipine and mexidol treatment.

Влияние бенфотиамина на клинические проявления автономной нейропатии и показатели ЭКГ и УЗИ при сахарном диабете 2 типа в комплексной патогенетической терапии нейропатии

С.В.Воробьев, Д.А.Кириченко, Т.Б.Синянин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: диабетическая автономная нейропатия, бенфотиамин, -липоевая кислота, кардиоваскулярное тестирование.

Целью работы являлась оценка эффективности бенфотиамина в комплексной патогенетической терапии диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Материалы и методы. Было обследовано 44 пациента в возрасте 44-68 лет с сахарным диабетом 2 типа. У 10 пациентов диагноз сахарный диабет был поставлен впервые, у остальных 34 стаж заболевания составлял 2-16 лет. Клинические симптомы нейропатии, в том числе автономной, исследовали по шкале NSC. Всем больным исследовали: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень глюкозы крови натощак и гликемический профиль, гликозилированный гемоглобин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, фракции билирубина, ЭКГ, УЗИ печени, желчного пузыря, тест на микроальбуминурию, определяли индекс массы тела. О наличии автономной нейропатии судили

по результатам кардиоваскулярного тестирования с использованием пяти стандартных проб по D.Ewing. Все пациенты с признаками нейропатии получали α -липоевую кислоту (тиогамма, Wörwag Pharma) 600 мг/сут. по стандартной схеме (инъекционный курс с переходом на пероральные формы). Кроме того, 22 пациента получали бенфотиамин перорально в дозе 300 мг/сут в составе препарата мильгамма (Wörwag Pharma) – по 1 драже 3 раза в сутки. Курс лечения составлял 3 месяца.

Результаты. Клинические проявления кардиоваскулярной формы ДАН (тахикардия покоя, субъективные признаки ортостатической гипотензии) встречались у 18,2% обследованных, различные нарушения моторики ЖКТ при отсутствии гастроэнтерологической патологии (признаки гастроинтестинальной формы ДАН) – у 29,5%. По данным кардиоваскулярного тестирования, кардиоваску-

лярная форма ДАН разной степени тяжести имела у всех пациентов, независимо от длительности основного заболевания, уровня его компенсации, индекса массы тела. Спустя 3 месяца наблюдения улучшение состояния и уменьшение выраженности субъективных проявлений ДАН отметили 68,2% пациентов, получавших бенфотиамин и α -липоевую кислоту, и 50% получавших только α -липоевую кислоту. В группе, получавшей бенфотиамин, улучшение показателей кардиоваскулярного тестирования произошло у 77,3% пациентов по сравнению с 63,6% в группе, не получавшей его. Уменьшение степени тяжести кардиоваскулярной формы ДАН по результатам вегетативных тестов имело место у 27,3% пациентов, получав-

ших бенфотиамин с α -липоевой кислотой, и у 18% принимавших только α -липоевую кислоту. Оба препарата хорошо переносились, за время наблюдения не были зарегистрированы нежелательные эффекты, связанные с их приемом.

Выводы. Сочетание бенфотиамина с α -липоевой кислотой превосходит по эффективности применение только α -липоевой кислоты в качестве патогенетической терапии ДАН и способствует уменьшению тяжести ее электрофизиологических проявлений в большем проценте случаев. Хорошая переносимость препарата, наряду с его эффективностью, позволяет рекомендовать его для широкого использования в патогенетической терапии нейропатии.

Применение флутиказона пропионата в профилактике рецидивов стенозирующего ларинготрахеита

В.В.Карпов, М.Г.Лукашевич, Л.А.Сафроненко, А.А.Ковальченко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: педиатрия, рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит, профилактика, фликсотид.

Актуальность проблемы стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ), осложняющего течение респираторных инфекций у детей, обусловлена не только тяжестью течения, склонностью к рецидивированию, но и высокой частотой трансформации в бронхиальную астму. В основе патогенеза рецидивов лежат процессы аллергического воспаления и гиперреактивность дыхательных путей, как генетически детерминированная, так и приобретенная. Несмотря на очевидную общность патогенеза рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита и бронхиальной астмы, в литературе мы не встретили данных о длительном использовании ингаляционных кортикостероидов в профилактике рецидивов СЛТ. Целью работы явилось изучение эффективности использования флутиказона пропионата для профилактики повторных эпизодов СЛТ.

Проведено 24 –х месячное наблюдение за 40 детьми дошкольного возраста. Первую группу составили 30 детей со средней частотой рецидивов 7,2 раза, которым проведён 3 – х месячный курс лечения флутиказона пропионатом в дозе 100 – 200 мкг в сутки. Контрольную группу составили 10 детей с частотой рецидивов 6,9 раза. Была отмечена высокая частота различных проявлений аллергии в обеих группах. Всем детям проводилась общепринятая профилактика ОРВИ (анафероном, ИРС 19). Полученные данные обработаны с использованием непараметрической статистики

и вычислением U критерия Манна – Уитни, Вилкоксона, реализованной в пакете программа Statistica. Сравнение в количестве случаев СЛТ до терапии не выявило статистически значимых различий (U критерий Манна – Уитни – $p > 0,75$, критерий Вальда – Вольфовица $p > 0,96$). ОРВИ у детей этих 2 – х групп встречались с одинаковой частотой.

На фоне терапии фликсотидом выявлен его отчётливый положительный клинический эффект в 1 группе. Отмечено полное исчезновение рецидивов у 2/3 детей. У остальных – значительное урежение и облегчение течения эпизодов. В контрольной группе, несмотря на снижение частоты ОРВИ, частота СЛТ оставалась прежней. Более того, у двух больных отмечено нарастание частоты и тяжести эпизодов. Различия в частоте рецидивов высокостепенно достоверны ($U = 44,5$, что соответствует уровню значимости $p = 0,00016$). Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов.

Таким образом, использование фликсотид для профилактики рецидивов СЛТ выявило его высокую эффективность в виде полного исчезновения повторных эпизодов у большинства детей и значительного урежения и облегчения течения - у остальных. Полученные результаты дают основания для продолжения катамнестического наблюдения с целью определения перспектив использования флутиказона пропионата у этого контингента для профилактики бронхиальной астмы.

Лечение портальной гипертензии

И.И.Кательницкий, Н.Г.Сапронова, Ю.В.Хоронько

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: портальная гипертензия, компьютерная томография.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности хирургического лечения больных с портальной гипертензией (ПГ). Научно-технический прогресс и развитие передовых медицинских технологий привели к быстрому увеличению числа методов обследования и хирургического лечения больных с портальной гипертензией.

Нами был проанализирован опыт лечения 128 больных в возрасте от 8 до 77 лет, находившихся в отделении портальной гипертензии РостГМУ с 1997 по 2005 год. У 106 пациентов портальная гипертензия возникла, как осложнение цирроза печени, который в подавляющем числе случаев (84,2%) развивался на фоне перенесенного вирусного гепатита «В» и «С». У 15,8% (17) причину цирроза печени установить не удалось.

У 4 пациентов (3,1%) выявлена альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, у одного (0,8%) редко встречающаяся гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова), приведшие к развитию фиброза печени. В 2 (1,6%) наблюдениях на фоне хронического панкреатита, панкреонекроза в анамнезе, сформировалась левосторонняя портальная гипертензия, приводящая к кровотечению из вен пищевода. У одного пациента (0,8%) причиной ПГ стал фиброз клетчатки забрюшинного пространства. Аневризма селезеночной артерии была выявлена у 2 больных (1,6%). Артерио-венозные фистулы в 1 (0,8%) наблюдении явились причиной ПГ без признаков цирротического поражения печени, а у 9 пациентов (7%) выявились интраоперационно и сочетались с циррозом печени. В одном из редких наблюдений ПГ (0,8%) больной прижизненно был поставлен диагноз нодулярной регенеративной гиперплазии печени (NRHL), приведшей к ПГ. На фоне системной красной волчанки в одном случае (0,8%) развивался тромбоз воротной вены.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя общеклинические, лабораторные и инструментальные методы с обязательным выполнением ультразвукового исследования органов брюшной полости, воротной и селезеночной вен, эзофагофиброгастроскопии, гепатосцинтиграфии и в последние годы спиральной компьютерной томографии брюшной полости в условиях ангиографии, а также биопсии печени (пункционной или инцизионной интраоперационной).

У 25% отмечена печеночно-клеточная недостаточность по Чайлду «А» класса, у 54,7% – «В» класса, у 20,3% – «С» класса.

Гепатомегалия выявлена у 75% больных, спле-

номегалия у 85,1%, у большинства (82%) пациентов были варикозно расширены вены пищевода и кардиальной части желудка, в 32,8% случаев заболевание сопровождалось разной степенью асцита. У 22,6% больных в анамнезе было кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии. Признаки гиперспленизма установлены у 75,7% больных.

Размеры воротной вены колебались от 13 до 29 мм в диаметре. Селезеночная вена достигала 11-22 мм, а у пациентов с артерио-венозными свищами: 23-34 мм. Линейная скорость кровотока в воротной вене составляла от 8 до 14 см/сек (норма - более 16 см/сек). Высокие скоростные характеристики в селезеночной вене у пациентов с артерио-венозными фистулами до 48 см/сек и турбулентный характер кровотока до операции не укладывался в признаки ПГ, но интраоперационные находки объясняли данный феномен.

По данным литературы данные компьютерной томографии оказываются достоверными в 90% случаев. Этот метод является ценным для комплексной оценки повреждений, как органа, так и сосудистых магистралей [3]. Спиральная КТ брюшной полости в условиях ангиографии была выполнена 9 пациентам, позволила определить проходимость воротной и селезеночной вены, печеночных артерий, выявить аномалии развития ветвей аорты, нижней полой вены.

У 23 больных с асцитом (17,9%) проводилась эвакуация асцитической жидкости за 1-2 суток до операции с последующей ультрафильтрацией и реинфузией концентрата, что позволило стабилизировать состояние пациентов, скорректировав гипотонический диспротеинемия.

112 пациентам (87,5%) были выполнены оперативные вмешательства. Спленоренальный венозный анастомоз после спленэктомии выполнен 79 пациентам (70,5%), у 9 из них интраоперационно были выявлены артерио-венозные свищи ворот селезенки, которые были перевязаны и разобщены. Показания к спленэктомии как самостоятельной операции при портальной гипертензии были ограничены наличием сосудистой фистулы между селезеночной артерией и веной [1]. Двум пациентам был выполнен спленостегиальный анастомоз после спленэктомии (1,8%). В 25,8% (26 наблюдений) операцию ограничили выполнением спленэктомии, у 1 пациента спленэктомия сочеталась с перевязкой артерио-венозных фистул, в двух - с резекцией аневризмы селезеночной артерии. Одной пациентке была выполнена лапароскопическая оментоперитонеопексия (0,9%), другой - резекция

хвостатой доли печени, сдавливающей воротную вену (0,9%).

Сущность спленоренального венозного шунтирования состоит в следующем: в положении больного полубокком параректальным доступом слева с поворотом к мечевидному отростку вскрывалась брюшная полость, производилась спленэктомия с поочередным пересечением селезеночной артерии и выделением селезеночной вены. Операцию заканчивали наложением спленоренального венозного анастомоза по типу «конец в бок», дренированием брюшинной полости. Дренажи удалялись в сроке от 1 до 2 суток после операции. При выявлении во время операции артерио-венозных соустьев, обязательным этапом становилась перевязка свищей. При обнаружении аневризматического расширения селезеночной артерии, она мобилизовалась и перевязывалась проксимальной аневризмы, которая удалялась.

Останавливаясь на послеоперационных осложнениях, отмечаем, что у 12 пациентов развился реактивный левосторонний плеврит, у 2 больных – двусторонний плеврит и перикардит. Кровотечение из вен пищевода в послеоперационном периоде было у 8 больных, постгеморрагическая анемия сопровождала послеоперационный период у 27 прооперированных больных, острая печеночно-почечная недостаточность – у 9 пациентов, внутрибрюшное кровотечение было выявлено у 4 пациентов и потребовало релапаротомии, послеоперационная летальность составила 10,3% (11). В раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась интенсивная терапия, направленная на профилактику послеоперационных осложнений, улучшение функции печени, реологических свойств крови.

Известно, что у больных с циррозом печени отмечается дефицит продукции цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) [2].

С целью изучения влияния цитокинов (интерлейкина-2) на течение послеоперационного периода и профилактики гнойных осложнений у больных с циррозом печени, портальной гипертензией был проведен сравнительный анализ в двух группах больных.

Первая группа (24 больных) с синдромом портальной гипертензии, которым было выполнено наложение спленоренального венозного анастомоза. Вторая группа (22 пациента), сравнимая с предыдущей по характеру патологии и выполненным вмешательствам, которым в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного лечения было включено внутривенное введение Ронколейкина (интерлейкин-2) в дозе 500 тыс. МЕ 1 раз в 48 часов. Курс лечения составлял 10-15 дней. В процессе лечения больным выполнялось регулярное объективное обследование, проводился биохимический контроль крови.

У 9 больных первой группы в послеоперационном периоде отмечались левосторонние плев-

риты, у 3 больных – пневмонии. Во второй группе больных, которым проводилась цитокинотерапия Ронколейкином, послеоперационных плевритов и пневмоний не наблюдалось.

Исследование иммунологического статуса показало увеличение уровня основных иммуноглобулинов, что свидетельствует об эффективности препарата.

Оценивая отдаленные результаты операций в сроки от 1 до 7 лет у 54 пациентов, можно отметить, что кровотечения после операции в разные сроки были у 14 пациентов, тромбоз воротной вены наблюдали у 3 больных, требовавший медикаментозной коррекции, по косвенным данным УЗИ тромбоз анастомоза был установлен у 11 пациентов в сроки от 3 лет после операции и больше. Выраженная энцефалопатия отмечалась у 21 больного, тромбоцитопатия в разной степени сопровождала 28 пациентов после операции и объяснялась спленэктомией, требовала длительной медикаментозной терапии. Послеоперационные вентральные грыжи у 7 пациентов образовались из-за свободной жидкости в брюшной полости, пластические операции не выполнялись. Пятилетняя выживаемость составила 68,5%.

Выводы.

1. Причины портальной гипертензии достаточно разнообразны, но в 82,8% случаев вызваны циррозом печени.

2. Спленоренальное венозное шунтирование после спленэктомии приводит к снижению портального давления, к уменьшению признаков печеночно-почечной недостаточности и продлевает жизнь больных.

3. В 8,4% цирроз печени сопровождается артерио-венозными фистулами ворот селезенки, что определяет перевязку соустьев, как обязательный этап оперативного пособия.

4. Ультрафильтрация асцитической жидкости и ее внутривенное введение повышает уровень белков плазмы, что улучшает результаты оперативного вмешательства.

5. Цитокинотерапии в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного лечения способствует профилактике осложнений, развивающихся в послеоперационном периоде у больных с циррозом печени и портальной гипертензией.

Литература

1. Ерамишанцев А.К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001. № 4. С. 76.
2. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В. Иммуно-терапия ронколейкином хронического вирусного гепатита С. – Владивосток. 2003. С.19.
3. Чалый А.Н., Зубарев П.Н., Котик Б.Н. Левосторонняя портальная гипертензия: патогенез и лечение // *Вестник хирургии*, 1997, т. 156, № 6. С. 67.

The treatment for portal hypertension

I.Katelnitsky, N.Sapronova, Yu.Khoronko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: portal hypertension, computer tomography.

The purpose of this research was to analyze the result of surgical treatment of patients with portal hypertension. We analyzed the experience of treatment of 128 patients (age range from 8 till 77 years, admitted to department portal hypertension from 1997 to 2005. All patients were underwent complex examination. Operative intervention was executed to 112 patients (87,5 % of operative activity at patients with the portal hypertension). We made splenorenal venous anastomosis after splenectomy in 70,5 % from the executed operations.

Стресс-лимитирующее влияние далаרגина при оперативном родоразрешении женщин с тяжелым гестозом

И.В.Михно

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: фармакокоррекция, даларгин, АКТГ, кортизол, кесарево сечение, гестоз.

Беременность закономерно сопровождается усилением функции эндокринных органов матери и фетоплацентарного комплекса. Резистентность организма и рациональное изменение гомеостаза в послеоперационном периоде во многом зависят от адекватности уровня гормонов в эффекторных клетках стрессорному воздействию [1, 2, 5]. Поэтому одной из задач анестезиологического пособия и интенсивной терапии должно являться предупреждение избыточных эндокринных реакций приводящих к гормональному истощению, заместительная терапия при эндокринной недостаточности [4].

Применение синтетических аналогов нейропептидов с целью активации естественных стресс-лимитирующих систем организма является одним из перспективных путей, ограничивающих негативное действие хирургического стресса [3].

Целью исследования являлось изучение концентрации АКТГ и кортизола в венозной крови в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом, оценка стресс-лимитирующее влияние даларгина (синтетического лей-энкефалина) на фоне заместительного применения дексаметазона.

Материалы и методы. Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводилось на фоне спинномозговой анестезии, разделенных на группы: контроль – 30 женщин с неосложненной беременностью; группа 1 – 29 женщин с тяжелым гестозом с применением общепринятой интенсивной терапии периоперационного периода; группа 2 – 30 женщин с тяжелым гестозом которым интраоперационно вводили

ли дозатором в/в даларгин-50 мкг/кг/час, во время развития спинномозгового блока применяли в/в дексаметазон-8 мг, а в послеоперационном периоде в течение 3-х суток назначали дексаметазон-4 мг в/м 2 раза в сутки. Концентрацию кортизола и АКТГ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «СтероидИФА-кортизол-01» и «DSL» на анализаторе «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0».

Забор крови проводили в динамике: 1-й этап – до операции, 2-й этап – во время операции, 3-й, 4-й и 5-й этапы - в первые, третьи и пятые сутки после операции. Статистическая обработка материала осуществлялась пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел программы «Анализ данных» с использованием средней арифметической, стандартной ошибки средней. Оценка различия уровней АКТГ и кортизола проводилась между сравниваемыми группами, а также между контролем и группами на каждом этапе исследования с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При неосложненной беременности во время оперативного родоразрешения регистрируется активизация гипоталамико-надпочечниковой системы с максимальным повышением концентрации в крови АКТГ (в среднем на 89%) и кортизола (на 51%). Послеоперационный период характеризуется постепенным снижением АКТГ и кортизола до уровня на пятые сутки 81 и 79% соответственно от исходного.

В группах женщин с тяжелым гестозом перед оперативным родоразрешением определялась более низкая концентрация АКТГ и кортизола (в среднем на 16% и 32% соответственно), что свидетельствует об относительном снижении функцио-

нальных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы.

Во время оперативного родоразрешения в группе 1 уровень АКТГ и кортизола регистрировался ниже (в среднем на 15 и 19% соответственно) по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью. Послеоперационный период характеризовался развитием относительной функциональной недостаточности гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в снижении уровня АКТГ в первые, третьи и пятые сутки после операции (в среднем на 26, 23 и 8% соответственно) и кортизола (на 44, 46 и 34% соответственно) по сравнению с группой контроля.

При проведении разработанной схемы коррекции гормонального статуса у женщин с гестозом тяжелой степени (группа 2) во время оперативного родоразрешения уровень АКТГ и кортизола регистрировался ниже – в среднем на 16 и 15% соответственно по сравнению с группой 1. В первые сутки после операции данное отличие сохранялось – на 30 и 33% соответственно, что связано со стресс–лими-тирующим влиянием нейропептида даларгина на фоне заместительного введения дексаметазона [3]. Данный эффект способствует сохранению функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в последующей положительной динамике уровня концентрации АКТГ и кортизола. На третьи сутки после операции уровень АКТГ превышал аналогичный показатель группы 1 в среднем на 14%, а кортизола – на 27%, что отражает возросшие функциональные возможности гипофизарно-надпочечниковой системы. Данное позитивное отличие сохранилось и на пятые сутки послеоперационного периода, при этом уровень кортизола на 25% превышал концентрацию у женщин группы 1.

Выводы. Прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождается относительным снижением функциональных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы. Оперативное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии вызывает активацию гипофизарно-надпочечниковой системы с развитием истощения и появлением относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников в послеоперационном периоде. Стресс–лими-тирующий эффект нейропептида даларгина приводит к рациональному торможению секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы во время оперативного вмешательства у женщин с тяжелым гестозом и в сочетании с заместительной терапией дексаметазоном сохраняет гормональные резервы в послеоперационном периоде.

Литература

1. Балич Э.Я. Оценка операционно-анестезиологического стресса при кесаревом сечении с помощью исследования гипофизарно-надпочечниковой системы / Э.Я.Балич, В.А.Зигизмунд, В.А.Сойферт и др. // *Анест. и реаниматол.* – 1990. №1. С.28-30.
2. Садчиков Д.В. Гестоз / Д.В.Садчиков, Л.В.Василенко, Д.В.Елютин. – Саратов, 1999. – 228 с.
3. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии / В.Д.Слепушкин и др. // *Вестн. интенсив. терапии.* – 1996. № 1. С.7-8.
4. Черный В.И. Постгипоксическая энцефалопатия / В.И.Черный. – Киев: Здоровья, 1997. – 336 с.
5. Salas S.P. Plasma volume, renal function and hormonal levels in pregnant women with idiopathic fetal growth restriction or preeclampsia / Salas S.P., Rosso P. // *Hyper. Pregn.* - 1998. V.17.1. P.69-79.

The effects of dalargin on operation stress in patients with EPH-gestosis

I.V.Michno

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: dalargin, ACTH, cortisol, Cesar section, gestosis.

The article covers the research on dynamic reserves of ACTH-cortisol system of lying in patients with EPH-gestosis. These women delivered a child by means of operation (Cesar section) performed either with spinal anesthesia or spinal anesthesia combined with dalargin and dexamethasone were analysed. It emphasizes the positive impact of addition of dalargin and dexamethasone to complex therapy on dynamic activity ACTH-cortisol system.

Применение антиоксидантных препаратов в комплексном лечении хронического геморроя при гепатозе

Е.И.Поляк, В.К.Татьянченко, А.Ш.Гаербекон

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гепатоз, геморрой, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, полиоксидоний.

Патогенетической основой большинства заболеваний органов желудочно-кишечного тракта является воспалительный процесс, при котором возникает необходимость включения современных, высокоэффективных иммунокорректоров и антиоксидантов в комплексные схемы лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Целью данной работы являлось повышение эффективности стандартной терапии хронического гепатоза при сопутствующем геморрое, путем добавления в комплекс лечения антиоксидантных препаратов.

Под наблюдением находились 412 больных с хроническим геморроем. Из этого количества больных в процессе дальнейшего клинико-лабораторного и инструментального исследования у 188 больных (45,7%) выявлен сопутствующий гепатоз. В первую исследуемую группу входили 62 больных у которых при лечении хронического геморроя проводились различные хирургические операции на фоне проводимой общепринятой методики консервативного лечения. Во вторую исследуемую группу вошли 126 больных у которых в комплекс консервативного лечения обязательно входили различные антиоксидантные препараты. У всех 188 больных нами проведено изучение процессов перекисного окисления липидов и определена активность основных антиоксидантных ферментов в крови. В сыворотке крови и биоптате печени у этих больных мы определяли продукты перекисного окисления липидов – диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид и активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазу и каталазу.

При проведении клинических исследований нами определено, что у больных с гепатозом и сопутствующим хроническим геморроем отмечается резкая активация процессов перекисного окисления липидов наряду с глубоким угнетением антиоксидантной защитной системы, что проявлялось повышением концентрации в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов в 1,9 раз, а малонового диальдегида в 2,2 раза.

Процесс активации перекисного окисления липидов сопровождался снижением функциональной активности ферментов системы антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы. Так, у больных с хроническим гепатозом на

фоне геморроя отмечается уменьшение показателей этих ферментов 1-1,5 раза.

Значение интеграционного индекса Φ (соотношение производителя каталазы и супероксиддисмутазы к уровню диеновых конъюгатов) достоверно снижалось, что свидетельствовало о срыве компенсаторных возможностей антиперекисной защиты и усугублении процессов дестабилизации биомембран и дальнейшей активизации перекисного окисления липидов. Высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов на фоне недостаточной активности антиоксидантной защиты крови отражает нарушение прооксидантного равновесия в организме, что может способствовать накоплению токсических продуктов свободнорадикального окисления и приводить к затяжному течению хронического гепатоза.

Накопление токсических продуктов метаболизма клеток связано с нарушением проницаемости мембран эритроцитов, что способствует выходу в плазму гемоглобина, ионов железа, пероксидаз, аскорбата, протеолитических ферментов. Продукты нарушенного метаболизма при повышенном накоплении их крови активизируют медиаторы иммунного ответа, иммунокомпетентные клетки – макрофаги, Т и В-лимфоциты. Нарастающий выход в плазму крови токсических продуктов, в свою очередь вызывает инициацию процессов перекисного окисления липидов, продукты которого (малоновые диальдегиды и диеновые конъюгаты), могут стать ингибиторами иммунного ответа, поскольку они активируют процесс полимеризации белковых молекул синтеза ДНК и являются мутагенами, а следовательно, угнетают как клеточные, так и гуморальные звенья иммунитета.

Данные объективного клинического исследования и данные о состоянии ферментной антиоксидантной защиты крови позволили нам избрать консервативную терапию у этих больных.

К стандартной схеме лечения у больных второй клинической группы был добавлен препарат полиоксидоний. В основе его механизма действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, усиление взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами, активация антителообразования. При этом полиоксидоний не влияет на показатели, находящиеся в пределах нормальных величин, не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возможностей кроветворной системы. Наряду с

иммуномодулирующими свойствами, полиоксидоний обладает дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами, а также активизирует репаративные и регенераторные процессы.

При изучении показателей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных 2-х исследуемых клинических групп нами выявлена достоверная разница. Так, к моменту выписки у больных 2-й клинической группы отмечалось достоверное повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах почти до нормального уровня на фоне уменьшения концентрации малонового

диальдегида и диеновых конъюгатов.

Таким образом, антиоксидантная терапия полиоксидонием оказала реальное влияние на состояние антиоксидантной системы крови больных с хроническим гепатозом и сопутствующим геморроем, нормализуя ее уже в процессе предоперационной подготовки и стабилизируя в течение всего послеоперационного периода. Все это несомненно способствовало надежности и улучшению результатов хирургического лечения больных с хроническим геморроем и уменьшению количества как ближайших, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Application of antioxidant preparations for complex therapy of chronic hemorrhoids complicated by hepatosis

E.I.Polyak, V.K.Tatyanchenko, A.Sh.Gaerbekov

State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: hepatosis, hemorrhoids, lipid peroxidation, antioxidants, polyoxidonium.

Chronic hemorrhoids complicated by concomitant hepatosis develops with complications caused by immune disorders conditioned by products secreted by pathogens. The detected disorders are manifested in reduction of the functional capacity of protection cells and weakening of different components of the humoral immunity. Drugs traditionally used for treatment of such patients do not always justify expectations, that is why it is necessary to include antioxidants, in particular Polyoxidonium, in the complex regimens of treatment of such patients.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии

Качество большинства лекарственных средств определяется химическим способом, однако специфическая активность некоторых из них может быть установлена только биологическим путем, т.е. в опытах на животных. Например, об активности препаратов, содержащих сердечные гликозиды, судят по их действию на сердце лягушки, активность инсулина определяют по снижению уровня сахара в крови кролика. Активность лекарственных веществ в этих случаях определяется в единицах действия (ЕД). Для многих препаратов, подвергающихся биологической стандартизации, имеются международные стандарты.

Однако, известно, что данные, полученные при экспериментальном изучении лекарственных средств на животных, часто не соответствуют результатам, получаемым в клинике, особенно при длительном применении препаратов. Эти расхождения обусловлены главным образом различиями в интенсивности и характере метаболизма, выведения соединений, выраженности их фармакологических эффектов, возможностью изменений отдельных функций, а также трудностями моделирования многих патологических состояний и процессов у животных.

Применение лавасепта у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей

С.Г.Поповская, В.Н.Чернов

Ростовский Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: лавасепт, гнойная инфекция мягких тканей.

Лечение больных с гнойными заболеваниями мягких тканей продолжает оставаться актуальной проблемой в современной хирургии. Лечение данной категории больных представляется достаточно сложным не только из-за их различия по происхождению, но и трудностей в борьбе с инфекцией. Наличие полирезистентных бактериальных штаммов, широкое распространение внутрибольничной инфекции, неудовлетворительность результа-

тами лечения гнойных больных, вызывает крайнюю необходимость поиска новых антисептических препаратов. Невозможно переоценить значимость таких препаратов в профилактике и лечении раневой инфекции.

Целью работы являлось улучшение результатов лечения больных с применением препарата Лавасепт в 0,2% концентрации раствора, что соответствует 0,2 – 0,4 мг полигексанида на 1 мл, на фоне общего лечения больных с гнойными заболе-

ваниями мягких тканей. Раствор использовался только для местного применения.

Материалы и методы. Лавасепт применяли у 99 человек в возрасте от 19 до 79 лет, из которых 46 женщины и 53 мужчины. Все пролеченные нами больные были разделены на две группы: 1-я группа – 48 человек (контрольная); 2-я группа – 51 человек (исследуемая). В контрольной группе лечение проводилось с применением стандартных растворов

Деление ран по происхождению

Таблица 1

Название ран	Количество больных
Отморожение верхних и нижних конечностей	20
Флегмоны	16
Панариций	8
Влажная гангрена	2

тами лечения гнойных больных, вызывает крайнюю необходимость поиска новых антисептических препаратов. Невозможно переоценить значимость таких препаратов в профилактике и лечении раневой инфекции.

Целью работы являлось улучшение результатов лечения больных с применением препарата Лавасепт в 0,2% концентрации раствора, что соответствует 0,2 – 0,4 мг полигексанида на 1 мл, на фоне общего лечения больных с гнойными заболе-

ваниями мягких тканей. Раствор использовался только для местного применения.

Материалы и методы. Лавасепт применяли у 99 человек в возрасте от 19 до 79 лет, из которых 46 женщины и 53 мужчины. Все пролеченные нами больные были разделены на две группы: 1-я группа – 48 человек (контрольная); 2-я группа – 51 человек (исследуемая). В контрольной группе лечение проводилось с применением стандартных растворов

Клинические показатели лечения ран

Таблица 2

Клинические показатели	Время исследования					
	Конт.	Иссл.	Конт.	Иссл.	Конт.	Иссл.
Температура тела	5 сутки	2 сутки				
Признаки местного воспаления			7 сутки	3 сутки		
Отсутствие гнойного отделяемого					11 сутки	5 сутки

Антисептическая перевязка ран осуществлялась с помощью повязок, которые пропитывались 0,2% готовым к использованию раствором. Перевязочный материал увлажнялся 2-4 раза в течение суток. Таким образом, рана оставалась закрытой и

вого отделяемого определялось стерильное состояние раны. У 37% исследуемых нами больных флора с патогенной сменялась на условно патогенную.

Выводы. В связи с проведенным исследованием препарата лавасепт отмечается выраженное бак-

Результаты микробиологического исследования гнойных ран

Таблица 3

	Третьи сутки стерильно	Шестые сутки стерильно	Девятые сутки стерильно
St. aureus	8		2
St. pyogenus	15	7	4
Ps. aeruginosae			
St. mirabilis	7	8	

одновременно постоянно влажной на протяжении некоторого времени, что позволяло не нарушать процесс заживления. В ходе лечения каждые трое суток выполнялся бактериологический контроль отделяемого ран, визуально оценивалось состояние, характер и количество раневого отделяемого, площадь раны и краевая эпителизация.

Результаты. Было пролечено 99 больных. В контрольной группе больных отмечалось более тяжелое течение заболевания, отсутствие стерильности раны, продолжающееся высевание патогенной флоры. В исследуемой группе в ходе динамического наблюдения было отмечено значительное улучшение местно протекающего гнойно-некротического процесса, снижалось количество отделяемого из раны, уменьшились признаки местного воспаления. Критерием отмены препарата являлись: нормализация температуры тела, уменьшение местных признаков воспаления, отсутствие гнойного отделяемого из раны (табл. 2).

В отделяемом из ран до применения лавасепта высевалась патогенная флора: St. pyogenus, Ps. Aeruginosae, St. aureus и т.д. (табл. 3). Через трое суток у 58% пролеченных нами больных, по результатам бактериологического контроля ране-

терицидное действие широкого спектра действия против бактерий и также стафилококков, стрептококков, синегнойной палочки отсутствие развития резистентности с достижением быстрого и продолжительного эффекта в очагах с гнойно-некротическими изменениями тканей. Складывается впечатление, что лавасепт может быть с успехом применен в борьбе с назокомиальной инфекцией.

Препарат не вызывает местного раздражения или чувства жжения ни в ране, ни на коже. Даже длительное применение лавасепта не тормозит образование грануляционной ткани. Благодаря сочетанию двух свойств – высокой бактерицидной активности и хорошей тканевой совместимости – лавасепт оптимизирует способность раны к заживлению. Именно поэтому при продолжительном использовании повязок с лавасептом становится возможной эффективная регенерация тканей (рана становится полностью асептической либо в ней имеются лишь колонии бактерий сапрофитов). Следовательно, данные проведенной работы позволяют нам рекомендовать препарат Лавасепт в комплексной терапии больных с гнойными заболеваниями мягких тканей для местного лечения.

Application of lavasept to the patients with purulent diseases of soft tissues

S.G. Popovskaya, V.N. Chernov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: lavasept, purulent diseases of soft tissues.

Treatment of patients with purulent diseases remains an important problem of surgery. 0.2 % solution of lavasept was used in treatment of 51 patients. Antiseptic bandaging of wounds was carried out by means of bandages which were humidified by solution of lavasept 2-4 times a day. In 3 days pathogenic flora was not found in wound secretion of 30 patients. According to the results of the research lavasept can be recommended for local treatment in complex therapy for the patients with purulent diseases of soft tissues.

Вторичная профилактика артериальной гипертензии у женщин перименопаузального периода

Т.В.Сибеева, А.А.Эльгаров

Кабардино-Балкарский госуниверситет им.Х.М.Бербекова, Нальчик

Ключевые слова: фармакоэкономика, артериальная гипертензия, менопауза, конкор, индап

Цель: оценить эффективность конкора и образовательной программы у женщин перименопаузального периода с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. 48 работающих женщин с АГ I (19 чел.) и II (29) ст. 46-54 лет с признаками климактерического синдрома (КС) наблюдались в поликлинических условиях 1,5-2 года. С учетом показателей общеклинического (в т.ч. консультации гинеколога, психолога и кардиолога) и дополнительного (суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ, психологическое тестирование, исследование липидного спектра) обследования пациентам предложены лекарственные (конкор, 5-7,5 мг в сутки) и немедикаментозные (коррекция привычек поведения и питания, двигательной активности, повышение медицинской информированности в рамках работы "Школы здоровья для женщин с АГ"). Сформированы две группы 1) активные участники образовательной программы – 36 чел., 2) пассивные участники (отказавшиеся и/или прекратившие участие в "Школе здоровья для больных с АГ") – 12 чел.

Результаты. У 12 (25,0%) женщин на основании клинико-анамнестических данных установлена первичная АГ, преимущественно II ст., а у остальных гипертензия ассоциировалась с КС. Регулярно лечились (в основном, ингибиторы АПФ I поколения, реже бета-блокаторы и антагонисты кальция, чаще – монотерапия, реже – комбинированная) 43,7% женщин. Часто наблюдались низкая физическая активность (НФА, 83,6%), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ, 54,1%), избыточная масса тела (ИМТ, 60,4%) и дислипоп-

отеидемии (ДЛП, 37,7%). Несмотря на различия в численности обе группы по клинико-гемодинамическим показателям достоверно не отличались. Благодаря конкору (у 12 больных при наличии ИМТ – в сочетании с индапом, 2,5 мг через день) в I группе определены достоверное снижение среднесуточных величин систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) соответственно от 156,7 2,4/96,8 1,29 до 127,8 3,1 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Через 6-12 месяцев наблюдения процент *dippers* увеличился (на 25,0), а доля *overdippers*, *non-dippers*, *night-peakers* уменьшилась (на 30,5%). За 12 месяцев частота гипертонических кризов, декомпенсации АГ, временной нетрудоспособности сократилась на 42-47%. НФА, ГЛЖ, ИМТ и даже ДЛП после года мониторинга претерпели положительную динамику. При этом, 9 женщин прекратили через 2-3 месяца участие в образовательном проекте (3 из них по объективным причинам!).

Во 2-й группе среднесуточные САД (до 154,82,4, после 153,72,9 мм рт.ст.) и ДАД (до 96,11,3, после 96,21,4 мм рт.ст.), частота гипертонических пиков (особенно в утренние часы), обращаемости за медицинской помощью не изменилась или повысилась. Более четверти женщин не выполнили рекомендаций и лишь по самочувствию принимали лекарства.

Выводы. Эффективность конкора (самостоятельно и в комбинации с индапамом) у женщин с АГ на фоне КС в значительной степени зависит от психологической мотивации индивида, которая обусловлена активным участием в работе "Школы здоровья для больных с АГ".

Рациональная фармакотерапия в анестезиологии и интенсивной терапии

В.Д.Слепушкин

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

Ключевые слова: диприван, деларгин, перфолган, волювен, кабивен, клексан.

Цель исследования – оптимизация фармакотерапии для снижения летальности и уменьшения числа осложнений в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

1. Анестезиология

1.1. В схему анестезиологического пособия при выполнении амбулаторных операций в качестве гипнотика включен диприван. Анализ более 800

анестезиологических пособий показал, что число осложнений во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде снизилось на 17%.

1.2. При оперативных вмешательствах большой продолжительности в условиях клиники в качестве компонента антиноцицептивной защиты включен даларгин, что позволило повысить качество нейровегетативной защиты и одновременно снизить количество используемых опиатных анальгетиков в среднем на 30%.

1.3. В послеоперационном периоде для обезболивания пациентов используем парацетамол (перфолган). В контрольной группе (обезболивание промедолом) осложнения регистрировались у 5% больных. В группе с обезболиванием перфолганом осложнений не отмечено. Стоимость послеоперационного обезболивания в обеих группах одинакова.

2. Реаниматология и интенсивная терапия

2.1. У больных с острой кровопотерей более 40% ОЦК проведение инфузионной терапии кристаллоидами и коллоидами (ГЭК, преимущественно – волювен) почти в 2 раза уменьшилась частота возникновения РДСВ, в 1,8 раза сократилось пре-

бывание пациентов ОИТАР, на 0,2% снизилась летальность по сравнению с больными, которым без достаточных оснований (несоблюдение Приказа МЗ РФ № 363) назначали трансфузии эритроцитарной массы.

2.2. У больных с сепсисом использование полного парентерального питания по технологии «три в одном» (Кабивен) способствовало более быстрому (в среднем на 2 суток) восстановлению биохимического гомеостаза, исчезновению симптомов кишечной недостаточности. Стоимость технологии «три в одном» на 18% меньше, чем при раздельном применении препаратов концентрированной глюкозы, аминокислот, жировых эмульсий

2.3. Применение у критических больных низкомолекулярных гепаринов (клексан) на 8% снизило число тромбозомболических осложнений. Стоимость лечения с использованием клексана на 11% меньше по сравнению с группой больных, у которых применялся гепарин.

В докладе обсуждаются патофизиологические механизмы, позволяющие обосновать рациональную фармакотерапию при указанных состояниях.

Преодоление фармакорезистентности при шизофрении

Б.А.Фёдоров, К.М.Резников, О.Ю.Ширяев

Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж

Ключевые слова: нейролептики, иммуномодуляторы, акупунктура, шизофрения.

Несмотря на появление большого количества новых препаратов и значительный прогресс в области понимания механизмов действия психотропных средств, число терапевтически резистентных больных не уменьшается и стабильно составляет около 30% [5]. В России расходы, связанные с психическими заболеваниями составляют 1,4% внутреннего валового продукта (ВВП), при этом больные шизофренией составляют около 16% среди всех психических больных [6], а экономический ущерб от данного заболевания - не менее 0,25% ВВП. Всё это требует ресурсосберегающих технологий в организации лечения больных шизофренией.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе Воронежской областной клинической психиатрической больницы в 1998-2005 гг. У всех включенных в обследование больных поставлен диагноз "шизофрения, приступообразно-прогредиентная форма (277 человек). В исследование были включены больные обоего пола, возрастной диапазон больных от 24 до 75 лет (отдельные группы составили пожилые больные – 55 лет и старше), отсутствие (недостаточность) лечебного эффекта на протяжении 4-5 недель терапии пси-

хотропными препаратами в адекватных дозах, структура синдрома: аффективно-бредовая, отсутствие интеркуррентных соматических заболеваний и черепно-мозговых травм. Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе эндокринные заболевания, травмы головного мозга, тяжёлые органические поражения печени и почек, а также при наличии выраженной депрессивной симптоматики на момент исследования. Не приемлемыми для включения в исследование являлись также документально подтверждённые сведения о злоупотреблении или зависимости от каких-либо субстанций; наличие желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний почек и печени, которые могут влиять на фармакокинетику препаратов; данные о наличии судорожных припадков. Больным, получавшим нейролептики к началу и следования, проводили двухдневный период отмены [3]. При необходимости в этот период допускалось применение транквилизаторов. После окончания периода отмены назначали препарат сравнения (галоперидол) и исследуемые препараты. В исследовании не использовалась никакая-либо специфическая психотерапия.

Для оценки клинических проявлений у больных шизофренией применяли количественную шкалу

аффективно-бредовых и аффективно-кататонических синдромов [1] и количественную шкалу PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) [4]. Учитывая важность изменений, в случае фармакорезистентности, у каждого пациента проводился еженедельный (4 недели) мониторинг иммунологического статуса по 25 показателям. При включении в исследование, которое проводилось только в стационаре, каждый пациент давал информированное согласие. Для доказательства достоверности изменений того или иного параметра использовался непараметрический критерий: Т критерий Вилкоксона [2, 7].

Фармакорезистентная шизофрения пациентов среднего возраста и особенно пожилых лиц характеризуется высокими цифрами сумм позитивных, негативных и общих симптомов, нерезкими изменениями иммунного статуса и секреции АКТГ, ФСГ, эстрогенов. При остром приступе шизофрении применение иммуномодуляторов (натрия нуклеинат, левамизол) потенцирует антипсихотический эффект стандартной психофармакотерапии, включая применение клопиксола, что приводит к замедлению реализации фармакорезистентности. Использование стандартной психофармакотерапии (нейролептик сравнения – галоперидол) незначительно снижает степень выраженности психопатологической симптоматики, частоту встречаемости 4-7 балльных симптомов PANSS, слабо влияет на иммунологический статус организма при шизофрении. Назначение нейропептидов (окситоцин, вазопрессин, даларгин) снижает степень выраженности фармакорезистентности при шизофрении, а использование иглотерапии способствует ускорению редукции психопатологической симптоматики.

Нами разработан способ оценки действия психотропных средств путем анализа изменений разности температуры между БАТ С7, Gi4, Gi11, E36 и интактной зоной кожи и дано обоснование возможности преодоления фармакорезистентности при лечении шизофрении применением флюанксола на основе динамического контроля действия препарата методом дифференциальной термометрии, показателей иммунного статуса и психопатологических характеристик. Назначение нейропептида даларгина в комбинации с флюанксомом больным приступообразно-прогредиентной шизофренией изменяет выраженность психопатологического симптомокомплекса и показателей иммунитета, подтверждающих процесс повышения эффективности лечения.

Выводы. Рисперидон существенно снижает выраженность психопатологических симптомов и иммунологические сдвиги у пожилых пациентов

страдающих фармакорезистентной шизофренией, что подтверждается изменениями профиля PANSS, количественными показателями среднего балла каждого симптома, частотой встречаемости симптомов высокой выраженности, соотношением гипер- и гипоиммунных показателей иммунограмм.

Фенотропил в значительной степени оптимизирует процесс лечения фармакорезистентной шизофрении пожилых пациентов рисперидоном, существенно ускоряя и усиливая редукцию большинства психопатологических симптомов, что также подтверждается увеличением количества числа психопатологических симптомов коррелирующих с показателями иммунного статуса больных.

Разработанная обобщенная алгоритмическая схема управления процессом преодоления фармакорезистентности у больных шизофренией, позволяет на основе использования логической модели принятия решения при выборе терапевтической тактики оптимизировать лечение приступообразно-прогредиентной шизофрении.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Зайцев С.Т. Стандартизованная регистрация клинических данных о течение эндогенных психозов и пограничных состояний под влиянием психофармакотерапии. – М. – 1975. 68 с.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – М.: Медицина. – 1973. 141 с.
3. Кабанов С.О., Мосолов С.Н., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний /под ред. проф. С.Н. Мосолова. – М.: ЗАО «изд. Бином». – 2002. С.110-126.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. 238 с.
5. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: Изд-во БИНОМ. – 2002. С.47-81.
6. Ястребов В.С. Организация психиатрической помощи // Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1. /Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина. – 1999. С.329-356.
7. Wilcoxon F. Individual Comparison by Ranking Methods // Wilcoxon F. *Biometrika Bulletin*, 1945. – No.1. P. 80-83.

Overcoming Pharmakoresistance under Schizophrenia

B.A.Fyodorov, K.M.Reznikov, J.Yu.Shiryaev

Voronezh State Medical Academy, Voronezh

Key words: neuroleptics, immunomodulator, acupuncture, schizophrenia.

This study embraces the data on use of new methodic approaches for decreasing the degree of manifestation of pharmakoresistance when suffering from schizophrenia. These approaches include application of therapeutic action during an acute period, with an already developed pharmakoresistance, as well as in the course of development of the said condition in the aged patients.

Оценка эффективности имудона® при острых респираторных заболеваниях в группе часто болеющих детей с атопией

Е.В.Чигаева

ЮОМЦ Росздрава, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: Имудон®, часто болеющие дети, атопические заболевания

Проблема аллергических заболеваний у детей является важнейшей медико-социальной проблемой. Общепризнанно, что в основе их патогенеза лежит иммунное воспаление, развивающееся в шокном органе при контакте с причинно-значимым аллергеном [1]. Клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют о повышенной предрасположенности детей с атопией к вирусным и бактериальным инфекциям [1, 2]. Доказано, что присоединившаяся инфекция может быть причиной обострения аллергического процесса. С другой стороны, изменения в иммунной системе, которые обуславливают развитие атопии, являются предрасполагающими факторами, способствующими инфицированию ребенка с аллергией [2, 3, 4]. Кроме того, сам инфекционный возбудитель, воздействуя на иммунологическую реактивность у детей с аллергологической патологией, усугубляет имеющиеся нарушения.

В этой связи особую значимость приобретает разработка и выбор эффективных иммунофармакологических препаратов для профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и лечения инфекционной патологии у детей с атопическими заболеваниями.

Цель работы. Охарактеризовать клиническую эффективность и влияние на динамику иммунологических показателей при использовании имудона® в группе часто болеющих детей (ЧБД) с аллергическими заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 90 детей с различными ОРЗ в возрасте 3 – 7 лет, получавших имудон® в возрастных дозировках в составе комплексной терапии. У 32 пациентов ОРЗ развивалось на фоне атопического дерматита, у 18 – сочеталось с поллинозом, у 15 – с бронхиальной астмой. Группу сравнения составили 14 часто болеющих детей (ЧБД) соответствующего возраста,

у которых лечение ОРЗ проводилось с помощью симптоматических средств. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых детей того же возраста, посещающих организованные детские коллективы. Для решения поставленных задач использован комплекс клинических и лабораторных (биохимических, бактериологических, иммунологических) методов.

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления заболевания характеризовались наличием атопических проявлений и лимфопролиферативного синдрома у всех детей. Умеренно выраженные симптомы интоксикации зарегистрированы у 35% пациентов. У 13% больных диагностирован афтозный стоматит.

Иммунологическое обследование группы ЧБД с проявлениями атопии обнаружило снижение относительного содержания СД3+ и СД4+ лимфоцитов, повышение относительного содержания СД8+ - клеток и инверсию ИРИ. Выявлено снижение продукции ИНФ-гамма и sIL-2R, а также повышение количества СД21+ лимфоцитов, несущих рецептор HLA-DR у всех больных. У 100% пациентов зарегистрирована гипергаммаглобулинемия классов М, G, E. Диагностировано достоверное повышение уровня ЦИК у всех детей, а также снижение адапционных резервов нейтрофилов в НСТ-тесте и инверсия коэффициента стимуляции НСТ-теста. Так же отмечено достоверное снижение секреторного иммуноглобулина А в слюне у 85% больных основной группы.

Анализ микробного пейзажа слизистой ротоглотки и носа у исследуемых больных и в группе сравнения выявил четкую тенденцию: в группе ЧБД с проявлениями атопии чаще выявлялась условно-патогенная микрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pyogenes*) в диаг-

ностических количествах. Данное обстоятельство свидетельствует о наличии дисбиотического состояния. Более того, обнаруженные достоверные различия в высеваемости у ЧБД с аллергическими заболеваниями дрожжей *Candida*, что может служить косвенным показателем снижения иммунного статуса.

Всем пациентам назначался имудон® в возрастных дозировках на фоне ОРЗ по схеме 14 дней ежедневно. Оценка эффективности проводилась на основании клинических данных, бактериологического и иммунологического мониторингирования.

Результатом проведенной терапии явилось клиническое улучшение, характеризующееся более быстрым купированием симптомов ОРЗ по сравнению с контрольной группой. После окончания курса терапии имудон® зарегистрировано уменьшение числа обострений аллергического процесса в течении последующих 3 месяцев. Диагностировано повышение секреторного иммуноглобулина А в слюне не только в группе ЧБД, но и у здоровых детей. Стимуляция выработки компонентов местного иммунитета у наблюдаемых детей приводила к уменьшению количества патогенной микрофлоры, а в ряде случаев и к их полной элиминации.

Иммуномодулирующий эффект имудона® проявлялся в виде повышения содержания ИФН-гамма, СД4+-лимфоцитов, тенденцией к снижению общего иммуноглобулина Е. Побочных действий и осложнений при использовании имудона® не отмечалось.

Выводы.

1. У пациентов из группы ЧБД с проявлениями

атопии диагностируется вторичный иммунодефицит, характеризующийся снижением уровня Ig А в слюне у 85% пациентов, количества Т-клеток (СД3+- и СД4+-лимфоцитов) и содержания ИФН-гамма у 100% детей, повышением уровня общего Ig Е у 98% больных.

2. Характер нарушений в иммунной системе зависит от состояния преморбидного фона, возраста детей и частоты ОРЗ.

3. Влияние имудона® на иммунологические показатели связано с повышением синтеза Ig А, его фиксацией на слизистых и усилением местного иммунитета. Его системное действие характеризуется увеличением числа Т- клеток (СД3+- и СД4+-лимфоцитов), тенденцией к снижению концентрации Ig Е.

4. Применение имудона® в комплексной терапии ОРЗ снижает частоту и тяжесть ОРЗ и может быть рекомендовано в комплексном лечении групп ЧБД.

Литература

1. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Механизмы действия бактериальных иммунокорректоров. Материалы VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., Медицина. 1998.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. // Иммунология. 2000. № 1. С. 61-64.
3. Лолорг Д., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Практика. 2000.
4. Marring H L Scharztain R. Respiratory sensation in asthma Physiological and clinical implications / *Asthma* 2001 38(6) 447-60.

Evaluation of imudon efficacy in acute resperatious infections in children with atopic diseases

E.V. Chegaeva

Rostov-on-Don

Key words: Imudon®, atopic diseases.

The author discuss a comparative study of the results of using Imudon in a complex therapy of acute resperatious infections in children with atopic diseases. A positive clinical action of the drug has been shown immunological criteria of its effectiveness have been worked out. The anti-inflammatory and immune-modulating effect of Imudon in allergis diseases in children with infectious processes.