

13. Руководство по клиническим и лабораторным исследованиям/Под ред. Е.А. Кост и Л.Г. Смирновой. — М., 1964.

14. Серикова А.З. Лабораторная диагностика: II Всесоюзный съезд врачей-лаборантов. — Тез. докл. — М., 1979. — С. 125—126.

15. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования./Под ред. М.О. Биргера. — М., 1973.

16. Стандартизированные методы обследования иммунной системы человека (определение розеткообразующих клеток, иммуноглобулинов, гетерофильных антител и фагоцитоза). — Метод. реком./Петрова И.В., Васильева Л.Л. и др. — М., 1984.

17. Ткачук З.А., Швец Д.И. и др. Эндогенная интоксикация. — Тез.международн. симп. — СПб., 1994. — С. 198.

18. Утц С.Р., Синичкин Ю.П./Вестн. дерматол. — 1997. — № 5. — С. 48—54.

19. Fried R./ Biochemistry. — 1975. — Vol. 57. — P. 675—680.

20. Graham R., Knoll M./ J. Cell/ Biol. — 1967. — Vol. 32. — P. 629—647.

21. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // Immunochemistry. — 1985. — Vol. 2. — P. 235—254.

Поступила 20.12.00.

#### SOME ASPECTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF MYCROBIAL ECZEMA

V.F. Orkin, N.M. Olekhovich, E.V. Mikhailova,

#### S u m m a r y

The complex clinical and laboratory examination of 110 patients with microbial eczema is carried out. The change of skin microbiocenosis in eczematous foci is revealed. It is established that the disorders of important regulatory systems: immune, "protease specific inhibitors", lipid peroxidation and antioxidant protection; hemostasis and microcirculation lie in the multifactorial pathogenesis of microbial eczema. The new pathogenetic therapy by sodium hypochlorite is suggested.

УДК 616.831—001.5—053.31—085.217.34

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.В. Левитина, Г.А. Иваничев

*Кафедра неврологии и рефлексотерапии (зав. — проф. Г.А. Иваничев) Казанской государственной медицинской академии последиplomного образования*

Проблема перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных представляет одну из самых актуальных проблем педиатрической неврологии [7, 8]. Основной причиной возникновения внутричерепных кровоизлияний у доношенных детей является гипоксия (65%), у остальных — сочетание травматически-гипоксического воздействия [4]. Перинатальная гипоксия приводит к тому, что мозговой кровоток становится зависимым от колебаний системного артериального давления. При его нарастании перфузия мозга увеличивается, что может вызвать развитие кровоизлияний [3, 15]. Внутричерепные кровоизлияния встречаются у 7—15% [5, 12] доношенных детей. Наиболее часто встречаются кровоизлияния в желудочки (ВЖК) и субарахноидальные кровоизлияния (САК), редко — в паренхиму мозга.

Одним из основных интегральных показателей тяжести патологии в условиях гипоксического воздействия является состояние клеточных мембран. В связи с этим целью биохимических ис-

следований было изучение влияния перинатальной гипоксии на клинические проявления и структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у детей с внутричерепными нетравматическими кровоизлияниями.

Проведены динамическое клиническое наблюдение и комплексное обследование 55 детей с гипоксическими внутричерепными кровоизлияниями. Диагноз (локализация, степень ВЖК) устанавливали на основании данных нейросонографии (НСГ) и неврологического обследования детей в соответствии с МКБ-10 (Р 52). Ввиду недоступности нейрона для биохимических исследований в качестве модели использовали мембраны тромбоцитов [10], так как по характеру рецепторзависимой регуляции обмена ионов кальция тромбоциты и клетки ЦНС во многом схожи [9]. Состояние трансмембранного транспорта электролитов в тромбоцитах изучали по активности  $Mg^{2+}$ -и  $Na^+-K^+-ATФаз$  методом А.М. Казенного и соавт. [1],  $Ca^{2+}$ -АТФазы — методом М. Reinila et al. [14]. Количественное определение проводи-

ли по приросту неорганического фосфора и выражали в мкмоль Р-неорг. в час/1 мл тромбоцитов. Содержание внутриклеточного кальция в тромбоцитах находили методом цветовой реакции взаимодействия глиоксаль-бис-2-оксанила с образованием окрашенного комплекса, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации кальция. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 540 нм.

Комплексное клинико-нейросонографическое обследование в остром периоде ВЖК не выявило клинически "немых" форм патологии. Частота клинических синдромов острого периода ВЖК у детей в зависимости от тяжести патологии представлена в табл. 1. Доминировали синдром угнетения (25%), гипертензионный синдром (24%) и синдром двигательных расстройств (22%). Патогномичными клиническими проявлениями синдрома угнетения ЦНС были резкое снижение коммуникабельности и вялая реакция на осмотр (79,3%), снижение спонтанной двигательной активности (85,7%), мышечная гипотония, снижение физиологических рефлексов (95,2%). Гипертензионный синдром проявлялся общим беспокойством, вскрикиванием (80%), гиперестезией (40,2%), спонтанными рефлексамии Моро (66,1%), Бабинского, Грефе (30,5%), тремором (43,5%), напряжением и выбуханием большого родничка (23%). Наиболее частыми проявлениями синдрома двигательных расстройств являлись изменение мышечного тонуса по типу гипо-, гипер-, дистонии (96,7%), нарушение рефлекторной и спонтанной двигательной активности, краниальной иннервации.

К концу раннего восстановительного периода (3-й месяц жизни) превалировал синдром двигательных расстройств

(55%). По данным НСГ, при нем с одинаковой частотой выявлялись тромбы, кисты сосудистого сплетения и вентрикуломегалия. Нормализация клинических проявлений к этому возрасту выявлена у 12% детей. К 6 месяцам жизни клиническая картина нормализовалась у 36% больных, показатели НСГ — у 53%. В этом возрасте в клинической картине заболевания доминировали синдром двигательных расстройств (36%) и синдром задержки психомоторного развития (35%). К концу первого года жизни благоприятный исход заболевания с нормализацией неврологической симптоматики наблюдался у 61% обследованных, а изменения при НСГ отсутствовали у 69% детей.

В развитии перинатальных гипоксических повреждений мозга в настоящее время немаловажное значение отводится избыточному накоплению внутриклеточного кальция, уровень которого контролируется ферментами трансмембранного транспорта ( $Mg^{2+}$ -,  $Na^+$ - $K^+$ -,  $Ca^{2+}$ -АТФазы). У новорожденных, перенесших ВЖК, в остром периоде патологии установлено снижение активности всех анализируемых ферментов по сравнению с контролем (здоровые дети). К концу неонатального периода данная тенденция сохранялась, что свидетельствовало о более глубоких нарушениях структурно-функциональной организации клеточных мембран. Угнетению активности  $Ca^{2+}$ -АТФазы соответствовало повышение уровня внутриклеточного кальция на всех этапах патологического процесса. В динамике заболевания у детей с клиническими проявлениями внутричерепных кровоизлияний активность ферментов трансмембранного транспорта сохраняла тенденцию к снижению при более высоком содержании

Таблица 1

Частота клинических синдромов острого периода гипоксических внутрижелудочных кровоизлияний у доношенных новорожденных в зависимости от тяжести патологии

Клинические синдромы	Внутрижелудочковые кровоизлияния (абс. отн.), степень				
	I	II	III	IV	всего
Угнетения ЦНС		5 (0,23)	8 (0,33)	1 (0,14)	14 (0,25)
Гипертензионный		5 (0,23)	5 (0,21)	3 (0,43)	13 (0,24)
СДР		4 (0,18)	6 (0,25)	2 (0,29)	12 (0,22)
ПНРВ	1 (0,5)	4 (0,18)	1 (0,04)		6 (0,11)
ВВД	1 (0,5)	3 (0,14)	1 (0,04)		5 (0,09)
Судорожный		1 (0,05)	3 (0,13)	1 (0,14)	5 (0,09)
Итого	2 (1,0)	22 (1,0)	24 (1,0)	7 (1,0)	55 (1,0)

Примечание. СДР — синдром двигательных расстройств, ПНРВ — синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, ВВД — синдром вегетативно-висцеральных дисфункций.

Таблица 2

**Активность ферментов трансмембранного транспорта и содержание интрацеллюлярного кальция в тромбоцитах у детей с гипоксическими внутричерепными кровоизлияниями в динамике заболевания в зависимости от клинических проявлений патологии (M±m)**

Группы обследованных	Показатели, мкмоль/мг белка			
	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФаза	Mg <sup>2+</sup> -АТФаза	Ca <sup>2+</sup> -АТФаза	Ca <sup>2+</sup> - интрацеллюлярный
острый период				
7—10-й день жизни с неврологической симптоматикой	0,22±0,36*	0,42±0,06	0,64±0,08	0,05±0,004*
ранний восстановительный период				
1-й месяц жизни с неврологической симптоматикой	0,26±0,02*	0,39±0,09**	0,45±0,05*	0,05±0,006*
без таковой	0,42±0,073**	1,03±0,12*	1,01±0,13***	0,03±0,002**
3-й месяц жизни с неврологической симптоматикой	0,23±0,04*	0,32±0,09**	0,53±0,05**	0,04±0,003
без таковой	0,33±0,02**	0,97±0,10*	0,98±0,09*	0,03±0,003**
поздний восстановительный период				
6-й месяц жизни с неврологической симптоматикой	0,26±0,02*	0,38±0,02**	0,53±0,05**	0,05±0,003*
без таковой	0,35±0,04	0,82±0,09*	0,80±0,08*	0,03±0,001**
9—12-й месяц жизни с неврологической симптоматикой	0,23±0,04*	0,39±0,03**	0,48±0,08*	0,05±0,003*
без таковой	0,38±0,06**	0,98±0,09*	0,74±0,10**	0,03±0,006**
Здоровые дети (n=23)	0,34±0,03	0,49±0,08	0,74±0,04	0,03±0,003

\* Достоверность статистических различий между показателями в группах здоровых и больных (P<0,05), \*\* между показателями в группах больных с неврологической симптоматикой и без таковых (P<0,05).

внутриклеточного кальция в сравнении как с контролем, так и с показателями детей с регрессом ВЖК и нормализацией клинической картины (табл. 2).

Исходя из установленных в настоящей работе особенностей метаболизма кальция, нами изучена клинико-биохимическая эффективность блокатора кальциевых каналов нимотопа (нимодипин). Тормозя поступление кальция внутрь клеток через медленные каналы в начале фазы реполяризации мембраны, блокаторы кальциевых каналов восстанавливают клеточный метаболизм и препятствуют локальному воздействию спазмогенных агентов в зоне постишемической вазоконстрикции [9, 13]. Особенно отчетливо действие нимотопа проявляется в случае спазма сосудов головного мозга на фоне внутричерепных кровоизлияний [13]. Эффективность данного препарата анализировали у 17 детей с гипоксическими внутричерепными кровоизлияниями. Группу сравнения составили также 17 детей с аналогичными проявлениями патологии, леченных традиционно. Препарат назначали

с 5—7-го дня жизни в дозе 15 мг/сутки на 3 приема в течение 45 дней.

Согласно полученным данным, у детей, леченных нимотопом, неврологи-

Таблица 3

**Клиническая эффективность использования нимотопа у детей с внутрижелудочными гипоксическими кровоизлияниями**

Показатели к 3-му месяцу	Частота признаков на фоне терапии (абс./отн.)	
	группа контроля (n=17)	получавшие нимотоп (n=17)
Отклонения в неврологическом статусе	16 (0,94)	11 (0,65)
Динамика УЗИ мозга		
полная нормализация	4 (0,24)	8 (0,47)
единичные тромбы на сосудистом сплетении	3 (0,17)	4 (0,24)
мелкие кисты сосудистого сплетения	6 (0,35)	3 (0,17)
неструктурность сосудистого сплетения	3 (0,17)	1 (0,05)
деформация желудочков	4 (0,24)	1 (0,05)
вентрикуломегалия	8 (0,47)	6 (0,35)
Итого	17 (1,0)	17 (1,0)

Активность ферментов трансмембранного транспорта и уровень внутриклеточного кальция тромбоцитов при включении нимотопа в состав терапии внутрижелудочных кровоизлияний у новорожденных ( $M \pm m$ )

Показатели, мкмоль час/мг белка	Группы детей		
	здоровые (n=23)	контрольная (n=17)	получавшие нимотоп (n=17)
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФ-аза	0,340±0,031	0,259±0,021	0,347±0,030**
Mg <sup>2+</sup> - АТФ-аза	0,490±0,085	0,30±0,033*	0,590±0,050**
Ca <sup>2+</sup> -АТФ-аза	0,748±0,040	0,503±0,053*	1,19±0,19**,*
Интрацеллюлярный кальций	0,039±0,003	0,050±0,005	0,036±0,003**

\* Достоверность статистических различий показателей в группе здоровых и больных детей ( $P < 0,05$ ), \*\* достоверность статистических различий показателей у детей, получавших нимотоп, и в группе контроля ( $P < 0,05$ ).

ческая симптоматика к возрасту 3 месяцев купировалась значительно чаще, чем у детей, у которых была использована традиционная терапия (табл. 3). Полная нормализация ультразвуковой картины с отсутствием следов ВЖК к этому возрасту была выявлена у 47% детей (в группе контроля — у 24%). По данным катамнестических исследований, регресс неврологической симптоматики ко второму полугодю жизни у детей, получавших нимотоп, отмечался в 2 раза чаще, чем в группе контроля. Благоприятное клиническое действие препарата подтверждено его нормализующим влиянием на структурно-функциональное состояние мембран тромбоцитов. Терапия с его применением способствовала повышению активности ферментов трансмембранного транспорта, в частности Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, что закономерно приводило к снижению уровня внутриклеточного кальция в конце курса лечения (табл. 4).

Таким образом, патогенетическая роль ферментов трансмембранного транспорта и внутриклеточного кальция как в остром, так и в восстановительном периоде гипоксических внутричерепных кровоизлияний у детей отчетливо взаимосвязана с тяжестью клинических проявлений патологии. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности пролонгированного применения в составе терапии антагонистов кальция, поскольку избыточное его накопление в клетке создает предпосылки для развития целого каскада патобиохимических реакций и, как следствие, некробиотических изменений клетки [2, 6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Казеннов А.М., Маслов М.Н., Шалободов А.Д. // Биохимия. — 1984. — Вып.7. — С. 5—24.
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Руководство. — М., 1997.

3. Кузнецова А.В., Бикчентаева Ф.А., Юсупова Г.З. // Сборник научных трудов. — Уфа, 1996. — С. 62—63.

4. Нейзко Л.Ю., Журба Л.Т., Тимошина О.В. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 8. — С. 10—13.

5. Никулин Л.Я., Бурундукова А.Е., Литвинова Г.В. и др. // Вопр. охр. мат. — 1991. — № 1. — С. 11—14.

6. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996.

7. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. / Руководство для врачей. — СПб, 2000.

8. Петрухин А.С. Материалы II съезда РСПМ “Перинатальная неврология”. — М., 1997. — С. 37—38.

9. Пряникова Н.А., Духанин А.С., Стаховская Л.В. и др. // Бюлл. exper. биол. — 1996. — № 3. — С. 317—320.

10. Сластенко О.А., Коган Б.М., Асанова А.М. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1998. — № 7. — С. 43—44.

11. Amcheslavski V.G., Sirovskiy E.B et al. Intracranial Pressure 1X Ed. by H. Nagai, K. Kamiya, and S. Ishii, 1994 — P. 600-601.

12. Grant E.G. Neurosonography of the preterm neonate // N.Y. Springer-Verlag. — 1986. — P. 116.

13. Ishibashi H., Rhee J.S., Akaike N. // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8. — N 4. — P. 853—857.

14. Reinila M., Mac-Donald E., Salem N. // Anal. Biochem. — 1982. — Vol. 124. — №1. — P. 19—26.

15. Volpe J.J. Neurology of the Newborn.— Philadelphia, 1995.

Поступила 10.05.01.

EFFICIENCY OF USING CALCIUM ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF HYPOXIC INTRACRANIAL HEMORRHAGES IN NEWBORNS

E.V. Levitina, G.A. Ivanichev

S u m m a r y

The prospective observation and clinico-biochemical examination of 55 infants with intracranial hemorrhages from the neonatal period till one year old are carried out. The interrelation of disturbances of enzyme activity of electrolyte transmembrane transport and calcium level in thrombocytes with the character, gravity degree, clinical syndromes and course of the pathological process is revealed. The decrease of Ca<sup>2+</sup>-AT phase activity and the increase of intracellular calcium level in patients with the chronic and combined character of hypoxia are noted. The clinical and biochemical efficiency of calcium antagonists (nimodipine) in children with perinatal intracranial hemorrhages is determined.