

отмечалось сочетание у одного и того же больного парестезий и нарушения чувствительности, однако у 32 больных ОА первый признак определялся без второго, и наоборот, у 24 больных чувствительные нарушения не сопровождалась парестезиями. По нашему мнению, в основе этих клинических проявлений ОА лежит микро- и/или макроангиопатия, имеющая при этом заболевание многофакторный характер, — артериальная ишемия, микроциркуляторные нарушения, затруднение венозного оттока и др. [1, 6, 9, 10]. Варикозная болезнь сосудов ног нами выявлена у 56 (24,8%) больных ОА, в основном у женщин. У 38 из них первые признаки варикоза появились в молодом возрасте, часто после первых или вторых родов, когда еще отсутствовали какие-либо изменения в суставах. В последующем в течение нескольких лет к ним присоединялись клинические проявления ОА. У остальных 18 больных с варикозом изменения в сосудах ног возникли уже на фоне имевшегося суставного синдрома заболевания.

У 7,9% больных ОА с узелковой формой, чаще молодого или среднего возраста, без наличия в анамнезе и в момент исследования болей в суставах наблюдались клинические проявления парестезий и/или нарушения чувствительности. Возможно, данные проявления были ранними признаками развития ОА. Это доказывало изучение катамнеза больных ОА, среди которых около 10% отмечали, что первые проявления болезни у них начались с ощущений парестезий.

Таким образом, клиника ОА отличается большим разнообразием и не ограничивается лишь изменениями в суставах. Суставные, мышечные, сосудистые, вертебральные и экстраверте-

бральные проявления заболевания проецировались на одну плоскость, что показывает их взаимообусловленность и диктует необходимость комплексного их изучения, обязательного и для проведения адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскарлов А. Ф. // Ревматология. — 1985. — № 1. — С. 27—29.
2. Астапенко М. Г., Пыхлак Э. Г. Болезни суставов. — М., 1966.
3. Астапенко М. Г., Балтова К. В. // Ревматология. — 1984. — № 2. — С. 61—64.
4. Бржезовский М. М., Орлов-Морозов А. В., Агабабова Э. Р., Подчадимова В. В. // Ревматология. — 1983. — № 3. — С. 6—10.
5. Дормидонтов Е. Н., Крылов Ю. А. Эпидемиология ревматических заболеваний. — Иркутск, 1977.
6. Коршунов Н. И., Позин А. А., Жегин В. А. // Ревматология. — 1992. — № 1. — С. 22—24.
7. Попелянский Я. Ю., Заславский Е. С., Веселовский В. П. // Вопр. ревматол. — 1976. — № 3. — С. 38—43.
8. Салихов И. Г., Хабиров Р. А., Попелянский Я. Ю. // Ревматология. — 1987. — № 1. — С. 43—46.
9. Хабиров Р. А., Мусин Р. М., Галимов Р. М. III Международный конгресс вертеброневрологов. — Казань, 1993.
10. Ficot P., Arlet L. // Rev. Rheum. — 1977. — Vol. 25. — P. 627—631.
11. Lawrence J. S., Bremner J. M., Bier F. // Ann. Rheumat Dis. — 1966. — Vol. 25. — P. 1—24.

Поступила 31.05.94.

TO THE CLINICAL PICTURE OF OSTEOARTHRISIS

I. G. Salikhov, R. A. Khabirov

Summary

The basic clinical manifestations of osteoarthrosis not limited by the changes in joints are described. The correlation between various manifestations of the disease is shown. The necessity of their combined study to perform the adequate treatment and rehabilitation measures is emphasized.

УДК 616.12—002.77.001.6—08

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА

Д. А. Валимухаметова, Э. Б. Нурмухаметова

Кафедра внутренних болезней № 3 и клинической фармакологии
(зав.— проф. Д. А. Валимухаметова) Казанского государственного медицинского университета

Создание экспериментальной патологической модели является важным этапом при анализе эффективности нового лекарственного средства.

В работе с больными людьми возникают трудности при формировании групп сравнения, поскольку приходится учитывать большое количество

Динамика гематологических и иммунологических показателей крови у морских свинок при моделировании иммунного поражения сердца

Таблица 1

Показатели	Интактные животные	Исходные значения	8-й день	15-й день	22-й день
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$7,20 \pm 1,25$	$10,30 \pm 1,96$	$14,60 \pm 2,08^*$	$18,30 \pm 1,58^*$	$19,40 \pm 2,14^*$
СОЭ, мм/ч	$3,00 \pm 0,98$	$5,00 \pm 1,62$	$19,70 \pm 1,43^*$	$35,40 \pm 2,18^*$	$42,60 \pm 2,40^*$
Е-РОЛ, $\cdot 10^9/\text{л}$	$2,20 \pm 0,01$	$2,40 \pm 0,01$	$2,60 \pm 0,01^*$	$1,70 \pm 0,02^*$	$1,10 \pm 0,01^*$
ИС РБТЛ	$68,00 \pm 4,25$	$70,00 \pm 5,80$	$39,00 \pm 4,92^*$	$24,00 \pm 4,20^*$	$19,30 \pm 3,81^*$

Примечание. ИС (индекс стимуляции) РБТЛ=РБТЛ стим./РБТЛ спонт.

* достоверное отличие от показателей интактных животных ($P < 0,05$).

различных критериев: возраст, активность воспалительного процесса, вид клапанного порока сердца, степень недостаточности кровообращения, вовлечения в процесс внутренних органов и компенсации их функции, а также сопутствующие заболевания. Кроме того, большинство больных ревматизмом постоянно принимают лекарственные препараты, способные оказывать влияние на иммунную систему: противомикробные, нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, 4-аминохинолины, сердечные гликозиды, антиаритмические и мочегонные средства. Таким образом, клиническое исследование эффективности нового лекарственного средства становится задачей со многими неизвестными.

Создание экспериментальной модели иммунного поражения сердца на животных одного вида, пола и возраста может помочь преодолеть эти трудности.

Для исследования эффективности двух соединений пиримидинового ряда — метилурацила и нового отечественного препарата ксимедона, обладающих свойствами регенераторов с иммуномодулирующей активностью [1, 2], на морских свинках была создана модель поражения сердца, на наш взгляд, аналогичная ревмокардиту у людей.

Исследования проводились на 40 самцах массой от 300 до 400 г в возрасте от 4 до 4,5 месяцев. Контрольные исследования были выполнены на 10 интактных животных. Поражение сердца вызывали по модифицированной схеме, сочетающей в себе элементы моделей С. И. Писарева и Кавелти [3].

Животное под эфирным наркозом фиксировали на операционном столике, оттягивали и фиксировали нижнюю челюсть. В область глотки под слизистую оболочку вводили тонкой иглой 0,1 мл 2% раствора формалина, в результате этого происходило длительное раздражение глоточных рецепторов. Затем проводили сенсibilизацию комплексным ал-

лергеном, состоящим из 25% взвеси гомогената сердца мыши и стрептококкового аллергена (производства Казанского НИИЭМ), разведенного в соотношении 1:5 в дозах 0,3 мл/кг массы животного. Аллерген вводили внутривентриально один раз в неделю в течение 3 недель.

В ходе эксперимента определяли СОЭ, количество лейкоцитов, Т-лимфоцитов в тесте Е-розеткообразования с эритроцитами кролика (Е-РОЛ), бластообразующую способность Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА (РБТЛ с ФГА) [4]. Через 2 недели после последней сенсibilизации 10 животных были умерщвлены. Кусочки тканей фиксировали в нейтральном формалине по Лилли в жидкости Карнуа и после дегидратации в восходящих концентрациях спирта заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пириномом по Браше.

Результаты исследования показателей крови в динамике представлены в табл. 1. Раздражение глоточных рецепторов не оказало существенного влияния на лабораторные показатели. В результате сенсibilизации комплексным аллергеном наблюдалось увеличение количества лейкоцитов и СОЭ. Количество Е-РОЛ после первой сенсibilизации несколько возросло, однако с каждой последующей сенсibilизацией наблюдалось стабильное снижение этого показателя, сопровождавшееся угнетением бластообразующей способности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА.

Микроскопическая картина была одинаковой у всех животных. В препаратах сердца обнаружен панкардит с экссудативным и продуктивным компонентами воспалительной реакции. Резкие изменения отмечались в кровеносном русле: отеком сосудистых стенок, периваскулярный отек, полнокровие, стаз, местами тромбозы сосудов. Наблюдался выраженный отек стромы с декомплексацией кардиомиоцитов и образованием межклеточных инфилтратов, состоящих из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, бластов и единичных лейкоцитов. Параллельно с этим вокруг сосудов формировались гранулемы из лимфоидных клеток, тучных клеток и фибробластов (рис. 1). Кардиомиоциты были подвержены изменениям от зернистой дистрофии до очагового некроза с глыбчатым распадом (рис. 2).

Таким образом, в результате длительного раздражения глоточных рецепторов и последующей сенсibilизации комплексным аллергеном у морских свинок было получено экспериментальное поражение сердца, похожее на ревмокардит у людей, сопровождавшееся из-

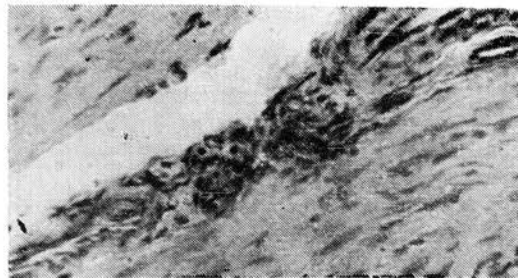


Рис. 1. Выраженная гранулематозная реакция вокруг сосуда. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 800$.

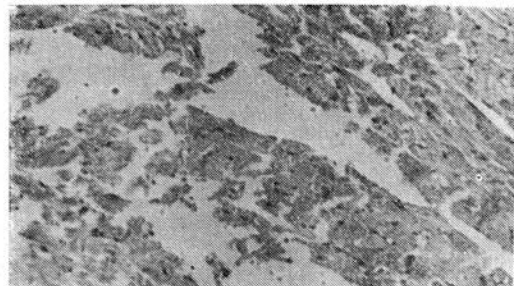


Рис. 2. Некроз миокарда с глыбчатым распадом. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 800$.

менением картины крови и угнетением Т-системы иммунитета.

Полученная модель поражения сердца использована для исследования эффективности препаратов пиримидинового ряда: метилурацила и ксимедона. Животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой. Ежедневно в течение 3 недель 1-я группа получала раствор ксимедона в дозе 30 мг/кг массы, 2-я — раствор метилурацила в дозе 100 мг/кг массы, 3-я — 0,9% раствор хлорида натрия. Растворы вводили внутривенно в объеме 1,0 мл. В последний день введения препаратов у животных вызвали обострение воспалительного процесса путем введения комплексного аллергена. В динамике проводили клинические и иммунологические ис-

следования крови. Через 2 недели после провокации обострения воспалительного процесса животные были умерщвлены.

Исходные значения гематологических и иммунологических показателей крови были практически одинаковы у животных всех групп. В 1-й группе при лечении ксимедоном наблюдалось снижение количества лейкоцитов до уровня интактных животных и более чем двукратное снижение СОЭ, в то время как во 2 и 3-й группах динамика этих показателей была незначительной (табл. 2). После обострения воспалительного процесса, вызванного введением комплексного аллергена, у животных 1-й группы отмечалось увеличение количества лейкоцитов и СОЭ в значительно меньшей степени, чем во 2 и 3-й группах. Применение препаратов пиримидинового ряда привело к увеличению количества Т-лимфоцитов и усилению ответа лимфоцитов в РБТЛ при стимуляции ФГА. Эти изменения были более выражены при лечении животных ксимедоном (отличие показателей 2 и 3-й групп от показателей 1-й группы достоверно; $P < 0,05$). Провокационное введение комплексного аллергена вызвало меньшее угнетение иммунологических показателей у животных 1-й группы (табл. 3).

Микроскопическая картина по группам существенно различалась. Наиболее выраженные изменения наблюдались у животных 3-й группы, не получавших лечения. У них сохранялась картина панкардита с экссудативным и продуктивным компонентами воспалительной реакции, аналогичная описанной ранее при характеристике микроскопической картины экспериментального иммунного поражения сердца. В миокарде животных 2-й группы сохранялись выраженные микроциркуляторные расстройства. Изменения в кардиомиоцитах носили характер зернистой дистрофии, очаги некрозов отсутствовали. Имелись выраженный отек стромы с разволокнением мышечных волокон и слабовыраженное межочечное воспаление с формированием инфильтратов. Вокруг сосудов наблюдались лимфоцитозитарные гранулемы (рис. 3). В препаратах животных 1-й группы, получавших ксимедон, были небольшой отек стромы, микроциркуляторные

Таблица 2

Влияние ксимедона и метилурацила на динамику лейкоцитов и СОЭ у морских свинок

Показатели	1-я группа	2-я	3-я	Интактные животные
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$				
исходн.	$16,40 \pm 1,80^*$	$16,00 \pm 1,89^*$	$15,90 \pm 2,18^*$	$7,20 \pm 1,25$
8-й день	$14,50 \pm 1,20^*$	$15,00 \pm 2,12^{**}$	$15,30 \pm 2,05^*$	
15-й	$8,40 \pm 2,24$	$13,85 \pm 1,90^*$	$19,90 \pm 1,22^*$	
22-й	$8,20 \pm 2,18$	$10,80 \pm 2,04$	$12,50 \pm 2,30$	
29-й	$13,30 \pm 1,93^*$	$19,80 \pm 1,87^{***}$	$21,00 \pm 1,90^{***}$	
36-й	$12,40 \pm 1,86$	$17,50 \pm 1,54^*$	$18,80 \pm 1,62^{***}$	
СОЭ, мм/ч				
исходн.	$31,80 \pm 2,14^*$	$29,80 \pm 2,81^*$	$32,20 \pm 1,96^*$	$3,00 \pm 0,98$
8-й день	$25,70 \pm 2,44^*$	$28,50 \pm 1,90^*$	$30,60 \pm 2,80^*$	
15-й	$18,30 \pm 2,61^*$	$26,30 \pm 1,87^{***}$	$28,70 \pm 2,05^{***}$	
22-й	$12,60 \pm 1,58^*$	$24,80 \pm 2,17^{***}$	$26,40 \pm 1,54^{***}$	
29-й	$28,90 \pm 1,78^*$	$42,50 \pm 2,60^{***}$	$45,30 \pm 2,37^{***}$	
36-й	$20,80 \pm 2,05^*$	$36,20 \pm 2,18^{***}$	$38,70 \pm 2,42^{***}$	

* различие достоверно при сравнении с данными интактных животных ($P < 0,05$), ** отличие достоверно при сравнении с данными 1-й группы ($P < 0,05$).

Влияние ксимедона и метилурацила на динамику иммунологических показателей крови у морских свинок

Показатели	1-я группа	2-я	3-я	Интактные животные
Е-РОЛ, $\cdot 10^9$ /л				
исходн.	1,30 \pm 0,02*	1,21 \pm 0,03*	1,26 \pm 0,01*	2,20 \pm 0,02
8-й день	1,41 \pm 0,02*	1,30 \pm 0,01*	1,28 \pm 0,01***	
15-й	1,72 \pm 0,02*	1,46 \pm 0,01***	1,32 \pm 0,01***	
22-й	1,98 \pm 0,01*	1,53 \pm 0,01***	1,39 \pm 0,02***	
29-й	1,52 \pm 0,02*	1,22 \pm 0,02***	0,90 \pm 0,02***	
36-й	1,60 \pm 0,02*	1,29 \pm 0,02***	0,98 \pm 0,02***	
ИС РБТЛ				
исходн.	21,00 \pm 3,12*	16,00 \pm 2,00***	18,20 \pm 1,87*	68,00 \pm 4,25
8-й день	34,30 \pm 2,80*	23,10 \pm 2,10***	21,80 \pm 2,04***	
15-й	41,10 \pm 2,78*	27,80 \pm 3,05***	19,70 \pm 1,95***	
22-й	46,30 \pm 3,00*	31,30 \pm 2,64***	17,80 \pm 1,90***	
29-й	43,60 \pm 2,57*	22,50 \pm 1,90***	14,20 \pm 1,76***	
36-й	48,30 \pm 2,83*	29,80 \pm 1,82***	15,80 \pm 1,93***	

Примечание. То же, что в табл. 1, 2.

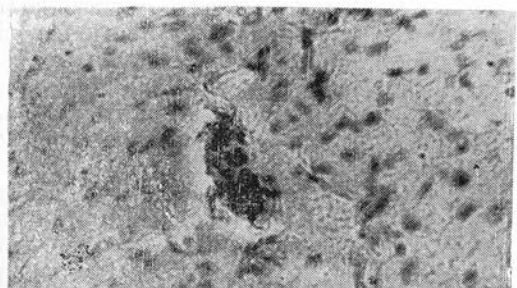


Рис. 3. Небольшая гранулема и признаки рубцевания (метилурацил). Окраска гематоксилин-эозином; $\times 800$.

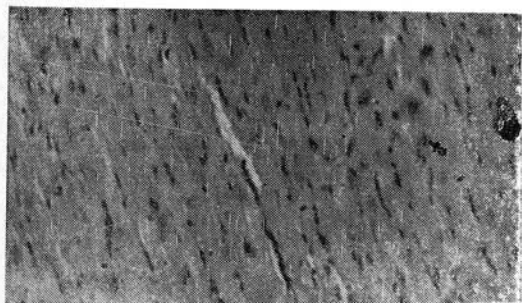


Рис. 4. Слабовыраженный отек стромы, умеренная зернистая дистрофия кардиомиоцитов (ксимедон). Окраска гематоксилин-эозином; $\times 800$.

расстройства в виде полнокровия сосудов, зернистая дистрофия кардиомиоцитов. Клеточная воспалительная реакция отсутствовала (рис. 4).

Таким образом, препараты пиримидинового ряда метилурацил и, особенно, новый отечественный препарат ксимедон, обладающие свой-

ствами регенераторов с иммуномодулирующей активностью, оказывают благоприятное влияние на течение иммунного поражения сердца в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измайлов Г. С., Абдулхаков Р. А., Мавзютов Л. Х. Ксимедон.— Научный сборник материалов экспериментальных и клинических испытаний.— Казань, 1986.
2. Лазарева Д. Н., Алексин Е. Е. Стимуляторы иммунитета.— М., 1985.
3. Моделирование заболеваний/Под. ред. проф. С. В. Андреева.— М., 1973.
4. Хоробрых В. В., Пронин А. В., Куркин А. Ф., Санин А. В.//Иммунология.— 1982.— № 3.— С. 76—79.

Поступила 17.02.94.

USE OF DRUGS OF PYRIMIDINE SERIES FOR THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL IMMUNE HEART LESION

D. A. Valimukhametova, E. B. Nurmukhametova

Summary

By means of immunization by the mouse heart homogenate and streptococcal allergen on guinea-pigs the model of the pathologic process is reproduced where the changes of hematologic and immunologic blood indices, the clinical picture of the heart lesion are similar to the changes observed in patients with rheumatism. The use of drugs of pyrimidine series such as methyluracil and xymedone benefits the positive dynamics of blood indices and the decrease of the manifestation of pathologic changes in the heart. Xymedone is superior to methyluracil in efficacy allowed to of patients with rheumatism.