

КАЗАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

ТОМ  
LXXX

5

---

1999

Казанский мед. ж., 1999, 80, 5, 321—400.

Available  
on the WEB

[http://www.kcn.ru/tat\\_en/science/kazmed](http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed)

**Редакционная коллегия:**

Д.М. Зубаиров (главный редактор),  
Д. К. Баширова, В.Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), Х. З. Гафаров,  
М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), К.Ш. Зыятдинов, И.А. Латфуллин,  
Р.И. Литвинов (отв. секретарь), В.Н. Медведев И.З. Мухутдинов, И. Г. Низамов,  
О. И. Пикуза, И. А. Салихов, Э.Н. Ситдыков, И.Ф. Фаткуллин

**Редакционный совет:**

Н.Х. Амиров (Казань), В.Ю. Альбицкий (Казань), Э.И. Аухадеев (Казань),  
А.А. Визель (Казань), Р.М. Газизов (Казань), А.Н. Галиуллин (Казань),  
В.И. Галочкин (Казань), А.А. Гильманов (Казань), В.Е. Григорьев (Казань),  
Д.Ш. Еналеева (Казань), В.Ф. Жаворонков (Казань), Ш.З. Загидуллин (Уфа),  
Л.Е. Зиганшина (Казань), И.А. Ибатуллин (Казань), Г.А. Иваничев (Казань),  
М.Ф. Исмагилов (Казань), И.И. Камалов (Казань), А.М. Карпов (Казань),  
Б.А. Королев (Нижний Новгород), А.Ф. Краснов (Самара), В.А. Кузнецов (Казань),  
Л.А. Лещинский (Ижевск), М.З. Миргазизов (Казань), М.К. Михайлов (Казань),  
А.П. Нестеров (Москва), Г.Г. Нуреев (Казань), О.К. Поздеев (Казань),  
В.П. Рассанов (Йошкар-Ола), И.М. Рахматуллин (Казань), М.Р. Рокицкий (Казань),  
И.Г. Салихов (Казань), Е.П. Сведенцов (Киров), Р.М. Тазиев (Казань),  
В. В. Талантов (Казань), Р.Г. Фатихов (Казань), Р.Р. Хабибуллаев (Наб. Челны),  
Р.У. Хабриев (Москва), Р.Ш. Хасанов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва).

---

Издается с 1901 года

Выходит 6 раз в год

---

Подписка принимается во все

Адрес редакции "Казанского  
г. Казань, ул. Декабри

Корреспонденцию на  
420066, г. Ка

Адрес "Казанского мед  
<http://www.kcn.ru/ta>  
Электронная почта:

Литературный редакто  
Компьютерная верстка

---

Журнал зарегистрирован в Госкомите  
Подписано в печать 14.10.99 г. Форм  
Гарнитура таймс. Объем 5 п.л. Уч  
420066, Казань, Декабристов, 2, типог



**Алексей Васильевич Кибяков**

**1899 — 1985**



НАУЧНАЯ

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ  
ОКТАБРЬ  
1999

5

ТОМ  
LXXX

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,  
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И  
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 061.75

## ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ АМН СССР, ПРОФЕССОР АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ КИБЯКОВ

*(к 100-летию со дня рождения)*

27 сентября 1999 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося представителя казанской физиологической школы члена-корреспондента РАМН, профессора, доктора медицинских наук Алексея Васильевича Кибякова.

С конца XIX века началось формирование казанской физиологической школы, для которой были характерны оригинальная научная тематика, преемственность научных традиций, когда ученики и последователи способны далее развивать научные идеи школы с учетом новых методических подходов и теоретического осмысления полученных научных фактов. Создателями этой школы являлись ученые с мировыми именами — Е.В. Овсянников, И.О. Ковалевский, Н.А. Миславский, А.Ф. Самойлов. Одним из наиболее ярких ее представителей был А.В. Кибяков.

Родился А. В. Кибяков в селе Шеморбаш Мамадышского уезда Казанской губернии в семье священника-кряшена (ученика и пропагандиста просветительских идей В.Г. Тимофеева) Василия Семеновича Кибякова. Завершив курс обучения в центральной кряшенской учительской школе и окончив экстерном 2-ю казанскую гимназию (1918), юно-

ша поступил в Казанский университет на медицинский факультет (1922). Еще будучи студентом, Алексей Васильевич занимался научными исследованиями на кафедре физиологии медицинского факультета, опубликовал 4 научные статьи и после окончания университета (1927) был оставлен в аспирантуре на этой же кафедре. Его научным руководителем стал проф. Н.А. Миславский, который вскоре скончался, и заведование кафедрой перешло к проф. А.Ф. Самойлову. С именем этого ученого связано одно из крупнейших научных обобщений в физиологической науке — создание теории химической передачи возбуждения с одной возбудимой клетки на другую. К данному заключению А.Ф. Самойлов пришел на основании изучения механизма передачи возбуждения в периферическом (нервно-мышечном) синапсе.

В воспоминаниях об этом периоде своей научной деятельности А.В. Кибяков писал: "...для меня стало ясным, что направление моих исследований будет теперь определяться идеей гуморальной переносимости нервного влияния". После окончания аспирантуры в 1930 г. он продолжал работать на кафедре физиологии теперь уже Казанского медицин-



Участники XV международного конгресса физиологов в Ленинграде (1935 г.).

**Сидят слева направо:** С.И. Гальперин, В. Фельдберг, В.Б. Кэннон, О. Леви, З.М. Бак, К.Б. Быков.  
**Стоят слева направо:** М.Я. Михельсон, Я.А. Эпштейн, Г.Е. Владимиров, Л.А. Андреев, А.В. Кибяков, Ж.Х. Гэддам, Р. Школьникова, А.В. Соловьев, Р.П. Ольнянская, А.В. Риккель, М.Е. Васильев, Е.Е. Гольберг.

ского института (медицинский факультет университета в том году был преобразован в медицинский институт). Под влиянием идей А.Ф. Самойлова молодой ученый решил изучить роль химических посредников в передаче возбуждения в центральном синапсе на примере межнейрональной связи в симпатическом ганглии кошки. Впервые в мире экспериментально ему удалось доказать участие химического посредника в передаче возбуждения с одной нервной клетки на другую. Результаты этих исследований, получивших широкую известность и признание, были опубликованы в "Казанском медицинском журнале" (№ 5—6, 1933 г., с. 457—467). В статье "О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой" результаты исследований были представлены А.В. Кибяковым в виде следующих выводов:

1. В симпатической системе переход возбуждения с одного нейрона на другой совершается при участии химических агентов.

2. Участие химического фактора обязательно при переходе возбуждения с одной клетки на другую и в других частях нервной системы.

3. Нам кажется, что функциональные свойства синапса центральной нервной системы находят себе наиболее полное объяснение при представлении о гуморальной передаче возбуждения с одного нейрона на другой".

В 1935 г. автор доложил о результатах этих исследований на XV Международном конгрессе физиологов в Ленинграде. Значение этого открытия специально отметил в своем программном выступлении на конгрессе В. Кеннон (США), который перед этим приехал в Казань, чтобы познакомиться с экспериментами талантливого исследователя. Первоначально А.В. Кибяков предположил, что роль химического посредника в межнейрональных синапсах симпатического ганглия играет какое-то адреналиноподобное вещество. Однако позднее другими авторами было установлено, что медиатором в межнейрональных синапсах основных ганглиозных клеток является ацетилхолин. Это противоречие получило объяснение после того, когда в симпатическом ганглии были обнаружены особые адренергические нейроны, медиатор которых (дофамин) обладает тормозным эффектом и, регулируя сте-

пень возбуждения основных холинергических ганглиозных клеток, определяет уровень их активности.

После смерти А.Ф. Самойлова и отъезда из г. Казани Д.С. Воронцова, временно заведовавшего кафедрой физиологии Казанского медицинского института, в 1935 г. А.В. Кибякова избрали заведующим кафедрой нормальной физиологии. Эту должность он занимал до 1956 г. Одновременно с избранием на эту должность ему было присвоено ученое звание профессора, хотя докторскую диссертацию он защитил несколько позднее — в 1939 г. Став руководителем кафедры, А.В. Кибяков начал еще более интенсивно заниматься научными исследованиями, широко привлекая к ним своих сотрудников и студенческую молодежь. Годы Великой Отечественной войны несколько задержали развитие научных исследований — все силы были направлены на учебный процесс и подготовку врачебных кадров.

После победы в Великой Отечественной войне на кафедре нормальной физиологии Казанского медицинского института вновь широко развернулись научные исследования, предметом которых были участие медиаторов в деятельности синаптических структур, а также регуляция различных физиологических процессов в организме. Эти исследования привели А.В. Кибякова к мысли, что медиаторы являются не только передатчиками возбуждения в синапсах, но и трофическими агентами, участвующими в регуляции функционального состояния иннервируемого органа или самого синаптического аппарата за счет воздействия на метаболические процессы. Это представление было продолжением учения И.П. Павлова о трофической иннервации, работ Л.А. Орбели об адаптационно-трофическом влиянии симпатической нервной системы. Идея о трофической роли медиаторов определила направление всех последующих исследований А.В. Кибякова и его сотрудников. Под трофической функцией медиаторов ученый понимал их способность изменять функ-

циональную настройку органа, а отсюда и уровень его активности. В целом ряде экспериментальных исследований эта идея о дополнительной трофической функции медиаторов получила достаточно убедительное подтверждение.

Основной особенностью научных исследований А.В. Кибякова в этот период деятельности было широкое использование методов экспериментального нарушения синтеза соответствующих медиаторов и последующего изучения различных функций в условиях дефицита химического посредника. Для нарушения синтеза химических посредников (норадреналина или ацетилхолина) у подопытных животных применяли как фармакологические воздействия, так и соответствующие оперативные вмешательства с учетом важной роли для синтеза норадреналина гормональной функции мозгового слоя надпочечников, а для синтеза ацетилхолина — гормональной активности поджелудочной железы. Эти методические приемы были прогрессивными для своего времени и позволили установить целый ряд фактов, свидетельствующих о важной роли соответствующих медиаторов в модулировании активности иннервированного органа и возникновении существенных сдвигов этой активности при дефиците медиатора. Последнее можно было толковать как следствие нарушений в регуляции метаболических процессов за счет ослабления или выпадения трофической функции медиатора.

В опытах на адреналэктомированных животных А.В. Кибяковым и его сотрудниками было, в частности, установлено ослабление положительно-инотропного влияния симпатической иннервации на работу сердца как у холоднокровных, так и теплокровных животных при сохранении хронотропного эффекта, исчезновение гуморальной переносимости симпатического эффекта. Наблюдалось также ослабление сосудосуживающих воздействий симпатической иннервации на тоническую и спонтанную моторную деятельность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного

тракта и мочевого пузыря. Наиболее выраженные изменения при дефиците медиатора симпатической иннервации претерпевала деятельность тех симпатических нервных волокон, которые выполняют не пусковую, а в основном регулирующую функцию, то есть влияют на уровень функциональной активности объекта иннервации. Это дало основание считать, что дефицит медиатора ведет прежде всего к ослаблению его трофического воздействия. Результаты этого цикла исследований были обобщены А. В. Кибяковым в обзорной статье, опубликованной в журнале "Успехи современной биологии" (1949) и в монографии "О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы" (1950). За эти исследования ему была присуждена премия АН СССР им. И. П. Павлова (1949), а еще ранее ему было присвоено звание члена-корреспондента АМН СССР.

Другая серия исследований, проводимых под руководством Алексея Васильевича, была связана с исследованиями холинергических иннервационных аппаратов — парасимпатической иннервации органов, а также функций центральной нервной системы. При дефиците холинергического медиатора тоже наблюдались ослабление отрицательного инотропного влияния парасимпатических нервов на работу сердца без существенных изменений отрицательного хронотропного эффекта, ослабление автоматизма желудка, нарушение секреторной деятельности желудочных желез, существенные изменения в деятельности двигательного аппарата и центральной нервной системы. Резко изменялась активность периферического нервно-мышечного синапса, некоторые сдвиги можно было расценить как следствие ослабления регуляторной (трофической) функции ацетилхолина, в том числе и некоторые нарушения функциональной активности центральной нервной системы, включая кору больших полушарий головного мозга. Этот комплекс исследований был проанализирован А. В. Кибяковым в его монографии

"Химическая передача возбуждения" (М.—Л., "Наука", 1964).

Однако механизм реализации трофического влияния медиаторов был еще не совсем ясен. Только в дальнейшем в литературе появились данные о том, что многие физиологические агенты (гормоны, медиаторы) отнюдь не обязательно должны проникать внутрь клетки. Они могут воздействовать лишь на ее поверхность, поскольку клеточная мембрана богата рецепторами, способными взаимодействовать с медиаторами и вызывать ответные реакции в клетках за счет вторичных посредников. Последние служат внутриклеточными передатчиками, внутриклеточными регуляторами клеточных процессов. Эти представления открывают новый путь к пониманию механизма реализации влияния медиаторов и на метаболические процессы в клетке, то есть их трофического действия. В то время еще не знали, что трофическим влиянием могут обладать не только медиаторы, но и особые трофические факторы, переносимые к органу нервными проводниками, по особой системе аксоплазматического транспорта.

А. В. Кибяков был не только выдающимся ученым-физиологом, имя которого было хорошо известно как в нашей стране, так и за рубежом. Он был также прекрасным лектором и педагогом, отдавшим много сил подготовке врачебных кадров. Его лекции с большим интересом слушали как студенты медицинского института, так и молодые врачи. Он мог увлечь любую аудиторию, излагая даже самые сложные разделы физиологической науки образно, ярко и доходчиво. У него всегда было много замыслов, новых научных идей. Свою увлеченность он передавал и окружающим его людям, что создавало в кафедральном коллективе атмосферу высокой творческой, деловой активности.

Заведуя кафедрой нормальной физиологии Казанского медицинского института, Алексей Васильевич подготовил 14 докторов наук, более 40 кандидатов наук, широко привлекая к науч-

ной деятельности талантливую молодежь. Многие его ученики стали в дальнейшем докторами наук, профессорами, руководителями кафедр физиологии в Казани и других городах: это О.Д. Курмаев (педагогический институт, Казань), И.В. Сенкевич (сельскохозяйственный институт, Казань), И.Н. Волкова (медицинский институт, Казань), А.А. Узбеков (медицинский институт, Караганда), З.В. Уразаева (медицинский институт, Барнаул), Л.Н. Зефилов (КГУ, Казань), В.В. Михайлов (медицинский институт, Саратов), Х.С. Хамитов (медицинский институт, Казань), Р.С. Орлов (медицинский институт, Ленинград), Н.Г. Богданов (научно-исследовательский институт, Москва). В соответствии с традициями казанской физиологической школы на кафедре нормальной физиологии КГМИ под руководством А.В. Кибякова выполняли докторские диссертации и многие клиницисты — И.Ф. Харитонов (хирург), Д.Ф. Благовидов (хирург), Э.И. Эселевич (невропатолог), А.Х. Хамидуллина (педиатр), Л.С. Персианинов (акушер-гинеколог) и др. А.В. Кибякову принадлежит более 100 печатных научных работ.

В 1956 г. чл.-корр. РАМН, проф. А.В. Кибяков был избран заведующим кафедрой нормальной физиологии 1-го Ленинградского медицинского института. В этот период жизни он уделял особое внимание исследованиям природы автоматизма гладкомышечных структур и роли в этом процессе медиатора, выделяемого моторным нервом. В 1974 г. Алексей Васильевич ушел на заслуженный отдых. В Ленинграде он отметил свой 70-летний юбилей, а в 1984 г., когда ему было уже далеко за 80 лет, он вновь посетил Казань по приглашению корреспондентов, которые собирали материал для публикации книги о его творчестве.

30 мая 1985 г. на 86-м году жизни А.В. Кибяков скоропостижно скончался. Ушел из жизни талантливый ученый, выдающийся представитель казанской физиологической школы, однако научные идеи, сформулированные им, продолжают развиваться в трудах его многочисленных учеников и последователей.

Проф. И.Н. Волкова (Казань)

Поступила 27.08.99.

**“МИКРОЭЛЕКТРОДНЫЙ” ПЕРИОД РАЗВИТИЯ  
КАЗАНСКОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ**

*И.Н. Волкова, Е.М. Волков, Р.А. Гиниатуллин, А.Л. Зефирова, Г.И. Полетаев,  
Е.Е. Никольский, Х.С. Хамитов*

*Кафедра физиологии (зав. — проф. А.Л. Зефирова)  
Казанского государственного медицинского университета*

Работы А.В. Кибякова, посвященные физиологии медиаторов, и прежде всего его открытие участия химических веществ в передаче нервного импульса в симпатическом ганглии кошки, послужили одним из краеугольных камней в фундаменте современной нейрофизиологии. Исследования А.В. Кибякова на многие десятилетия определили научные интересы его непосредственных учеников и последователей.

Новые представления о природе синаптической передачи возбуждения требовали внедрения новых методов физиологического эксперимента. Таким поистине революционным методом стало микроэлектродное отведение электрических сигналов от нерва и мышцы. С введением в практику экспериментальной науки микроэлектродной техники стали возможными количественные исследования на клеточном и субклеточном уровнях. И потому стратегически важными для казанских нейрофизиологов стали работы Г.И. Полетаева, впервые в Казани на практике применившего микроэлектродную технологию при изучении роли гуморальных факторов в механизме передачи возбуждения с нерва на мышцу. С этого времени основным объектом для казанских нейрофизиологов становится нервно-мышечный синапс.

Г.И. Полетаевым было установлено, что физиологически активные соединения, облегчающие нервно-мышечную передачу, например катехоламины, имидазол, используют единый механизм регуляции. Воздействуя на пресинаптические окончания, они увеличивают амплитуду постсинаптического потенци-

ала, а именно потенциала концевой пластинки (ПКП) через рост числа квантов ацетилхолина (квантовый состав ПКП), выделяющихся из нервных окончаний в ответ на нервный импульс. В основе увеличения квантового состава ПКП лежит кальцийзависимый механизм возрастания вероятности освобождения каждого кванта ацетилхолина.

Важным открытием проф. Г.И. Полетаева было то, что ацетилхолин, кроме возбуждающего постсинаптического действия, обладает также пресинаптическим влиянием. В нервно-мышечном синапсе лягушки ацетилхолин и его аналоги уменьшали квантовый состав ПКП через снижение вероятности освобождения квантов медиатора. Таким образом, физиологически активные соединения, угнетающие нервно-мышечную передачу, также могут использовать пресинаптический путь регуляции синаптической передачи.

Проведенные исследования послужили основой для дальнейшего углубленного изучения механизмов работы нервно-мышечного синапса, который остается базисной моделью химического синапса. Под руководством Г.И. Полетаева сложились основные научные группы современной казанской физиологической школы (группы проф. Е.Е. Никольского, проф. А.Л. Зефирова, проф. Е.М. Волкова, проф. Р.А. Гиниатуллиной), которые далее развивали методы электрофизиологического эксперимента. В результате этих исследований удалось понять многие ключевые принципы функционирования синаптического аппарата, которые имеют значение, далеко выходящее за пределы частной физио-

логии нервно-мышечной системы. Установленные закономерности во многом применимы и к другим синапсам как на периферии, так и в ЦНС, что подтверждают аналогичные исследования синапсов ЦНС, широкое цитирование результатов этих работ при изучении других объектов, а также эффективные научные изыскания подготовленных нами молодых специалистов в ведущих нейрофизиологических лабораториях Франции, Германии, Италии, США, Чехии.

Мы хотим привести перечень лишь некоторых ключевых результатов научных исследований, проведенных в последний период развития казанской физиологической школы.

Группой проф. А.Л. Зефирова исследован механизм секреции химического посредника ацетилхолина из нервных окончаний. Впервые описаны ионные каналы той части нейрона, которая непосредственно отвечает за секрецию посредника. С помощью тонких методов подведения микроэлектродов к нейрону установлена роль этих ионных каналов, часть которых определяет уровень секреции, а другие — длительность процесса секреции ацетилхолина [3, 4]. Этим же коллективом с помощью уникального метода трехэлектродного отведения синаптических токов, разработанного нами, впервые получены прямые свидетельства того, что ацетилхолин выделяется из строго специализированных участков нейрона — “активных зон”, имеющих определенный набор мембранных и цитоплазматических белков-регуляторов [16].

Проф. Р.А. Гиниатуллин был инициатором внедрения в практику физиологического исследования метода оценки степени синхронности секреторного процесса. В последующем этот аспект деятельности синапса стал предметом более углубленного и комплексного исследования группами проф. А.Л. Зефирова и Е.Е. Никольского. В результате сочетания физиологического эксперимента и математического моделирования впервые описаны факторы, регу-

лирующие синхронность секреции сотен тысяч молекул ацетилхолина в ответ на одиночный нервный стимул. Установлено, что нарушение этой синхронности может резко снижать надежность синаптической передачи [9]. Выявление этого факта особенно важно для исследования ЦНС, где синхронность секреции значительно ниже [9].

Коллективом, руководимым проф. Е.Е. Никольским, установлено, что в основе известного угнетающего синаптическую передачу действия самого ацетилхолина и его ближайших аналогов, наряду с уменьшением количества освобождаемых порций медиатора, лежит и снижение этими агентами степени синхронности выделения квантов медиатора. Еще более интересным оказалось влияние на этот параметр адреналина и норадреналина. Впервые показано, что катехоламины способствуют облегчению нервно-мышечной передачи, причем в первую очередь через увеличение синхронности освобождения порций ацетилхолина из двигательных нервных окончаний. Этот механизм может играть принципиальную роль при утомлении нервно-мышечного препарата, при регенерации двигательных аксонов после повреждения, в синапсах животных, выходящих из состояния зимней спячки. Результаты исследований были высоко оценены мировой научной общественностью. В “Английском физиологическом журнале” они были приведены в редакторской колонке, посвященной анализу этой работы [6].

В содружестве с учеными из Пражского института нейрофизиологии проф. Е.Е. Никольским и соавт. выявлена и детально исследована неимпульсная форма выделения ацетилхолина из нейрона — “неквантовая секреция”. Функциональная роль этой секреции заключается в поддержании потенциала покоя клеток-мишеней в субсинаптической зоне. Существует специальная транспортная система, которая обеспечивает неквантовый выход цитоплазматического ацетилхолина из двигательного нервного окончания. Впервые показано, что при



Рис. 1. Проф. А.В. Кибяков среди сотрудников Казанского медицинского института (1984 г.). Слева направо: в первом ряду — Х.С. Хамитов, А.В. Кибяков, И.Н. Волкова, Г.И. Полстаев, Э.Г. Улумбеков; во втором ряду — Е.Е. Никольский, Р.А. Миндубаева, Э.А. Бухараева, Д.С. Валишина, Е.М. Волков, Д.А. Ахтямова; в третьем ряду — К.Ю. Сирматов, С.Р. Хайруллин, Р.З. Богданов, А.Л. Зефирков.

нарушении целостности двигательного нерва в первую очередь исчезает неквантовая секреция медиатора, а в процессе восстановления иннервации она появляется раньше, чем другая — квантовая форма освобождения ацетилхолина. Таким образом, неквантовая секреция медиатора может служить принципиально важным фактором в формировании синаптического контакта [13]. В последующем “неквантовая утечка” была установлена исследователями и для других химических синапсов.

Детально изучена функциональная организация постсинаптической мембраны, где расположены белковые молекулы, реагирующие на появление ацетилхолина открытием ионных каналов, что приводит к появлению электрического сигнала в мышце. Проф. Р.А. Гиниатуллин и проф. А.Л. Зефирковым описаны факторы, определяющие процесс генерации “физиологического” синаптического сигнала, основанного не на сниженном, как в других исследованиях, а на нормальном уровне секреции ацетилхолина. Выяснилось, что в этом случае имеется принципиальное отли-

чие процесса генерации синаптических сигналов, что особенно важно для понимания механизмов целенаправленного воздействия на функцию синапса [7].

Проф. Р.А. Гиниатуллиным установлено, что химический посредник ацетилхолин в случае продолжительного или часто повторяющегося действия способен не активировать, а, наоборот, вызывать торможение за счет десенситизации — феномена, ранее показанного только для фармакологических агентов. Это явление может лежать в основе саморегуляции функции синапса по принципу отрицательной обратной связи [8]. В содружестве с лабораторией нейрофизиологии из города Триест (Италия) на уникальном оборудовании, позволяющем одновременно регистрировать мембранные токи и внутриклеточные кальциевые сигналы от живой клетки, изучены тонкие механизмы десенситизации холинорецепторов и рецепторов АТФ [11]. В этой лаборатории прошли стажировку шесть молодых казанских физиологов. Ими же открыт новый синаптический феномен — постсинаптическая потенция, кото-

рый, в отличие от десенситизации, увеличивает чувствительность рецепторов к ацетилхолину в ходе ритмической его деятельности. Это может служить объяснением "вработывания" синапса в новый режим его активности и лежать в основе таких фундаментальных физиологических процессов, как память и обучение. Раскрыт механизм этого феномена [9]. Авторами предложена новая концепция двух противоположных по функции синаптических процессов — десенситизации и потенциации — как форм кратковременной пластичности синапса, которая нашла признание и цитируется в статьях других авторов и в обзорах по нейрофизиологии.

В течение последних лет авторами развивается начатое в работах Г.И. Полетаева направление по регуляции функции синапса гормонами, самими посредниками и другими химическими веществами. Наибольший вклад при этом внесен в понимание механизма саморегуляции синапса через пресинаптическое действие самого ацетилхолина. Наиболее активно и последовательно это направление развивалось проф. Е.Е. Никольским. Установлено, что на двигательных нервных окончаниях существуют специальные рецепторные структуры, при воздействии на которые сам медиатор, выделяющийся в синаптическую щель, может оказывать влияние, приводя к изменению уровня собственного освобождения. Выявлены молекулярные механизмы такого модулирующего действия, и показано, что они могут быть различными для разных видов животных [12, 14].

Группой проф. А.Л. Зефирова интенсивно анализируется действие других химических посредников на процессы секреции нейротрансмиттеров. Так, недавно ими обнаружен эффект газообразного посредника NO на квантовую секрецию ацетилхолина из двигательных нервных окончаний. Проф. Р.А. Гиниатуллин с учениками обнаружил на двигательных нервных окончаниях рецепторы для другого эндогенного модулятора — АТФ, которая может быть не

только внутриклеточным источником энергии, но и внеклеточным медиатором [10].

В работах А.В. Кибякова обсуждалась гипотеза о возможной не только медиаторной, но и "трофической" роли ацетилхолина по отношению к иннервируемому объекту. В рамках проблемы межклеточных отношений вопрос о трофической роли нервной системы по-прежнему находится в фокусе научного интереса. Однако благодаря достижениям молекулярной биологии произошло серьезное переосмысление самой природы трофического влияния нервной системы. Итогом этого стало появление термина "нейротрофический контроль", под которым следует понимать постоянное влияние на генетический аппарат клетки с целью экспрессии ряда ее фенотипических признаков, определяющих ее наивысшую готовность к выполнению специфической функции в составе ткани или целого органа [1, 2].

На основании исследований, проведенных на высших позвоночных животных, сформулирована концепция, согласно которой мотонейронам принадлежат две функции — управление двигательной активностью и окончательным уровнем специализации (дифференцировки) свойств возбудимой мышечной мембраны. В осуществлении нейротрофического контроля ведущее звено составляют трофические химические факторы, отличные от медиатора возбуждения, переносимые к мышце с быстрой фазой аксоплазматического транспорта [1].

Показано, что на роль факторов нейротрофического контроля в отношении хемочувствительной мембраны и ее пассивных электрических свойств может претендовать опиоидный пептид  $\beta$ -эндорфин либо другой нейрогенный пептид, обладающий опийной активностью и сходный по аминокислотному составу с его начальным фрагментом. Нейротрофическая регуляция, потенциал чувствительных натриевых ионных каналов мышечной мембраны имеют собственные отличные от предыдущих молеку-



Рис. 2. Проф. А.В. Кибяков на кафедре физиологии Казанского медицинского института среди молодых научных сотрудников (1984 г.).

Слева направо: в первом ряду — Е.Е. Никольский, А.В. Кибяков, Е.М. Волков, Р.А. Миндубаева; во втором ряду — Э.А. Бухараева, Д.А. Ахтямова, В.А. Воронин, Р.А. Гиниятуллин; в третьем ряду — А.А. Визель, А.Л. Зефилов.

лярные механизмы. Наличие нервной импульсации и секреции медиатора в квантовой или неквантовой формах, что присуще интактному нервно-мышечному синапсу, следует рассматривать как важные сопутствующие факторы, необходимые для полноценной реализации нейротрофического контроля. Отсюда нет смысла разделять и тем более противопоставлять обе функции мотонейронов — управление двигательной активностью мышечных волокон (импульсный механизм) и нейротрофический контроль (неимпульсный механизм). Оба эти процесса происходят одновременно и оказывают друг на друга взаимное влияние как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях [2, 15].

Внедренный проф. Е.М. Волковым метод блокады аксонного транспорта без нарушения проведения нервной импульсации [15] получил всеобщее признание и стал одним из основных подходов к изучению механизмов нейротрофического контроля иннервируемых объектов.

За каждым из указанных направлений стоит комплекс более частных и конкретных проблем. Следует отметить, что перечисленные направления посвящены разным аспектам функционирования химического синапса. Однако они являются взаимодополняющими, создающими в целом общую картину процессов, проистекающих при передаче информации с одной клетки на другую. Можно считать, что создана современная научная школа синаптологии, занимающая ведущее место в России и признанная в мире. Об этом свидетельствует и то, что по итогам конкурса, проведенного в 1997 г. Российской Академией наук, казанская научная школа физиологов, единственная среди российских медицинских вузов, получила почетное звание ведущей научной школы России.

Результаты исследования функции синапса имеют не только теоретическое значение для нервно-мышечной физиологии или нейрофизиологии в целом. На их базе разворачиваются прикладные

исследования по нейропатологии, прежде всего в клинике нервных болезней, по фармакологии, где на базе наших исследований ведутся разработки по целенаправленному воздействию на разные звенья синаптического аппарата, по анестезиологии, где эти данные используются в управлении состоянием скелетных мышц во время наркоза. Важное значение имеют исследования для внедрения в практику новых принципов терапии отравления ингибиторами фермента холинэстеразы (в том числе боевыми отравляющими веществами и инсектицидами), ядом змей, насекомых, токсинов бактериального происхождения (ботулизм, столбняк, коклюш, дифтерия).

Многие результаты, представленные в работе, были высоко оценены научной общественностью. В 1993 г. получены высшая награда АН Чехии — медаль им. основателя академии наук И. Главки, в 1995 г. — медаль академии наук Чехии им. Я. Пуркиньи. В коллективе казанских нейрофизиологов работают 4 заслуженных деятеля науки РТ, 3 соросовских профессора, один соросовский доцент, 4 соросовских аспиранта, 12 соросовских студентов. 6 сотрудников кафедры признаны Российской Академией наук выдающимися учеными России. В 1995 г. большая группа физиологов КГМУ (И.Н. Волкова, Е.М. Волков, Р.А. Гиниатуллин, А.Л. Зефирова, Г.И. Поletaев, Е.Е. Никольский, Х.С. Хамитов) получила Государственную премию Республики Татарстан. Усилия ученых, ра-

ботающих ныне на кафедре физиологии, биологии и биофизики, направлены на сохранение высокого авторитета казанской физиологической школы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Е.М.//Успехи совр. биол. — 1989. — № 4. — С 80 — 94.
2. Волков Е.М.//Успехи физиол. наук. 1989. — № 2. — С. 26 — 45.
3. Зефирова А.Л.//Бюлл. exper. биол. — 1984. — № 11. — С. 520 — 523.
4. Зефирова А.Л., Халилов И.А.//Нейрофизиология. — 1985. — № 6. — С. 771—779.
5. Зефирова А.Л., Халиуллина Р.Р., Гиниатуллин Р.А., Соколова Е.М.//Рос. физиол. журн. — 1999. — Т. 85. — С. 663 — 670.
6. Bukharaeva T., Kim K., Moravec J., Nikolsky E., Vyskocil F.//J. Physiology. — 1999. — Vol. 517. — P. 879 — 888.
7. Giniatullin R.A., Khazipov R.N., Vyskocil F.//J. Physiology (London).—1993.—Vol. 466.—P. 95—103.
8. Giniatullin R.A., Khamitov Kh. S., Khazipov R., Magazanik L.G., Nikolsky E.E., Snetkov V.A., Vyskocil F.//J. Physiology (London).—1989.—Vol. 412.—P. 113—122.
9. Giniatullin R.A., Khiroug L.S., Vyskocil F.//Eur. Biophys. J. — 1995. — Vol. 23. — P. 443 — 446.
10. Giniatullin R.A., Sokolova E.M.//Br. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 124. — P. 839 — 844.
11. Khiroug L.S., Sokolova E.M., Giniatullin P.A., Afzalov R.A. and Nistri, A.//J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 2458 — 2466.
12. Nikolsky E., Bukharaeva E., Strunsky E., Vyskocil F.//Br. J. Pharmacology. — 1991.—Vol. 104.—P. 1024—1032.
13. Nikolsky E., Voronin V., Zemkova H., Vyskocil F.//J. Physiology. — 1994. — Vol. 477. — P. 497 — 502.
14. Shakirzyanova D.M., Zefirov A.L., Nikolsky E.E., Vyskocil F.//Eur. J. Pharmacology. — 1994. — Vol. 263. — P. 107 — 114.
15. Volkov E.M., Nasledov Y.A., Poletaev G.I.//Experientia. — 1982. — Vol. 38. — P. 576 — 577.
16. Zefirov A.L., Benish T., Fatkullin N., Cheranov S., Khazipov R.//Nature.— 1995.— Vol. 376.— P.25 — 27.

Поступила 27.07.99.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕДИАТОРАХ

*Р.А. Гиниятуллин, А.Л. Зефирова*

*Кафедра нормальной физиологии (зав. — проф. А.Л. Зефирова)  
Казанского государственного медицинского университета*

Нынешний 1999 год богат знаменательными для нейрофизиологов датами — завершается Всемирная декада (десятилетие) мозга, исполняется 150 лет со дня рождения И.П.Павлова и 100 лет со дня рождения А.В.Кибякова. Указанные даты являются серьезным поводом для подведения некоторых итогов развития нейрофизиологии. Не претендуя на исчерпывающий анализ этой поистине необъятной области физиологии, сконцентрируемся на современном состоянии проблемы медиаторов — традиционной теме казанских физиологов.

Наука о медиаторах перешла от гипотез о наличии медиаторов (Г.Дейл, А.Ф.Самойлов) к экспериментальному их изучению после классических опытов О.Леви в 20-х годах нынешнего столетия, когда был охарактеризован медиатор ацетилхолин, выделяемый из окончаний блуждающего нерва в сердце. Позже медиаторная роль ацетилхолина была установлена и в скелетной мышце (Г. Дейл). С тех пор на долгое время ацетилхолин стал главным представителем и даже своеобразным символом медиаторов. Однако еще во времена А.В. Кибякова было ясно, что в разных структурах центральной и периферической нервной системы роль медиатора, то есть химического передатчика возбуждения, могут выполнять различные по химическому строению вещества. Первоначально список медиаторов расширился за счет включения в него достаточно простых по строению соединений — моноаминов, аминокислот и их производных. Позже оказалось, что к медиаторам относятся короткие пептиды и пурины. В последующем список твердо установленных и предполагаемых медиаторов в этих 4 группах непрерывно рос.

Сколько же медиаторов известно на сегодняшний день? Отвечая на этот вопрос, указывают от десятка до сотни

химических веществ. Однако вряд ли кто назовет точное число. Все зависит от критериев, по которым вещество можно отнести к медиаторам. Обычно для этого используют следующие критерии: 1) вещество выделяется из клетки при ее активации; 2) в клетке обнаруживаются ферменты для синтеза данного вещества; 3) в соседних клетках выявляются белки-рецепторы, активируемые данным медиатором; 4) фармакологический (экзогенный) аналог имитирует действие медиатора.

Некоторые нейрофизиологи используют и более широкий список критериев. Другие объединяют медиаторы с модуляторами, то есть с веществами, которые, не участвуя напрямую в процессе передачи сигнала от нейрона к нейрону, могут, однако, этот процесс существенно усиливать или ослаблять.

В табл.1 мы приводим перечень тех веществ, медиаторная роль которых установлена достаточно точно [11—14]. Рядом указаны локализация и функция медиаторов, а также патологические состояния, сопровождающие нарушения их обмена. Отдельно (табл. 2) представлены физиологически активные соединения пептидной природы, функция которых в ЦНС изучена недостаточно детально [12]. Не имея возможности в коротком обзоре охарактеризовать все медиаторы, приведенные в таблице, остановимся на главных представителях этих физиологически активных соединений.

Можно ли из перечисленного многообразия химических веществ-посредников, особенно выраженного в мозге, выделить главные медиаторы? Понимая относительность такого деления, мы все же можем считать, что основными медиаторами мозга человека являются возбуждающий медиатор аминокислота глутамат и тормозной медиатор гамма-

## Медиаторы в центральной и периферической нервной системах

Медиаторы	Локализация	Функции	Патология, связанная с обменом медиаторов
<b>Амины</b>			
ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, ганглии вегетативной нервной системы, надпочечники, кора мозга, сетчатка	Моторные функции, ноцицептивная система, обучение, память	Миастения, старческая деменция, вегетативные нарушения
дофамин	Гипоталамус и средний мозг. Проекция в базальные ганглии, лимбическую систему, кору мозга. Симпатические ганглии, сетчатка	Контроль двигательных функций, эмоции	Болезнь Паркинсона, шизофрения
норадреналин	Locus coeruleus ствола мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Периферические симпатические окончания	Сон / бодрствование, эмоции	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
серотонин	Ядра шва ствола мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Сетчатка	Эмоции, сон, нейроэндокринная регуляция	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
гистамин	Сосцевидные тельца гипоталамуса с проекцией в кору мозга, таламус, базальные ганглии, мозжечок, спинной мозг	Сон, боль, половое поведение	Вегетативные нарушения
<b>Аминокислоты</b>			
глутамат	Кора мозга, базальные ганглии, мозжечок, таламус, гипоталамус, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Основной возбуждающий медиатор ЦНС, обеспечивает двигательные и сенсорные функции	Эпилепсия, моторные нарушения, нарушения памяти, дегенеративные нарушения
глицин	Спинной мозг, сетчатка	Торможение	Судорожный синдром
ГАМК	Кора мозга, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг (совместно с глицином), сетчатка	Торможение	Хорея, судорожный синдром, депрессии
<b>Производные пурина</b>			
АТФ	Узечка головного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	Ноцицептивная система, контроль внутренних органов	Нарушение болевой чувствительности, сосудистые расстройства
аденозин	Является продуктом гидролиза АТФ в пуринергических синапсах	Аденозин – эндогенный ограничитель перевозбуждения мозга	Судорожные состояния

Пептиды в центральной и периферической нервной системах

Пептиды	Локализация
Субстанция Р	Широко представлена в головном мозге и в окончаниях первичных афферентных нейронов ноцицептивной системы
Вазопрессин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Окситоцин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Кортиколиберин	Медиальное возвышение гипоталамуса и другие отделы мозга
Тиреолиберин	Гипоталамус, сетчатка
Соматолиберин	Гипоталамус
Соматостатин	Гипоталамус и другие отделы мозга, желатинозная субстанция, сетчатка
Гонадолиберин	Гипоталамус, хеморецепторные зоны желудочков мозга, преганглионарные окончания, сетчатка
Эндотелин	Задний гипофиз, ствол мозга
Энкефалины	Желатинозная субстанция, многие другие отделы ЦНС, сетчатка
Эндорфины	Гипоталамус, таламус, ствол мозга, сетчатка
Холецистокинин	Кора мозга, гипоталамус, сетчатка
Вазоактивный интестинальный пептид	Постганглионарные холинергические нейроны, некоторые чувствительные нейроны, гипоталамус, кора мозга, сетчатка
Нейротензин	Гипоталамус, сетчатка
Гастрин	Гипоталамус, продолговатый мозг
Глюкагон	Гипоталамус, сетчатка
Мотилин	Нейрогипофиз, кора мозга, мозжечок
Секретин	Гипоталамус, таламус, обонятельная луковица, ствол мозга, кора мозга, перегорodka, гиппокамп, стриатум
Пептид, генетически родственный кальцитонину	Окончания первичных афферентов, вкусовой анализатор
Нейропептид Y	Симпатические нейроны ЦНС и вегетативной нервной системы
Ангиотензин-2	Гипоталамус, миндалевидное тело, ствол мозга
Галанин	Гипоталамус
Атриопептин	Гипоталамус, ствол мозга

аминомасляная кислота (ГАМК). В самом деле, глутамат служит медиатором примерно в 75% возбуждающих синапсов мозга. Причем, в отличие от ацетилхолина, способного быть как возбуждающим, так и тормозным медиатором, глутамат повсеместно выполняет только функцию возбуждения. ГАМК является основным тормозным медиатором в головном мозге и разделяет эту функцию в спинном мозге с другой аминокислотой — глицином.

Интересно, что в ходе эволюции ацетилхолин и глутамат поменялись ролями в регуляции центральной и периферической нервной систем. Так, у насекомых мышцами управляет глутамат, а у человека — ацетилхолин. В нервной же системе у насекомых ацетилхолин принадлежит ведущая роль, тогда как у человека, как уже упоминалось, ведущая роль отводится глутамату. Из этой закономерности последовал один очень важный практический вывод. Именно мышцы насекомых, удобные для электрофи-

зиологического исследования, были первой экспериментальной моделью, на которой были получены принципиальные результаты, касающиеся закономерностей функционирования глутаматных рецепторов. Эти данные в последующем способствовали быстрому прогрессу в понимании глутаматергической передачи у высших животных и человека.

Важная роль глутамата в мозге человека заслуживает более подробного рассмотрения глутаматергических синапсов и рецепторов глутамата. Тем более что современные представления о механизмах обучения, памяти и патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний базируются на механизмах функционирования рецепторов глутамата, исследованных на молекулярном уровне. Более того, специфика действия медиаторов связана не с секреторным аппаратом, который функционирует по общим для разных веществ механизмам, а именно с особенностями постсинаптических рецепторов. По принципу

действия все рецепторы делятся на два типа — ионотропные, когда ионный канал и место связывания медиатора находятся на одной белковой молекуле, и метаботропные, когда через белок-рецептор активируется цепочка внутриклеточных биохимических реакций. Рецепторы глутамата бывают как ионотропного, так и метаботропного типа.

Ионотропные рецепторы глутамата, в свою очередь, можно разделить на два основных подтипа [5]: НМДА-рецепторы и АМРА-рецепторы. Названия подтипов основаны на том, что первые, помимо природного медиатора глутамата, могут активироваться его синтетическим аналогом — N-метил-D-аспаратом (НМДА), а вторые — другим аналогом глутамата, а именно  $\alpha$ -амино-3-метил-4-изоксазол-пропионовой кислотой (АМРА). Но в основном эти два подтипа различаются не по фармакологическим, а по функциональным свойствам. НМДА-рецепторы способны находиться в активном, проводящем ионный ток состоянии несколько сот миллисекунд. За это время они могли бы вызвать как значительную деполяризацию клетки, так и входение в нервную клетку большого числа ионов кальция, поскольку ионный канал НМДА-рецептора высокопроницаем для этого катиона. Именно ионы кальция после входения в нейроны способны запустить ряд синтетических процессов, «обучая» нейрон и формируя следы памяти. Однако этому ходу событий мешает одно обстоятельство. Дело в том, что ионный канал НМДА-рецептора «закупорен» при нормальном мембранном потенциале (около  $-70$  мВ) ионами магния. Поэтому, несмотря на активацию глутаматом, НМДА-рецепторы не способны ни к деполяризации, ни к генерации внутриклеточного кальциевого сигнала. Помочь освободиться от магниевого «плена» может только деполяризация, реализуемая, например, через АМРА-рецепторы [5].

Ионный канал АМРА-рецепторов нечувствителен к магнию, открыт всего несколько миллисекунд и быстро переходит в состояние нечувствительности к активирующему действию глутамата.

Однако относительно короткой деполяризации достаточно для того, чтобы снять магниевый блок НМДА-рецепторов. Как правило, НМДА- и АМРА-рецепторы сосуществуют на одной нервной клетке, хотя их пространственная локализация может различаться, формируя основу для ассоциативной памяти. Как НМДА-, так и АМРА-рецепторы участвуют в передаче возбуждающих команд на всех «этажах» нервной системы. Например, двигательная команда с участием ионотропных рецепторов глутамата проходит через кору больших полушарий, базальные ганглии, мозжечок, ствольные структуры и спинной мозг, чтобы завершиться холинергической передачей на уровне скелетных мышц.

Уникальная способность НМДА-рецепторов глутамата освобождаться под влиянием деполяризации от блокирующего действия магния лежит, по современным представлениям, в основе явления долговременной потенциации (ДВП). Суть ДВП состоит в том, что глутаматный синапс после периода кратковременной активности, сопровождавшегося входом кальция в нейроны, сохраняет повышенную вероятность генерировать потенциал действия в течение дней, недель и даже месяцев, то есть является клеточной формой памяти. Это явление, открытое около 20 лет назад, дало надежду понять ключевые механизмы работы мозга.

Дело в том, что ДВП можно вызвать *ex vivo*, то есть в изолированном мозге, что открывает возможность исследовать этот феномен на клеточно-молекулярном уровне. Ученые надеялись, что ДВП послужит тем самым Розеттским камнем, который позволит понять «язык мозга». Поэтому в 80—90-е годы сотни, если не тысячи лабораторий по всему миру интенсивно изучали ДВП в гиппокампе — участке мозга, который отвечает за пространственную память человека. Подсчитано, что ежегодно выходило несколько тысяч научных статей с ключевым словом «ДВП». Сегодня с сожалением можно констатировать, что такая мощная мобилизация научного потенциала не оправдала связанных с ней надежд.

Один из знаменитых нейрофизиологов Ч.Стивенс (США), проанализировав итоги Всемирной декады мозга, заключил, что следовало бы переключиться с гиппокампа на иной объект в мозге — миндалину, на модели которой можно лучше скоординировать психофизиологические и нейрофизиологические подходы [16]. Между тем интенсивные исследования гиппокампа привели к тому, что этот участок мозга стал наиболее изученным как на макро-, так и на клеточно-молекулярном уровне. Более того, гиппокамп стал конкурировать с нервно-мышечным препаратом (традиционным объектом казанских физиологов) и стал такой же базисной моделью химического синапса. На таких моделях совершаются качественные скачки в понимании общих закономерностей синаптической передачи, что в последующем служит основой для расшифровки функции различных медиаторных систем.

Еще одним побочным продуктом исследования ДВП в гиппокампе явилась детальная характеристика НМДА-рецептора. Этот рецептор был клонирован, экспрессирован в различных системах, изучена его первичная структура, установлены даже аминокислоты, отвечающие за формирование магниевого блока его ионного канала. Исследования ионного канала НМДА-рецептора привели к неожиданным результатам, имеющим важное прикладное значение. Оказалось, что наиболее эффективными средствами для лечения эпилепсии, ишемии и ряда нейродегенеративных заболеваний выступают блокаторы ионного канала НМДА-рецептора, действующие так же, как ионы магния.

Главным свойством блокаторов ионных каналов, которых, согласно современной классификации, следует называть аконкурентными (uncompetitive) антагонистами, является то, что они ингибируют только активированные рецепторы, причем пропорционально степени их активации [5]. Это устраняет избыточную и длительную активацию нейронов, предохраняя их от апоптоза. Поэтому использование блокаторов ионных каналов НМДА рецепторов будет,

по-видимому, перспективным также при лечении травм мозга и инсультов, сопровождающихся повышением уровня внеклеточного глутамата.

Детальные исследования медиатора глутамата не могли оставить без внимания и функционального антагониста глутамата — тормозного медиатора ГАМК. ГАМК-ергические интернейроны составляют основную массу нервных клеток мозга. Этот тормозной медиатор повсеместно сопровождает глутамат, прекращая его возбуждающее действие путем открытия либо хлорных, либо калиевых ионных каналов. В результате происходят гиперполяризация клетки и (или) снижение проводимости мембраны. Действие ГАМК необходимо для обеспечения адресности и точности команд, исходящих от нервной клетки. Дефицит ГАМК приведет к закономерному перевозбуждению нервной системы.

Однако не всегда ГАМК — ограничитель возбуждения. На ранних стадиях постнатального развития у крыс, обезьян (а, возможно, и у человека) ГАМК не способна оказывать тормозное действие. Более того, ГАМК, как и глутамат, оказывает деполяризующее, то есть возбуждающее действие на нейроны, снимая, в частности, тот самый магниевый блок НМДА-рецепторов, который препятствует входу ионов кальция в нейроны. В результате содружественного действия глутамата и ГАМК возникают так называемые гигантские деполяризующие потенциалы, которые, как считают, обеспечивают созревание синапсов между нервными клетками. Это связано с тем, что вход кальция в клетку в условиях деполяризации активирует синтез рецепторов и белков секреторного аппарата.

После формирования основных синаптических контактов (у крысы это занимает 2 недели постнатального развития) ГАМК приобретает свойства исключительно тормозного медиатора [4]. Это открытие, сделанное проф. Э.Керубини (Триест, Италия) стало толчком для дальнейших аналогичных исследований в нескольких крупных нейрофизиологических лабораториях мира. В одной из них (INSERM, Париж) не-

обычную функциональную роль ГАМК в онтогенезе весьма успешно исследуют воспитанники кафедры физиологии КГМУ Р.Хазипов и И.Халилов [9]. Знание конкретных медиаторных механизмов формирования синаптических контактов с помощью активирующего действия глутамата и ГАМК позволит целенаправленно влиять на эти процессы на ранних, возможно, даже на внутриутробных этапах развития ЦНС.

А как же ацетилхолин, которому было уделено столько внимания в истории медиаторов? Отошел ли он на второй план? Отнюдь, нет! В последние 3—4 года резко возрос поток исследований, посвященных функции нейрональных холинорецепторов как в ЦНС, так и на периферии. Хотя «абсолютный вес» ацетилхолина как центрального медиатора невелик, но холинергические синапсы располагаются на стратегических, ключевых позициях в ЦНС. В частности, холинорецепторы как мускаринового, так и никотинового типа обнаружены на нервных окончаниях нейронов различной природы. Это привело к представлению о том, что ацетилхолин контролирует секрецию основных медиаторов мозга — как возбуждающих, так и тормозных. Если ацетилхолин будет тормозить секрецию ГАМК, то результат можно предсказать — это будет ослабление торможения. Если же главной мишенью будет нейрон, выделяющий глутамат, то функциональные последствия будут прямо противоположными. Наибольшая концентрация ацетилхолина определяется в гиппокампе и других корковых структурах. Несомненно, что ацетилхолин участвует в формировании памяти и процессах обучения. Ацетилхолин, по видимому, вовлечен и в контроль ноцицептивной системы, так как активация центральных холинорецепторов проявляется мощным обезболивающим эффектом.

В отношении периферических холинергических синапсов наиболее актуальной задачей является раздельное воздействие на парасимпатические и симпатические ганглии, поскольку медиатором в том и другом случае выступает ацетилхолин. В хромаффинной ткани

надпочечников (это объект, родственный симпатическим ганглиям), ацетилхолин отвечает за деполяризацию и последующую секрецию катехоламинов в кровь. Казанские физиологи, исследуя недавно изолированные хромаффинные клетки, обнаружили, что медиаторная роль ацетилхолина находится под контролем двух нейропептидов, выделяемых как из нервной, так и из хромаффинной ткани. Один из пептидов — CGRP (пептид, генетически родственный кальцитонину) блокирует нейрональные холинорецепторы по конкурентному типу, устраняя их слабую активацию [8]. Другой же пептид — субстанция P, не влияет на слабые сигналы, но селективно подавляет избыточную активацию надпочечников ацетилхолином за счет возникновения феномена десенситизации — нечувствительности рецепторов к медиатору [10].

Таким образом, взаимодействие классического медиатора ацетилхолина с двумя нейропептидами обеспечивает оптимальную активацию надпочечников, устраняя, с одной стороны, «шумовые» сигналы, а с другой — предохраняя этот орган от истощения. Знание этих механизмов может послужить основой для воздействия медикаментозными средствами на процесс выброса катехоламинов в кровь при стрессовых реакциях.

Многообразие медиаторов и рецепторов к этим медиаторам, гетерогенность распределения химических веществ в центральной и периферической нервной системах, естественно, вызвали попытки систематизировать и описать общие принципы действия медиаторов. Наиболее известным стал принцип Дейла (по имени английского нейрофизиолога, работавшего в 30—50-е годы нынешнего века). Коротко этот принцип формулировался так: один нейрон — один медиатор, то есть каждый нейрон выделяет один и тот же медиатор из всех своих, порой далеко удаленных нервных окончаний.

Красивым подтверждением принципа Дейла было обнаружение того факта, что медиатор ацетилхолин выделяется как из окончаний длинного аксона, кото-

рый мотонейрон посылает к скелетной мышце, так и из короткого ответвления, которое, не покидая спинного мозга, активирует тормозную клетку Реншоу. Практическое значение таких, казалось бы, простых попыток систематизации проявилось в том, что достаточно было установить природу медиатора в периферических частях сенсорного нейрона, чтобы представить механизм действия медиаторов, выделяемых из центральных, недоступных для исследований отростков этого нейрона. Однако затем было обнаружено, что выделение большинства классических медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, ГАМК) сопровождается одновременным освобождением веществ-комедиаторов, прежде всего нейропептидов. Например, из симпатических нервных окончаний выделяется не только медиатор норадреналин, но и комедиатор нейропептид Y, тогда как из парасимпатических окончаний наряду с ацетилхолином выделяется вазоактивный интестинальный пептид [11].

Динамический анализ позволил, однако, разделить быстрое действие основного медиатора и, как правило, медленное, порой просто модулирующее действие комедиатора. После этого модифицированный принцип Дейла стал формулироваться так: один нейрон — один быстрый медиатор. Анализ тормозной передачи в спинном мозге вскоре заставил пересмотреть и это положение. Оказалось, что в большинстве тормозных синапсов спинного мозга одновременно из одного нейрона выделяются две быстрые тормозные аминокислоты — ГАМК и глицин. Новая редакция принципа Дейла теперь такова: один нейрон — один быстрый синаптический эффект. В канун завершения Декады мозга в 1999 г. были получены данные о том, что в спинном мозге из одного нейрона могут выделяться быстрый тормозной медиатор ГАМК и быстрый возбуждающий медиатор АТФ [14].

Принцип Дейла еще более трансформируется, если в системе взаимоотношений двух возбудимых клеток учитывать недавно открытые газообразные посредники — NO, CO (ретроградные

мессенджеры), которые в ЦНС способны выделяться при активации постсинаптической клетки в синаптическую щель и модулировать функционирование пресинаптического нервного окончания. Недавно нами было показано, что экзогенный и эндогенный NO способен модулировать пре- и постсинаптические функции нервно-мышечного синапса [3]. Не исключено, что эти газообразные посредники со временем также будут отнесены к разряду медиаторов.

Давно известна и общепризнана роль внутриклеточной АТФ в клеточной энергетике. Однако недавно выяснилось, что экстраклеточная АТФ может являться медиатором и комедиатором в ЦНС и периферических синапсах. Так, окончание мотонейрона выделяет АТФ совместно с ацетилхолином, возбуждающим мышцу. Это было обнаружено весьма оригинальным способом с помощью двух микропипеток, кончики которых содержали рецепторы, способные генерировать ионный ток при контакте с ацетилхолином или АТФ [15]. Оказалось, что при прохождении нервного импульса по мотонейрону ионный ток генерируется в обеих микропипетках, подведенных к нервному окончанию! Этому открытию предшествовал период публичного неприятия идеи пуринергической передачи, высказанной в 70-х годах проф. Бернстоком (Лондон). Однако в конце 80-х годов при систематическом анализе было установлено, что трудно найти клетку, в которой нет рецепторов для экстраклеточной АТФ. Причем существует необычайно большое разнообразие рецепторов АТФ, превышающее разнообразие рецепторного пула для классических медиаторов [13].

В 1992 г. в журнале "Nature" было опубликовано сообщение английских нейрофизиологов, в котором на основе использования 4 критериев, приведенных в начале данного обзора, доказывалось, что в одном из участков мозга, который называется уздечкой, роль передатчика возбуждения с нейрона на нейрон выполняет именно АТФ [6]. Как уже указывалось, в этом году медиатор-

ная роль АТФ была показана и для спинного мозга.

Недавно нами было установлено, что на двигательных окончаниях мотонейрона также есть рецепторы для АТФ, через которые пуринергические соединения угнетают выделение медиатора ацетилхолина [1,7]. В симпатической нервной системе АТФ выделяется вместе с норадреналином и нейропептидом Y. Причем в некоторых внутренних органах действие АТФ опережает и превышает действие основного медиатора норадреналина [11]. Сейчас уже нет сомнений в том, что АТФ относится к новому классу медиаторов.

Таким образом, обнаруженные на сегодняшний день медиаторы можно отнести к 4 группам — амины, аминокислоты, пептиды и производные пурина, хотя этот список, вполне вероятно, и далее будет расширяться. Разнообразие эффектов медиаторов многократно усиливается за счет многообразия рецепторов, порой противоположных по функции. Более того, один и тот же медиатор на разных стадиях развития может из возбуждающего переходить в разряд тормозных. Концепция «Один нейрон — один медиатор» не согласуется с современными данными о выделении двух, а порой и трех физиологически активных агентов из окончаний одного нейрона. Аминокислота глутамат служит основным медиатором мозга, рецепторы которого есть практически в

каждом центральном нейроне. Одним из наиболее перспективных классов веществ с широким диапазоном терапевтического действия являются блокаторы ионных каналов глутаматных рецепторов НМДА типа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гиниатуллин Р.А., Соколова Е.М. // Рос. физиол. журн., 1998. — Том 84. — С. 1132—1138.
2. Зефирова А.Л., Гиниатуллин Р.А., Магазаник Л.Г., Ощепкова С.Ф. // Нейрофизиология. — 1991. — № 23. — С. 436—441.
3. Зефирова А.Л., Халиуллина Р.Р., Гиниатуллин Р.А., Соколова Е.М. // Рос. физиол. журн. — 1999. — Том 85. — С. 663—670.
4. Cherubini E., Gaiarsa J.L. and Ben-Ari Y. // TINS. — 1991. — Vol. 14. — P. 515—519.
5. Dinglegine R., Borges K., Bowie D., Treinelis S. // Pharmacol. Review. — 1999. — Vol. 51. — P. 7—61.
6. Edwards F.A., Gibb A.J., Colquhoun D. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 144—146.
7. Giniatullin R.A., Sokolova E.M. // Br. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 124. — P. 839—844.
8. Giniatullin R.A., DiAngelantonio S. et al. // J. Neurosci. 1999. — Vol. 19. — P. 2945—2953.
9. Khazipov R., Leinekugel X. et al. // J. Physiol. (Lond.). — 1997. — Vol. 498. — P. 763—772.
10. Khiroug L.S., Sokolova E.M. et al. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 2458—2466.
11. Lundberg J.M. // Pharmacol. Rev. — 1996. — Vol. 48. — P. 113—167.
12. Nicholls J., Martin A.R., Wallage B.G. / From Neuron to Brain, Sinaur Ass. — 1992. — P. 807.
13. Ralevic V., Burnstock G. // Pharmacol. Rev. — 1998. — Vol. 48. — P. 113—167.
14. Salter M.V., Koninck Y. // Nature Neurosci. — 1999. — Vol. 2. — P. 199—201.
15. Silinsky E.M., Redman R.S. // J. Physiol. (Lond.). — 1996. — Vol. 492. — P. 815—822.
16. Ch. Stevens. Neuron. — 1999. — Vol. 20. — P. 1—2.

Поступила 06.09.99.

## МОДЕЛЬ КОЛИ-СЕПСИСА НА ПАВИАНАХ: РОЛЬ ФОСФОЛИПИДНЫХ МИКРОЧАСТИЦ В ДИССЕМИНИРОВАННОМ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Ф.Б. Тейлор мл.

Медицинский исследовательский фонд, Оклахома, США

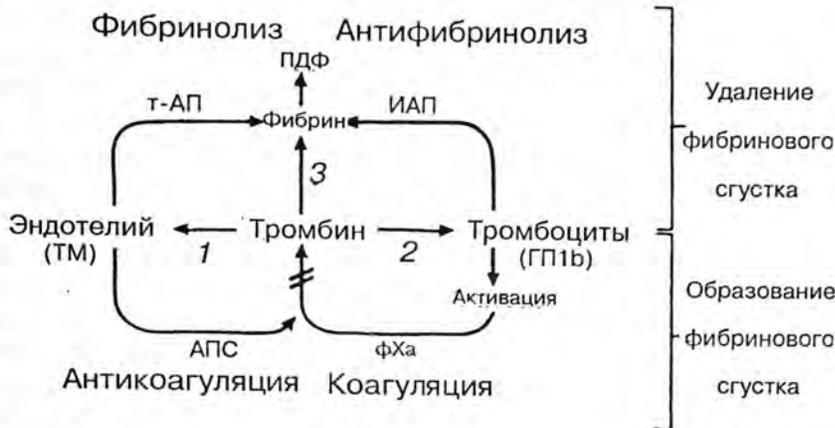
Реакция системы гемостаза павианов на внутривенную инфузию взвеси *E. coli* в количестве, эквивалентном  $LD_{100}$ , варьирует от синдрома капиллярной проницаемости и шока с относительно небольшими гемостатическими проявлениями до массивной коагулопатии потребления и кровоточивости вплоть до тромботической коагулопатии с необратимым тромбозом микрососудов [1]. Наш опыт последних десяти лет подвел нас к необходимости выяснения двух главных вопросов. Во-первых, при каких обстоятельствах дисфункция системы гемостаза (потребление/тромбоз) перестает быть простым маркером реакции приматов на *E. coli*, а становится важным звеном в летальной цепи событий, приводящих к смерти? Во-вторых, в тех случаях, когда система гемостаза является связующим звеном в летальной цепи событий, каким образом она осуществляет свой вклад — путем закупорки кровотока, усилением или пролонгированием воспалительного ответа либо верно и то, и другое? Однако прежде чем обратиться к изучению этих вопросов мы исследовали факторы, контролирующие гемостатическую активность на павиановой модели синдрома ДВС, индуцированного смесью фактора Ха и фосфолипидов. Мы описываем реакцию системы гемостаза павианов на гемостатический (то есть действие фактора Ха и фосфолипидных частиц) и воспалительный (действие *E. coli*) стрессы, а также взаимообусловленную реакцию систем гемостаза и воспаления на микробы *E. coli* и их токсины.

**Четыре функциональных квадранта системы гемостаза.** На рис. 1А показаны четыре функциональных квадранта системы гемостаза. Антикоагулянтный и коагуляционный блоки, действующие соответственно через сосудистый эндо-

тели и тромбоциты, конкурируют за контроль над образованием сгустка. Фибринолитический и антифибринолитический квадранты аналогичным образом конкурируют за удаление сгустка. Все четыре квадранта реагируют на тромбин благодаря его действию на сосудистый эндотелий, тромбоциты и фибриноген [2]. Ключом к пониманию этой интегральной системы является существование иерархии реакций на тромбин. Сосудистый эндотелий и ассоциированные с ним антикоагулянтный и фибринолитический квадранты наиболее чувствительны (1), им уступают в этом отношении тромбоциты (2), последним и наименее реактивным является фибриноген (3). При нормальных обстоятельствах небольшие количества тромбина, образующиеся спонтанно в микроциркуляторном русле, связываются с рецепторами на сосудистом эндотелии, такими, как тромбомодулин (ТМ) [3, 4]. Это взаимодействие ведет к образованию активированного протеина С (АРС) [3] и высвобождению тканевого активатора плазминогена (т-АП) [5, 6]. Активированный протеин С ингибирует дальнейшее образование тромбина путем инактивации факторов Va и VIIIa по принципу отрицательной обратной связи [3, 4]. Тканевый активатор превращает плазминоген в плазмин и таким образом растворяет любой образовавшийся фибрин [7].

На рис. 1В показано, что коагуляционный и фибринолитический квадранты вступают в действие тогда, когда эндотелий либо отсутствует (разрыв сосуда), либо функционально неполноценен вследствие метаболических нарушений (например, при диабете) [8] или из-за воздействия медиаторов воспаления (цитокины, эндотоксины) [9, 10, 11, 12]. Отсутствие эндотелия ведет к со-

**A**



**B**



**Рис.1А. Четырехквadrантная конструкция системы гемостаза в норме.** Систему гемостаза можно рассматривать как состоящую из четырех функциональных квадрантов: коагуляция-антикоагуляция и фибринолиз-антифибринолиз, причем все они регулируются тромбином. Коагуляционный и антикоагулянтный квадранты регулируют образование сгустка, а фибринолитический и антифибринолитический квадранты — удаление сгустка. Цифры 1, 2, 3 указывают порядок уменьшения чувствительности к тромбину соответственно тромбомодулина, тромбоцитов и фибриногена. Остальные обозначения на этом рисунке даны в тексте.

**Рис.1В. Влияние удаления сосудистого эндотелия.** Удаление эндотелия, как это происходит при разрывах или разрезах, само по себе вызывает два следствия. Во-первых, при этом исчезает эндотелиальный источник антикоагулянтной и фибринолитической активности, что позволяет сгустку образоваться и закрыть брешь в сосудистой стенке. Во-вторых, это приводит кровь в соприкосновение с тканевым фактором и коллагеном, что вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также инициирует образование сгустка.

прикосновению тромбоцитов с коллагеном, что вызывает агрегацию тромбоцитов, ассоциацию факторов свертывания (Ха) [13] и высвобождение из этих тромбоцитов ингибитора активатора плазминогена (ИАП) [14, 15, 16]. Метаболическая дисфункция эндотелия или активация моноцитов/макрофагов медиаторами воспаления ведет к экспрессии тканевого фактора [11, 17], который также инициирует описанные выше прокоагулянтные и антифибринолитические процессы.

Итак, эта система четырех квадрантов предназначена, с одной стороны,

для поддержания жидкого состояния крови, а с другой — для герметизации щелей в сосудистой стенке. Патологический тромбоз развивается только тогда, когда оба механизма, один из которых поддерживает кровь в жидком состоянии (антикоагулянтный и фибринолитический квадранты), а другой заклеивает течь (коагуляционный и антифибринолитический квадранты), нарушаются вследствие метаболических или воспалительных изменений. Далее мы рассмотрим равновесие между этими четырьмя квадрантами системы гемостаза павианов и влияние медиаторов воспаления на этот баланс.

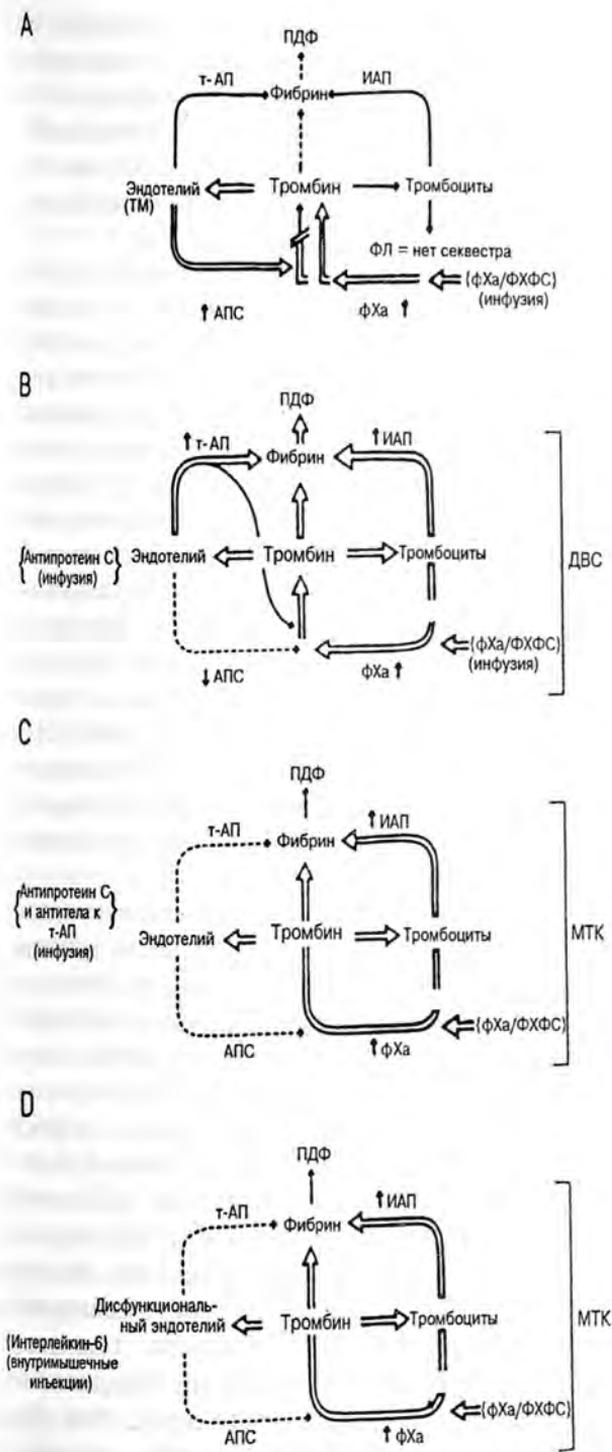
**Гемостатический стресс (реакция системы гемостаза на инфузию фактора Ха и фосфолипидных везикул).** Внутривенная инфузия фактора Ха и фосфолипидных везикул, содержащих фосфатидилхолин и фосфатидилсерин (фХа/ФХФС), вызывает кратковременный взрыв очень высокой активности тромбина [18]. На рис.2А показано, что образование большого количества тромбина у павианов не ведет к неблагоприятным последствиям, так как большая часть тромбина связывается преимущественно с рецепторами эндотелиальных клеток, включая тромбомодулин (ТМ) [3, 4]. Комплекс тромбин/тромбомодулин соответственно активирует большое количество протеина С, который в виде активированного протеина С (АРС) инактивирует кофакторы свертывания Va и VIIa по принципу отрицательной обратной связи [3, 4]. В результате как активация тромбоцитов, так и образование фибрина имеют очень ограниченный характер. Кроме того, если судить по низкой концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ), высвобождается мало тканевого активатора плазминогена (т-АП) и фибринолитическая активность остается низкой [18].

Рис. 2В, напротив, демонстрирует механизм взаимодействия фХа/ФХФС, введенных вместе с антителами к протеину С [18]. Когда отсутствует регулирующее влияние антикоагулянтного квадранта, фХа/ФХФС вызывают образование гораздо большего количества тромбина, ведущего к полыхающей коагулопатии потребления (ДВС), при которой активируются и удаляются тромбоциты и образуется фибрин, что ведет к тромбоцитопении и гипофибриногемии у павианов. На рисунке также видно, что тромбин высвобождает из эндотелия большое количество тканевого активатора плазминогена (т-АП). В результате выраженная и стремительная фибринолитическая реакция предотвращает переход коагулопатии потребления в катастрофическую тромботическую коагулопатию.

Наконец, на рис. 2С показаны последствия введения фХа/ФХФС вместе с антителами к протеину С и тканевому

активатору плазминогена [19]. Когда отсутствуют и антикоагулянтное, и фибринолитическое звенья регуляции, фХа/ФХФС вызывают летальную микрососудистую тромботическую коагулопатию (МТК). Следует отметить, что тромботические нарушения системы гемостаза — гемолитико-уремический синдром или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [20] — могут протекать с распространенной МТК без признаков коагулопатии потребления. Это объясняется тем, что скорость кругооборота фибрина не превышает способности печени синтезировать фибриноген, несмотря на отложение фибрина в микроциркуляторном русле. Если не учитывать особые обстоятельства, то для того чтобы вызвать коагулопатию потребления (рис.2В), требуется повышенная активность как коагулянтного, так и фибринолитического квадрантов [18].

Прежде чем завершить раздел, посвященный реакции регуляторных и медиаторных компонентов системы гемостаза на фХа/ФХФС, следует рассмотреть роль модуляторов этой системы. Модуляторы — это вещества, которые изменяют физиологическое состояние организма таким образом, что его нормальная реакция на один и тот же стимул меняется. При этом в зависимости от состояния организма и времени воздействия реакция на стимул в виде фХа/ФХФС может варьировать от коагулопатии потребления до тромботической коагулопатии и их сочетания. Модуляторы не являются ни регуляторами, ни посредниками гемостатической реакции. Они действуют в рамках физиологической нормы либо в форме физиологических циклов (эстрогены, кортизол, инсулин и т.д.), либо как часть компенсированной реакции организма на стресс — белки теплового шока, макрофаг-ингибирующий фактор, интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-6 (IL-6) и т.д. Это отличие чрезвычайно важно, потому что оно позволяет понять, почему два как будто нормальных и схожих организма (например, павианы из одного стада) иногда по-разному реагируют на один и тот же стимул (у одних развиваются капиллярная кровоточивость и шок,



**Рис.2А. Влияние инфузии фХа/ФХФС на нормальную систему гемостаза.** Инфузия фХа/ФХФС вводит нормальную систему гемостаза в состояние прокоагулянтного стресса, в котором она способна преодолеть равно эффективную антикоагулянтную реакцию. Несмотря на короткий взрыв активности тромбина, она моментально выключается в результате образования активированного протеина С и сборки комплекса тромбин/тромбомодулин/протеин С на сосудистом эндотелии.

**Рис.2В. Влияние инфузии фХа/ФХФС плюс антител к протеину С на нормальную систему гемостаза.** Одновременное введение фХа/ФХФС и антител к протеину С подавляет регуляторную антикоагулянтную активность и приводит к беспрепятственному образованию тромбина. Это ведет к усиленному образованию фибрина, который, однако, моментально исчезает под действием регуляторной фибринолитической активности (ДВС). Она возникает вследствие выброса тканевого активатора плазминогена (т-АП), вызванного тромбином, из сосудистого эндотелия, который по-прежнему интактен и функционально полноценен.

**Рис.2С. Влияние инфузии фХа/ФХФС плюс антител к протеину С и тканевому активатору плазминогена.** Инфузия этих двух видов антител вместе с фХа/ФХФС подавляет регуляторную активность как антикоагулянтного, так и фибринолитического квадранта. В этом случае отсутствует фибринолитическая активность, спасающая организм от массивной микрососудистой тромботической коагулопатии (МТК). Она вызывается тромбином и далее усугубляется индуцированным тромбином высвобождением ингибитора активатора плазминогена из тромбоцитов и эндотелия. Эндотелий в этом случае остается функционально полноценным, но его регуляторная функция подавляется двумя видами антител.

**Рис.2Д. Влияние инфузии фХа/ФХФС с последующими многократными внутримышечными инъекциями интерлейкина-6 (IL-6).** Инфузия фХа/ФХФС с последующими инъекциями IL-6 также вызывает летальную МТК. Причины этого, однако, не столь очевидны, как при МТК, показанной на рис.2С. IL-6 вызывает повышение концентрации фибриногена и тромбоцитов, что способствует более интенсивной прокоагулянтной реакции. Кроме того, IL-6 ведет к развитию эндотелиальной дисфункции и уменьшению фибринолитической реакции на фХа/ФХФС.

у других — коагулопатия потребления с геморрагиями, у третьих — тромбоцитическая коагулопатия и почечная недостаточность).

Мы полагаем, что модуляторы могут «наклонять» игровое поле гемостатических квадрантов в пользу того или другого функционального квадранта либо путем смещения баланса между регуляторными и медиаторными компонентами, либо изменяя чувствительность тканевых мишеней к действию этих компонентов. Рис. 2D демонстрирует влияние IL-6 (40 мкг/кг) при внутримышечных ежедневных инъекциях в течение 6—10 дней на реакцию, развивающуюся в ответ на введение фХа/ФХФС [21]. При этом контрольная реакция (рис. 2A) трансформируется в МТК (рис. 2D). Хотя IL-6 имеет и другие эффекты, это изменение предположительно объясняется увеличением концентрации фибриногена и тромбоцитов, которое смещает равновесие в пользу коагуляционного ( $\uparrow$  фибриноген) и антифибринолитического ( $\uparrow$  тромбоцитарный ингибитор активатора плазминогена, ИАП-1) квадрантов. IL-6 может оказывать на эту систему и другие влияния, включая дисфункциональные воздействия на эндотелий и элементы антикоагулянтного и фибринолитического квадрантов, которые управляют ситуацией через тканевый активатор плазминогена [22], компоненты системы протеина С [23—25], ингибитор пути тканевого фактора [26, 27], антитромбин [28] и активированный тромбином ингибитор фибринолиза [29].

**Воспалительный стресс-I (реакция системы гемостаза на инфузию фактора некроза опухолей, антител к протеину С и фосфолипидных везикул).** Наиболее очевидные примеры нефизиологических модуляторов системы гемостаза включают членов семейства цитокинов, в частности фактор некроза опухолей (ФНО). При каких обстоятельствах фактор некроза опухолей может нарушить равновесие между четырьмя квадрантами гемостатической системы в пользу тромбоцитической коагулопатии и/или коагулопатии потребления? Как показали исследования *in vitro* [11, 12] и *in vivo* [30], под влиянием фактора некро-

за опухолей сосудистый эндотелий и моноциты/макрофаги могут экспрессировать тканевый фактор. Последний, в свою очередь, инициирует активацию коагуляционного квадранта системы гемостаза с образованием активированного фактора Ха и тромбина [13].

Однако изолированная инфузия фактора некроза опухолей через катетер, введенный в поверхностную бедренную вену павиана, не ведет к развитию венозного тромбоза, несмотря на транзитную лейкопению, гипертермию и симпатомиметическую реакцию [31]. В то же время если ввести одновременно фактор некроза опухолей и антитела к протеину С, то через 48—72 часа начинается медленно формироваться большой венозный тромб, распространяясь от перевязанной культы на венозные притоки, включая нижнюю полую вену [31]. Наконец, одновременная инфузия фактора VIIa с ингибированным активным центром (фVIIai) предотвращает развитие тромба [32].

Таким образом, наши эксперименты подтвердили справедливость триады Вирхова [33, 34] для развития венозного тромбоза: во-первых, нарушение кровотока, начинающееся с участка первичного образования сгустка в месте перевязанной культы; во-вторых, дефект сосудистой стенки, возникающий в результате того, что моноциты и эндотелий сосудистой стенки вен, дренирующих конечность, под действием фактора некроза опухолей экспрессируют тканевый фактор; в-третьих, повышенные свертываемости крови, обусловленные антителами к протеину С. Эти три условия необходимы, чтобы сдвинуть равновесие между четырьмя квадрантами системы гемостаза в пользу разрастания патологического венозного тромба из участка перевязки вены. Важно подчеркнуть, что воспалительный стресс может усугублять эти условия. Комбинация данных факторов демонстрирует принцип, согласно которому и регуляторный подъем активности одного из эффекторных (коагулянтного) квадрантов, и регуляторное падение активности одного из регуляторных (антикоагулянтного) квадрантов системы гемо-

стаза должны наступить одновременно, чтобы вызвать развитие декомпенсированной коагулопатической реакции.

При каких условиях эта относительно локализованная тромботическая коагулопатия может трансформироваться в системную коагулопатию потребления? На рис.3А показана комбинация нарушения кровотока, локальной эндотелиальной дисфункции с повышенной экспрессией тканевого фактора под действием фактора некроза опухолей и подавления антикоагулянтной активности протеина С антителами к нему. Кроме того, по рисунку видно, что эта комбинация способна вызвать рост тромба, однако ее недостаточно, чтобы привести к системной коагулопатии [31]. Поскольку фосфолипидные везикулы усиливают эффект инфузирования экзогенного фактора Ха (см. рис. 2А—D), совместная инфузия этих пузырьков с фактором некроза опухолей и антителами к протеину С должна предоставить дополнительную липидную поверхность, которая нужна для усиления активности эндогенного фактора Ха и развития системной коагулопатии потребления. Рис.3В подтверждает, что это именно так и что данная реакция [31] сходна с той, которая представлена на рис.2В, где экзогенный фактор Ха (вместо ФНО-индуцированного эндогенного фактора Ха) был введен вместе с протеином С [18]. Это усиление, вызванное инфузией фосфолипидных частиц, можно сравнить с потоком микропузырьков, образуемых компонентом (С5b-9) из тромбоцитов и клеточных мембран, как это бывает при лихорадке Денге [35] и некоторых злокачественных новообразованиях [36].

Несмотря на то что мы не можем провести количественное сравнение концентрации фосфолипидных пузырьков, которые использовались в наших исследованиях, и везикул, образующихся в клинических условиях, мы все-таки полагаем, что наши наблюдения сопоставимы с теми процессами, которые происходят спонтанно как составная часть клинической патологии, связанной с малигнизацией и сепсисом. Во-первых, от опухолевых клеток отщнуровы-

ваются везикулы, способные экспрессировать тканевый фактор и собирать протромбиназу как в культуре, так и *in vivo* [36]. Во-вторых, компонент С5b-9 индуцирует высвобождение неадгезивных везикул, на которых может собираться протромбиназа [37, 38], а субкомпонент компонента С1q ведет к экспрессии тромбоцитарных гликопротеидов IIb—IIIa, поддерживающих везикуляцию тромбоцитов *in vitro* [40]. В-третьих, показано, что инулин вызывает у кроликов коагулопатию потребления, которая нуждается в С6 компоненте компонента и ассоциирована с ранним и интенсивным высвобождением тромбоцитарного фактора 3 *in vivo*. Это свидетельствует о том, что в данной модели С5b-9 вызывает везикуляцию тромбоцитов с высвобождением тромбоцитарного фактора 3 [41]. В-четвертых, образование везикул тромбоцитарного происхождения имело место у всех 22 пациентов с ДВС [42]. У пациентов с антифосфолипидными антителами [42] и индуцированной гепарином тромбоцитопенией [43] также были обнаружены тромбоцитарные везикулы, причем оба патологических состояния были ассоциированы с артериальными и венозными гемостатическими осложнениями. Активация компонента в сочетании с коагулопатией потребления, как это происходит в инулиновой модели у кроликов, наблюдалась не только у больных с бактериальным сепсисом (10), но и при вирусной геморрагической лихорадке типа Денге [35]. Однако приведенные наблюдения применимы только к тем случаям, когда воспалительный аппарат бывает востребован чужеродными микроорганизмами (то есть ФНО с индукцией экспрессии тканевого фактора и активация компонента с последующей везикуляцией тромбоцитов). Например, в случае молниеносной септицемии, вызванной *S. aureus*, микроб сам прямо активирует систему гемокоагуляции коагулазой [45].

**Воспалительный стресс-II (реакция системы гемостаза на инфузию *E.coli* по типу системной коагулопатии потребления).** Хотя реакция на LD<sub>100</sub> *E.coli* в виде системной коагулопатии потребления



A



Рис.4А. Модель диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС): описание последовательности событий и стадий (с I по IV) после инфузии  $LD_{100}$  *E. coli*: Последовательность событий в этой модели можно разделить на четыре стадии: воспалительная стадия I (от 0 до 2 часов), коагулопатическая стадия II (от 2 до 6 часов), повреждение и дегенерация клеток, т.е. стадии III и IV (соответственно от 6 до 10 и более 10 часов). Заштрихованная площадь отражает концентрацию частиц *E. coli* в крови. Она достигает максимума около  $1 \times 10^7$  КОЕ/мл через 2 часа, после чего микробы исчезают к 8 часам. Стадия I характеризуется падением числа лейкоцитов и появлением в плазме фактора некроза опухолей, эластазы и тканевого активатора плазминогена, которые достигают максимума концентрации через  $T = +2$  часа. Стадия характеризуется падением концентрации фибриногена и ростом уровня продуктов деградации фибрина. Стадии III и IV характеризуются повышением концентрации маркеров повреждения клеток (АЛТ) и устойчивым падением количества тромбоцитов и артериального давления (АД). Животные погибли через 16–30 часов.

B

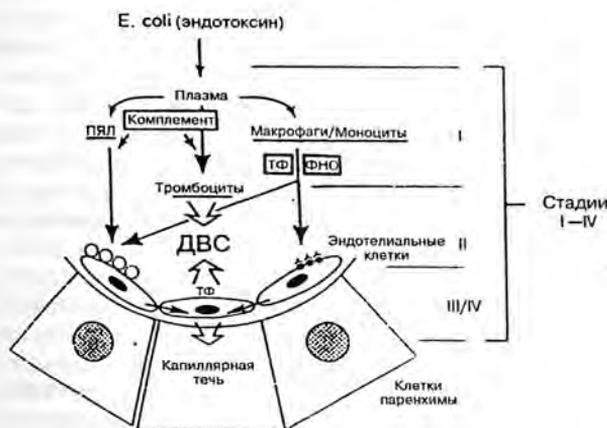


Рис.4В. Модель диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) как реакции павианов на  $LD_{100}$  *E. coli*. Клетки *E. coli* активируют компоненты комплемента, нейтрофилы и макрофаги/моноциты, которые высвобождают медиаторы. Эти медиаторы воздействуют на сосудистый эндотелий, который инициирует и усиливает активацию факторов гемокоагуляции (тканевый фактор, ТФ) с развитием (ДВС). Наконец, в ответ на эти взрывные события, происходящие внутри кровеносного русла, прилежащие паренхиматозные ткани на противоположной стороне эндотелия накапливают жидкость (капиллярная течь) и в конечном итоге подвергаются дегенерации.

ры (ФНО, интерлейкины), а активированные нейтрофилы осуществляют краевое стояние и адгезию к капиллярному и посткапиллярному эндотелию, который высвобождает протеолитические ферменты. Из нейтрофилов поступает эластаза, а потревоженный эндотелий, в свою очередь, выбрасывает тканевый активатор плазминогена. Все это происходит в течение двух часов, пока длится стадия I (см. рис. 4А) и проявляется острой лейкопенией, появлением в плазме ФНО и эластазы из активированных макрофагов и нейтрофилов, а также выделением тканевого активатора плазминогена из эндотелия, который при-

нимает на себя основной удар в этой аномальной воспалительной реакции. Стадия I называется воспалительной.

**Стадия II.** На рис. 4А показано, что стадия II начинается с  $T = +2$  часа со снижения концентрации фибриногена сразу после транзитного падения АД и заканчивается на  $T = +6$  часов, когда концентрация фибриногена становится минимальной. На рис. 4В видно, что стадия I сменяется стадией II, в которой тканевый фактор (ТФ) экспрессируется не только моноцитами/макрофагами, но и эндотелием некоторых участков сосудистого ложа в состоянии дисфункции. Это активирует коагуляционный

каскад с развитием массивной коагулопатии потребления, или ДВС, на обращенной в просвет поверхности эндотелия. Стадия II называется коагулопатической. Эти две стадии соответствуют гипердинамическому, или теплomu, шоку и совпадают с клиренсом частиц *E. coli* из кровотока к  $T=+6$  часам.

**Стадии III и IV.** Рис.4 показывает, что стадия III начинается после  $T=+6$  часов с увеличения плазменной концентрации маркеров повреждения клеток (например, сывороточной АЛТ), которая сопровождается устойчивым снижением АД и тромбоцитопенией. На рис. 4В видно, что в этом процессе комбинация воспалительных и коагулопатических реакций на стадиях I и II вызывает у эндотелия более глубокую дисфункцию, которая проявляется усугублением ДВС (на люминальной поверхности) и капиллярной кровоточивостью (противоположная поверхность). Все это приводит к внутри- и внеклеточному отеку паренхиматозных тканей и переходу клеточного повреждения из обратимой фазы в необратимую, которая характеризует стадию IV и начинается примерно с 10-12 часов. Эти две поздние стадии называются стадиями клеточного повреждения (обратимого) и клеточной дегенерации (необратимой). Они совпадают с гиподинамической реакцией, или холодной фазой шока, павианов в ответ на  $LD_{100}$  *E. coli* (см рис. 4А).

В отличие от описанных ранее моделей гемостатического (ФХа/ФХФС) или воспалительного (ФНО) стресса, которые были воспроизведены компонент за компонентом, для анализа механизма общей реакции организма на взвесь *E. coli* потребовалось введение специфических антител против наиболее важных медиаторов и регуляторов. Ключевым вопросом в этих экспериментах был такой: является ли наблюдаемая на этой модели коагулопатия связующим звеном в летальной цепи событий или это просто эпифеномен? Мы полагаем, что это эпифеномен (побочное явление) по следующим причинам. Во-первых, микросудистый тромбоз не был необратимым и не всегда обнаруживался на вскрытии [48]. Во-вторых, полное ингибирование тромбоза, геморрагии и инфаркта тканей отсроченной инфузией ингибитора пути тканевого фактора не защищало от

$LD_{100}$  *E. coli* [49]. В-третьих, от  $LD_{100}$  *E. coli* не защищало даже полное ингибирование коагулопатических реакций в виде и коагулопатии потребления, и тромботической коагулопатии под действием фактора Ха с ингибированным активным центром [50]. Напротив, антитела против фактора некроза опухоли, хотя и защищали организм от гибели, однако не предотвращали коагулопатию потребления [51]. Это свидетельствует о том, что в данной модели микросудистый тромбоз, хотя и служит прекрасным показателем тяжести реакции, отнюдь не является связующим звеном в летальной цепи событий.

В то же время подавление коагулопатической реакции ранним введением антител к тканевому фактору [52], фактора VIIa с ингибированным активным центром [53] и ингибитора пути тканевого фактора [26, 27] защищало 60—70% животных от  $LD_{100}$  *E. coli*. Это наводит на мысль об иной роли, возможно, провоспалительной, которую могут играть эти близкие факторы свертывания, в частности комплекс тканевого фактора с фактором VIIa. Известно, что фактор VIIa с ингибированным активным центром блокирует кальциевый ток через клеточные мембраны [54, 55]. Кроме того, этот же ингибированный фактор VIIa [53], как и ингибитор пути тканевого фактора [26, 27], уменьшает появление в плазме IL-6 и IL-8 после инфузии  $LD_{100}$  *E. coli*. Эти данные свидетельствуют о том, что активация родственных компонентов системы гемостаза может усиливать и/или пролонгировать уже начавшуюся воспалительную реакцию.

В отличие от описанных выше экспериментов, направленных на подавление функции медиаторов антителами на летальной модели коли-сепсиса, антитела к регуляторам вводили при сублетальном варианте, чтобы выяснить, не станет ли он летальным. Антитела, которые предотвращали активацию протеина С, но не ингибировали активированный протеин С, превращали сублетальную реакцию на сублетальные дозы *E. coli* в летальную [56]. Совместная инфузия активированного протеина С восстанавливала первоначальную реакцию [56].

Подобные результаты были получены при одновременном введении кроликам антител к ингибитору пути тканевого фактора и эндотоксина [57]. Напротив, заместительная инфузия этих двух естественных регуляторов на летальной модели коли-сепсиса спасала жизнь 60—70% животных [26, 56]. Как было уже отмечено, это сопровождалось уменьшением выброса в плазму IL-6 и IL-8. Заместительная терапия антитромбином III, ингибирующим сходные факторы IX, X и тромбин, также обладала протективным действием, однако для этого требовалось введение больших доз антитромбина перед вливанием взвеси *E.coli* [28]. Аргументы в пользу противовоспалительной роли веществ, ингибирующих схожие факторы гемокоагуляции при сублетальном коли-сепсисе, по-видимому, сохраняют свое значение и в экспериментах по введению LD<sub>100</sub> *E.coli*.

Важно добавить, что эти регуляторные вещества образуют тесную ассоциацию с микрососудистым эндотелием посредством прямой связи с рецепторами эндотелиальных клеток и поверхностными структурами [58]. Эти взаимодействия включают связывание ингибитора пути тканевого фактора с гликозаминогликанами [59, 60], протеина С с тромбомодулином [3, 4], активированного протеина С с эндотелиальным рецептором протеина С [61], фактора VIIa с тканевым фактором [62, 63] и антитромбина с гликозаминогликанами [64].

Таким образом, дополнительное объяснение относительной эффективности сходных прокоагулянтов по сравнению с такими ингибиторами, как фактор Ха с ингибированным активным центром или гирудин, состоит в том, что они защищают поверхность микрососудистого эндотелия от повреждения продуктами неконтролируемой, аномальной воспалительной реакции на *E. coli*.

Модуляторы при этой модели *E.coli* так же важны, как и при модели гемостатического стресса под действием фХа/ФХФС. Как отмечалось во введении, реакция павианов на LD<sub>100</sub> *E.coli* варьирует от кровоточивости капилляров, шока и смерти менее чем через 6 часов до микрососудистого тромбоза, почечной недостаточности и гибели в течение 5 суток. На фоне течи сублетальные дозы *E.coli* вызывают массивный

микрососудистый тромбоз. Аналогичная картина наблюдается у животных, которым предварительно на протяжении 6—10 дней вводили IL-6 в дозе 40 мкг/кг. Другие факторы, возрастающие при хронических субклинических воспалительных состояниях, включают макрофагингибирующий фактор и интерферон- $\gamma$ , оба из которых блокируют реактивность клеток к кортизолу [65]. В ответ на *E.coli* у животных с искусственным дефицитом кортизола или нечувствительных к кортизолу развиваются сердечно-сосудистый коллапс и повышенная капиллярная проницаемость [66].

Таким образом, исходное состояние организма, определяемое гормональным, метаболическим и иммунным статусом, может, в свою очередь, влиять на характер клинической реакции на *E.coli*. Это разнообразие реакций, вероятно, имеет место и у пациентов, что осложняет выбор стратегии вмешательства даже тогда, когда известен тип организма. Мы полагаем, что при отсутствии поливалентной терапии для эффективной профилактики и/или лечения требуется понимание основополагающих условий, которые предопределяют тот или иной тип реагирования.

**Конструкция четырех квадрантов.** Предшествующее описание клинических проявлений и некоторых механизмов реакции на *E.coli* можно рассмотреть концептуально, используя схему четырех квадрантов системы гемостаза. На рис. 5А и 5В сравниваются реакции на введение фХа/ФХФС с антителами к протеину С и на инфузию *E.coli*. Обе иллюстрации похожи с той разницей, что животные с чисто гемостатическим стрессом (рис. 5А) остаются живыми, а животные с комбинированным стрессом (воспалительным и гемостатическим — ДВС) погибают (рис. 5В). Эти септические нарушения отличаются от двух только что обсужденных моделей тем, что большая интенсивность воспаления вызывает дисфункцию регуляторной эндотелиальной сети протеина С, тогда как одновременная активация прокоагулянтных элементов (тромбоциты, моноциты/макрофаги), в том числе компонента, ведет к высвобождению фосфолипидных микрочастиц, или везикул. Таким образом, в этом разделе рассмот-

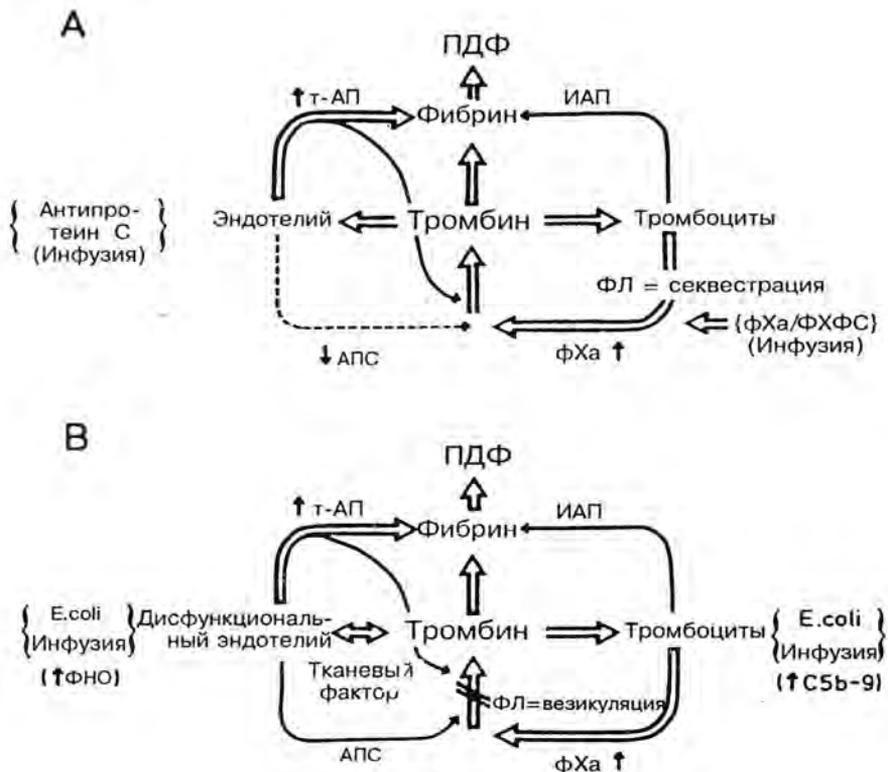


Рис 5. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) как реакция на инфузию fXa/ФХФС плюс антител к протеину С (А) и LD<sub>100</sub> *E. coli* (В). Воспалительный эффект *E. coli* имитирует реакцию на fXa/ФХФС в виде коагулопатии потребления (ДВС). Наблюдаются интенсивное регуляторное возрастание коагуляционной активности (тканевый фактор, Ха) и уменьшение антикоагулянтной активности (АПС) с последующим взрывом активности тромбина и фибринолитической активности (т-АП), как это имеют место после инфузии fXa/ФХФС. Отличия заключаются только в том, что, во-первых, в ответ на LD<sub>100</sub> *E. coli* организм, чтобы воспроизвести эффект fXa/ФХФС и антител к протеину С, использует эндогенные факторы и, во-вторых, воспалительная реакция на LD<sub>100</sub> *E. coli* в дополнение к реакции в виде ДВС запускает самопроизвольные воспалительные процессы (например, повреждение свободными радикалами), которые являются необратимыми и в конечном счете губят организм.

рены исходы или стадии сепсиса, а также вовлекаемые в этот процесс механизмы.

## ВЫВОДЫ

Система гемостаза состоит из четырех квадрантов, каждый из которых реагирует на тромбин. Антикоагулянтный (протеин С) и профибринолитический (т-АП) регуляторные квадранты управляются эндотелием. Они наиболее чувствительны к действию тромбина, и их действие направлено на предупреждение фибринообразования и удаление сгустков. Прокоагулянтный (фактор Ха) и антифибринолитический (ИАП) медиаторные квадранты управляются тромбоцитами. Они менее чувствитель-

ны к тромбину, и их действие направлено на образование и стабилизацию сгустков. Изолированная инфузия только фактора Ха при хорошо сбалансированной системе гемостаза не оказывает никакого действия. Инфузия фактора Ха вместе с фосфолипидными везикулами вызывает стресс антикоагулянтного квадранта протеина С. Однако достаточно введения фактора Ха, антител к протеину С и фосфолипидных везикул, или микрочастиц, чтобы перевесить или подавить основанную на эндотелии регуляторную реакцию антикоагулянта протеина С и вызвать молниеносное развитие ДВС.

На модели воспаления с использованием тромбоза глубоких вен мы показали, что фосфолипидные везикулы

могут увеличивать прокоагулянтную активность эндогенного фактора Ха в сочетании с нарастанием венозного тромбоза и развитием системной коагулопатии (ДВС) точно так же, как они усиливают прокоагулянтную активность инфузирванного экзогенного фактора Ха.

Наконец, на модели воспаления, основанной на коли-сепсисе, были созданы условия, при которых регуляторные реакции протеина С были подавлены и эндотелий становился несостоятельным. В этом случае микроорганизмы *E. coli* (эндотоксин) и воспалительные реакции макроорганизма сами вызывали системную коагулопатию (ДВС) без подавления антикоагулянтной системы протеина С.

## РЕЗЮМЕ

В статье описываются модельные опыты на приматах по изучению сепсиса, вызванного *E. coli*, с акцентом на реакцию системы гемостаза и механизм этой реакции, причем особое внимание уделено роли фосфолипидных микрочастиц в диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС). Понимание принципов того, как система гемостаза реагирует на воспалительный стресс, основывается на рассмотрении этой системы как состоящей из медиаторов и регуляторов. Они объединены в сбалансированную систему, состоящую из четырех функциональных квадрантов. В зависимости от обстоятельств эта система предназначена для контроля за проходимость или за целостностью (сохранностью) сердечно-сосудистой системы.

В первом разделе описываются эти четыре функциональных квадранта: коагуляционный с антикоагулянтным и фибринолитическим с антифибринолитическим. Функции всех квадрантов регулируются тромбином путем его взаимодействия или с эндотелием, или с тромбоцитами. Затем следует описание модуляторов, которые определяют равновесие между четырьмя функциональными квадрантами. Особое внимание уделено тому, как модуляторы, такие, как эстроген, интерлейкин-6 и другие, влияют на баланс между прокоагулянтными **медиаторами** (например, фактор Ха

плюс фосфолипидные микрочастицы, или везикулы) и антикоагулянтными и фибринолитическими **регуляторами** (протеин С, активаторы плазминогена).

Второй раздел посвящен изучению того, как эта система реагирует на воспалительный стресс в серии экспериментов, основанных на ее воссоздании или вмешательстве. Особое внимание уделено роли фосфолипидных частиц, а также определению тех (клинических) обстоятельств, при которых система гемостаза является звеном в летальной цепи событий по сравнению с теми, где она функционирует параллельно (как эпифеномен, или побочное явление).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor F.B., Kosanke S., Emerson T. et al.// Shock. — 1994. — Vol. 42. — P. 92—103.
2. Taylor F.B. Jr. In: Brigham K.L., ed. Endotoxin and Lungs. — N.-Y.: Marcel Dekker, 1994.
3. Esmon C.T.// J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 4743.
4. Esmon C.T., Fukudome K. et al.// 3-rd International Symposium on Fibrinogen-Hemostasis, Inflammation and Cardiovascular Disease, Ulm, Germany, May 3—4, 1996.
5. Hanns M., Collen D.// J. Lab. Clin. Med. — 1987. — Vol. 109. — P. 97.
6. Loskutoff D.J., Edgington T.S.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 3903.
7. Collen D.// Thromb and Haemost. — 1980. — Vol. 43. — P. 77—89.
8. Tesfamariam B.// Free Radicals in Biol. and Med. — 1994. — Vol. 16. — P. 383—391.
9. Read M.A., Meyrick B.O.// In: K.L. Brigham/ ed. Endotoxin and Lungs. — N.-Y.: Marcel Dekker, 1993.
10. Old L.J.// Sci Amer. — 1988. — Vol. 258. — P. 59.
11. Nawroth P.P., Stern D.M.// J. Exp. Med. — 1986. — Vol. 163. — P. 740.
12. Pohlman T.H., Stannes K.A. et al.// J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 4548.
13. Davis E.W., Fujikawa K., Kiesel W.// Biochemistry. — 1991. — Vol. 30. — P. 10366.
14. Booth N.A., Anderson J.A., Bennett B.// J. Clin. Path. — 1985. — Vol. 38. — P. 825.
15. Erickson L.A., Ginsberg M.G., Loskutoff D.J.// J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1465.
16. Sprengos E.D., Kluft C.// Blood. — 1987. — Vol. 69. — P. 381—387.
17. Drake T.A., Cheng J. et al.// Am. J. Pathol. — 1983. — Vol. 142. — P. 458.
18. Taylor F.B. Jr., Hoogendorn H. et al.// Blood. — 1991. — Vol. 79. — P. 1720—1728.
19. Unpublished Observation. Effects of anti protein C and t-PA antibodies on the response to LD<sub>100</sub> *E. coli*.
20. George J.N., El-Harake// In: Beutler E., Lichtman M., Coller B., Kipps T.J. eds. — Williams Hematology (5-th ed.). — N.-Y.: McGraw-Hill Inc, 1996.
21. Taylor F.B. Jr., Chang A.K. et al. 15-th Congress of the International Society on Thrombosis

and Haemostasis — Jerusalem, Israel, June 1116, 1995.

22. *Kruithof E.K.O., Mestries J.C. et al.*//Thromb. and Haemost. — 1997. — Vol. 77. — P. 905–910.

23. *Taylor F., Chang A.C.K. et al.*// Blood. — 1987. — Vol. 78. — P. 918.

24. *Taylor F.B. Jr., Dahlback B. et al.*// Blood. — 1995. — Vol. 86. — 342.

25. *Dahlback B.*//Semin Thromb Hemost. — 1984. — Vol. 10. — P. 139.

26. *Creasey A.A., Chang A.C.K. et al.*// J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2850–2860.

27. *Carr C., Bild G.S. et al.*//Circ. Shock. — 1995. — Vol. 44. — P. 126.

28. *Naylor F.B. Jr., Emerson T.E. Jr. et al.*// Circ. Shock. — 1988. — Vol. 26. — P. 227.

29. *Bajzer L., Taylor F., Tracy P.B.*//Thrombosis and Haemostasis Suppl, pg 596 (abstr.)C-2434). — June 1997.

30. *Angulo L., Chang A.C.K. et al.*// Shock. — 1996. — Vol. 5. — P. 274–279.

31. *Taylor F.B. Jr., He S.E. et al.*// Thromb and Haemost. — 1996. — Vol. 75. — P. 578–584.

32. *Taylor F.B., Chang A.C.K. et al.* Active site inhibited factor VIIa inhibits deep vein thrombosis in the primate. Blood (in press).

33. *Virchow R.*/In: Virchow R. (ed.), Gesammelte Abhandlungen für Wissenschaftlichen Medicin. — 1856, Frankfurt Von Meidinger Sohn. — P. 458–636.

34. *Slack S.M., Cui Y., Turitto V.T.*// Thromb Haemost. — 1993. — Vol. 1. — P. 129–133.

35. *Bokisch V.A., Top F.H. Jr. et al.*//Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 996–1003.

36. *Dvorak H.F., Van De Water L. et al.*//Cancer Res. — 1983. — Vol. 43. — P. 4434–4443.

37. *Wiedmer T., Esmon C.T., Sims P.J.*// Blood. — 1986. — Vol. 68. — P. 875–880.

38. *Ando B., Wiedmer T. et al.*// J. Biol. Chem. — 1988. — Vol. 263. — P. 11907–11914.

39. *Peerschke E.I.B., Reid K.B.M.*// Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 785.(abstr.).

40. *Gemmell C.H., Sefton M.V., Yeo E.L.*//Thromb Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 700 (abstr.).

41. *Zimmerman T.S., Muller-Eberhard H.J.*// J. Exp. Med. — 1971. — Vol. 134. — P. 1601–1607.

42. *Holme P.A., Solum N.O., Brasstad F.*//Thromb Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 1198 (abstr.).

43. *Galli M., Grassi A., Barbuti T.*// Thromb Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 541 (abstr.).

44. *Warkentin T.E., Hayward C.P.M., Santos A.V., Kelton J.G.*//Thromb Haemost. — 1993. — Vol. 69. — P. 912 (abstr.).

45. *He S., Hinshaw L. et al.*//Circ Shock. — 1993. — Vol. 41. — P. 88–102.

46. *Taylor F.B. Jr., Esmon C.T., Hinshaw L.B.*// J. Trauma. — 1991. — Vol. 30. — P. 197.

47. *Taylor F.B. Jr.* /In: JL Ryan, D.C. Morrison, eds. Bacterial Endotoxic Lipopolysaccharides. — 1991. — Vol. 2.

48. *Voss B.L., DeBault L.E. et al.*// Circ Shock. — 1991. — Vol. 33. — P. 142.

49. *Randolf M.M., White G.L. et al.* Complete inhibition of tissue thrombosis and hemorrhage by ALA-TFPI does not account for its protection against E.coli: A comparative study of treated and untreated non surviving baboons challenged with LD<sub>100</sub> E.coli. (Submitted to Thromb and Haemost).

50. *Taylor F.B. Jr., Chang A.C.K. et al.*//Blood. — 1991. — Vol. 78. — P. 364.

51. *Hinshaw L.B., Tekamp-Olsen P., Chang A.C.K. et al.*//Circ Shock. — 1990. — Vol. 30. — P. 279.

52. *Taylor F.B. Jr., Chang A.C.K. et al.*//Circ Shock. — 1991. — Vol. 33. — P. 127.

53. *Taylor F.B. Jr.*// Haemostasis. — 1996. — Vol. 26. — P. 83–91.

54. *Rottingen J.A., Enden T. et al.*//J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 4650.

55. *Camerer E., Rottingen J.A. et al.*//J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 29034.

56. *Taylor F.B. Jr., Chang A. et al.*//J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 918.

57. *Sandest P.M., Warm-Cramer B.J. et al.*//Blood. — 1991. — Vol. 78. — P. 1496–1502.

58. *Taylor F.B. Jr.* /In: Muller-Berghaus G. et al. eds. DIC: Pathogenesis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. — N.-Y., 1993.

59. *Broze G.J. Jr.* Blood Coagul Fibrinol. — 1995. — Vol. 6. — P. 7–13.

60. *Rapaport S.I.*//Thromb and Haemost. — 1991. — Vol. 66. — P. 6–15.

61. *Kurosawa S., Stearns-Kurosawa D.J. et al.*// J. Clin. Invest. — 1995; abstract.

62. *Davie E.W.*//Thromb Haemostas. — 1995. — Vol. 74. — P. 1–6.

63. *Bom V.J.J., Bertina R.M.*//Biochem J. — 1990. — Vol. 265. — P. 327–336.

64. *Marcum I.A., Rosenberg R.D.*//Biochemistry. — 1984. — Vol. 23. — P. 1730.

65. *Calandra T., Bucala R.*//J. Inflamm. — 1996. — Vol. 47. — P. 39–51.

66. *Hinshaw L.B., Beller B.K. et al.*//Circ Shock. — 1985. — Vol. 16. — P. 265–277.

Поступила 15.04.99.

## BABOON MODELS OF *E. COLI* SEPSIS: ROLE OF PHOSPHOLIPID MICROPARTICLES IN DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

*Fletcher B. Taylor Jr. M.D.*

### S u m m a r y

The experiences with primate models of *E.coli* sepsis with emphasis on the responses of the homeostatic system and the mechanism of these responses with emphasis on the role of phospholipid microparticles in mediating disseminated intravascular coagulation, (DIC) are described. Understanding the principles of how the homeostatic system responds to inflammatory stress depends on viewing this system as a collection of mediator and regulator factors. They are integrated into a balanced system consisting of four functional quadrants. Depending on circumstances this system is designed to control either the patency or the integrity of the cardiovascular system.

\*Oklahoma Medical Research Foundation 825 N.E. 13th Street, Oklahoma City, OK 73104, USA.

Grant Support: NIH 2 R01 GMHL37704-13.

## СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И Na-Li ПРОТИВОТРАНСПОРТОМ?

*И.А. Латфуллин, В.Ф. Ахметзянов, В.Н. Ослопов*

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. И.А. Латфуллин),  
кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. В.Н. Ослопов)  
Казанского государственного медицинского университета*

Современная медицинская наука ведет постоянный поиск не только новых способов лечения заболеваний, но и методов, выявляющих предрасположенность к болезням, а также факторов, влияющих на особенности течения патологических процессов. Особый интерес ввиду своей универсальности представляет изучение процессов в клеточной мембране. Мембрана клетки — это уникальная система, от особенностей деятельности которой зависит состояние биологических процессов. Среди клеточных феноменов, доступных для исследования, важное место занимает определение проницаемости мембраны эритроцита для иона натрия [18]. Многочисленность работ в этой сфере объясняется доступностью и простотой этого метода [16]. Причем при обнаружении изменений в скорости ионообмена многие исследователи стараются возвести данный параметр в ранг маркера, предиктора той или иной патологии.

Дискутируется вопрос о роли повышенной проницаемости мембраны для натрия при артериальных гипертензиях [4, 14—16], дислипидемиях [5, 9, 12], инсулинорезистентности [16], гипертрофии левого желудочка [4], нефропатиях [17]. Многие исследователи приходят к выводу, что высокая активность  $\text{Na}^+$ -обмена может являться маркером риска сердечно-сосудистой патологии [8, 14, 16], полагая, что в ее основе лежат метаболические изменения в гипертрофированном миокарде [4, 16], нарушения липидного обмена [10, 11]. В доступной литературе мы не обнаружили работ по определению активности клеточной мембраны в отношении  $\text{Na}^+$  при ИБС. Поэтому целью нашего исследования являлось изучение мембранной проницаемости при остром инфаркте миокар-

да (ИМ) при различных вариантах его течения.

Были обследованы 78 мужчин в возрасте от 29 до 63 лет (средний возраст —  $48,6 \pm 0,9$  года), госпитализированные по поводу ИМ в кардиологическое отделение больницы скорой медицинской помощи г. Казани. Диагноз ИМ был основан на типичных жалобах, анамнезе, данных динамического электрокардиографического и ферментативного исследований. У 77 больных был диагностирован ИМ с зубцом Q, у одного — без зубца Q. У 43 человек развился некроз передней локализации, у 33 — нижней, у 2 — передни нижней. У 10 больных ранее уже был ИМ. Заболевание в 22 случаях протекало с нарушением ритма, в том числе в 4 — с фибрилляцией желудочков, в 5 — с тромбоэндокардитом и/или эпистенокардитическим перикардитом, в 2 — с острой левожелудочковой недостаточностью, в 2 — с развитием рецидива, в одном — с формированием аневризмы левого желудочка. Исходная артериальная гипертензия была у 13 человек, сахарный диабет — у 4.

Все больные получали традиционную терапию — тромболитики при госпитализации, нитраты, гепарин, дезагреганты, по показаниям  $\beta$ -адреноблокаторы, ИАПФ.

Проницаемость мембраны эритроцитов оценивали методом определения максимальной скорости  $\text{Na-Li}$  противотранспорта в эритроцитах [7]. Метод заключается в измерении обмена внутриклеточного лития в загруженных этим ионом клетках на внеклеточный натрий из среды инкубации. Максимальную скорость  $\text{Na-Li}$  противотранспорта (в микромолях  $\text{Li}$  на 1 л клеток в 1 час) определяли как разность между concentra-

Средние величины скорости Na-Li противотранспорта по дням от начала заболевания ИМ

Дни от развития ИМ	n	Средние показатели, мкмоль Li/(л <sub>кл</sub> · ч)	P с контролем
1—2-е	14	272,0±27,6	> 0,01
3-и	14	273,3±50,8	> 0,01
4—5-е	16	298,7±19,0	> 0,01
6—10-е	19	268,7±25,8	> 0,01

цией лития в среде, богатой натрием, и в среде, свободной от натрия, через 60 минут инкубации [2]. Взятие крови производили утром натощак и в течение часа при температуре тающего льда пробы доставляли в лабораторию. Проницаемость анализировали на 1—2-е сутки с момента развития ИМ у 14 больных, на 3-и — у 14, на 4—5-е — у 16, на 6—10-е — у 19, на 10—24-е — у остальных 15. В 6 случаях мембранную проницаемость исследовали в динамике при госпитализации и перед выпиской больных.

В качестве контроля были использованы данные В.Н. Ослопова, полученные при обследовании 417 мужчин г. Казани тех же возрастных групп [2]. Средняя величина активности Na-Li противотранспорта, полученная при исследовании 78 человек, составляла  $271,47 \pm 13,9$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч), что статистически не отличалось от контроля ( $282,8 \pm 5,3$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч);  $P > 0,01$ ). В группе из 51 человека, у которых ИМ протекал без осложнений, средний показатель равнялся  $267,1 \pm 14,5$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч). Разница с контролем была статистически незначима ( $P > 0,01$ ).

Таблица 1

Показатели Na-Li противотранспорта в зависимости от течения ИМ

Варианты течения ИМ	n	Средние показатели, мкмоль Li/(л <sub>кл</sub> · ч)	P с контролем
Повторные ИМ	10	254,4±35,0	> 0,01
Нарушения ритма	22	291,8±34,8	> 0,01
Фибрилляция желудочков	4	413,8±131,9	< 0,001
Воспалительные осложнения	5	381,8±116,1	< 0,001
Острая левожелудочковая недостаточность	2	295,0±12,0	> 0,01

Остальные показатели представлены в табл. 1.

В группе больных ИМ с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) активность противотранспорта практически не превышала этот же показатель у больных ИМ без АГ ( $P > 0,01$ ) —  $276,7 \pm 25,7$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч) и  $270,4 \pm 15,9$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч). В то же время такое сопутствующее заболевание,

как сахарный диабет, сопровождалось заметным изменением проницаемости мембраны эритроцитов для натрия —  $366,25 \pm 106,96$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч) по сравнению с контролем ( $P < 0,001$ ).

Результаты анализа средних величин противотранспорта по дням от начала ИМ приведены в табл. 2. Зависимости значений от сроков течения заболевания нами не обнаружено.

Оценка средних показателей в последующие дни не проводили из-за небольшого числа больных, у которых пробы брали на поздних сроках. Исследование Na-Li противотранспорта у 6 больных в динамике заболевания, то есть в начале и конце лечения, также показало, что скорости ионообмена оставались статистически неизменными —  $291,5 \pm 73,9$  и  $284,7 \pm 71,4$  мкмоль Li/(л<sub>кл</sub> · ч) соответственно ( $P > 0,01$ ). Подобная же устойчивость Na-Li противотранспорта во времени у одних и тех же людей отмечена и другим исследователями при различных состояниях [1, 3, 13].

Таким образом, по нашим данным, существенных различий в средних скоростях Na-Li противотранспорта у больных ИМ, в том числе с сопутствующей АГ и общей популяцией, не обнаружено. Лишь у больных с воспалительными осложнениями ИМ, фибрилляцией желудочков выявлено достоверное увеличение средних скоростей транспорта натрия через мембрану. Это наводит на мысль, что состояние Na-Li противотранспорта определяется генетической особенностью индивида и даже такое стрессовое заболевание, как ИМ, не в состоянии изменить его константу. И все же на данном этапе работы можно полагать, что высокая активность Na-Li противотранспорта может являться маркером осложненного течения ИМ (фиб-

риляция желудочков, тромбозэндокардит).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жарова Е.А. Роль нарушения мембранно-клеточного транспорта натрия, функции почек, ренин-ангиотензин альдостероновой системы и показателей гуморального иммунитета в развитии и течении гипертонической болезни: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1993.
2. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1996.
3. Adroga N., Canessa M.//Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 795—804.
4. Adronico G., Mangano M.T. et al.//J. Hypertens. — 1993. — Vol. 11. — P. 1097—1101.
5. Bunker C.H., Wing R.R. et al.//J. Hum.Hypertens. — 1991. — Vol. 5. — P. 381-392.
6. Canessa M.//Curr-Opin-Nephrol-Hypertens. — 1994. — Vol. 3. — P. 511—517.
7. Canessa M., Adroga N. et al.//N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772—776.
8. Diez J., Arrazola A.//Cardioscience. — 1991. — Vol. 2. — P. 87—92.
9. Engelmann B., Duhm J. et al.//Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 99. — P. 151—163.
10. Foule W.J., Fernandez M. et al.//Metabolism. — 1996. — Vol. 45. — P. 961—965.
11. Hardman T.C., Dubrey S.W. et al.//J. Hum-Hypertens. — 1995. — Vol. 9. — P. 589—596.

12. Hunt S.C., Williams R.R., Ash K.O.//Cardiovasc-Drugs-Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 357—362.
13. Ibsen K.K., Jensen H.E., Wieth J.O., Fender J.//Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 703—709.
14. Nosadini R., Semplicini A. et al.//Hypertension. — 1991. — Vol. 18. — P. 191—198.
15. Srephen T. Turner, Charles E. Sing//J. of Hypertension. — 1996. — Vol. 14. — P. 829—837.
16. Timothy C.//J. of Hypertension. — 1996. — Vol. 14. — P. 695—703.
17. Walker J.D., Tariq T., Viberti G.//BMJ. — 1990. — Vol. 301. — P. 635—638.
18. Using H.H.//Physiol. Rev. — 1949. — Vol. 29. — P. 127—155.

Поступила 13.09.98.

## IS THERE A RELATION BETWEEN MYOCARDIAL INFARCTION AND Na-Li COUNTERTRANSPORT

I. A. Latfullin, V.F. Akhmetzyanov, V.N. Osloпов

### Summary

Membrane permeability in acute myocardial infarction and its course variants is studied. It is suggested that the state of Na-Li countertransport is defined by the genetic peculiarity of an individual and even as stress disease as myocardial infarction leaves its constant unchanged. High activity of Na-Li countertransport is a marker of the complicated course of myocardial infarction.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*Л.А. Лецинский, И.Р. Гайсин, И.В. Логачева*

*Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Л.А. Лецинский)  
Ижевской государственной медицинской академии*

Летальность и стойкая утрата трудоспособности при острых формах ИБС остаются высокими [5, 11], что побуждает к поиску путей повышения эффективности терапии больных инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией (НС). В настоящее время накоплено значительное количество фактов, свидетельствующих о существенной роли мембранодеструктивных процессов в реализации метаболических и функциональных нарушений миокарда при острой коронарной недостаточности [8, 17]. Изменение структурно-функциональной организации мембран связано, в частности, с дисбалансом в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [3, 4, 14], активацией эндогенных фосфолипаз [10] и сдвигами в фосфолипидном спектре [9]. В клинической кардиологии имеется опыт применения различных средств антиоксидантной защиты при острых и хронических формах ИБС: витаминов Е, А, С [6, 16, 18, 19], эмоксипина, церулоплазмина, гистохрома. Единичные работы посвящены использованию препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды — ЭсФЛ [1], а также новому антиангинальному и одновременно антиоксидантному средству — предукталу [12, 15].

В связи с этим основной целью нашей работы являлась оценка эффективности предуктала (триметазидина), эссенциале-форте, липостабила-форте и  $\alpha$ -токоферола ацетата в комплексном лечении больных ИМ и НС, их сравнительная характеристика на базе комплексного клинического наблюдения и динамических лабораторно-инструментальных исследований.

Обследованы 306 больных с острыми формами ИБС (158 больных ИМ, 148 — НС), находившихся на стационарном

лечении в специализированных отделениях Республиканского кардиологического клинического диспансера и медико-санитарной части № 1 АООТ “Ижмаш”, и 32 здоровых человека. Все больные (только мужчины в возрасте до 65 лет без сопутствующего сахарного диабета, почечной и печеночно-клеточной недостаточности) были разделены на 9 групп. 32 пациента с ИМ и 38 — с НС, получавшие только традиционную медикаментозную терапию (нитраты, гепарин, аспирин, при необходимости симптоматические средства), составили соответственно I К и II К (контрольные) группы сопоставления. В лечении пациентов основных групп, наряду с традиционной фармакотерапией ИМ и НС, использовали препараты, обладающие антиоксидантной активностью: в I П (31 больной ИМ) и II П (36 больных НС) группах — предуктал (П) в суточной дозе 60 мг (по 1 таблетке 3 раза в день), в I Э (38 больных ИМ) и II Э (35 больных НС) группах — эссенциале-форте (Э) по 6 капсул в сутки (или 1800 мг ЭсФЛ), в I Л группе (36 больных ИМ) — липостабил-форте (Л) в суточной дозе ЭсФЛ 1800 мг (6 капсул), в I Т (21 больной ИМ) и II Т (38 больных НС) группах —  $\alpha$ -токоферола ацетат (Т) по 600 мг в сутки (капсулы по 200 мг масляного раствора). Работа велась с согласия информированных больных.

Достоверных различий по возрасту, локализации и обширности инфаркта в сравниваемых группах не было. Группы сравнения больных НС были почти одинаковы по возрасту и тяжести течения заболевания, за исключением более молодой по составу больных II П группы и более легкой по клинической характеристике II Т группы. Срок наблюдения пациентов с ИМ составил 10 дней, с НС — 20 дней.

Динамическое клиническое наблюдение основывалось на балльном кодировании степени острой недостаточности кровообращения (ОНК), выраженности болевого синдрома, потребности в нитратах и толерантности к физическим нагрузкам [6, 7]. Интегральными критериями оценки стали развитие или рецидив ИМ в течение наблюдаемого периода.

Лабораторный контроль включал серийное определение показателей резорбционно-некротического синдрома, параметров гемостаза, липидного спектра сыворотки крови, а также уровня ПОЛ методом активированной хемилюминесценции на аппарате "ХЛГ-1" (Н. Новгород) и устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу по оригинальному методу (патент № 95110269/14, 1995 г.).

С целью контроля специальных лабораторных методов были изучены параметры ПОЛ и стабильности клеточных мембран у 32 здоровых мужчин в возрасте от 34 до 60 лет (III контрольная группа).

Инструментальная диагностика основывалась на сигмальном анализе изменений стандартной ЭКГ с расчетом условного размера пораженного миокарда при инфаркте по G. Wagner et al. [20], данных эхокардиоскопии, интегральной реографии тела, суточного мониторирования ЭКГ, велоэргометрии — ВЭМ, конъюнктивальной биомикроскопии — БМС.

Статистический анализ данных производили с использованием критерия t Стьюдента и разностного метода.

Динамика клинических показателей свидетельствовала об эффективности комплексной терапии острых форм ИБС с включением ингибиторов ПОЛ. Так, проявлений ОНК в I П группе больных, принимавших предуктал, с 3-го дня ИМ было достоверно меньше, чем в других группах, в большинстве из которых отмечена тенденция к усилению ОНК на 2–5-е дни. Динамика тяжести болевого синдрома при ИМ и НС характеризовалась достоверным ее снижением в контрольных группах на 2-й день лечения ( $P_{1-2} < 0,001$ ; табл. 1).

Включение антиоксидантов (АО) позволило усилить или потенцировать эффект антиангинальной терапии.

На следующий день после назначения АО интенсивность болей в основных группах оказалась ниже, чем в контрольных ( $P < 0,001$ ). Наиболее эффективное антиангинальное действие оказало сочетание традиционных фармакопрепаратов с предукталом. Уменьшение интенсивности и частоты ангинозных болей сопровождалось снижением потребности больных в нитратах (табл. 2). В группах активного воздействия количество применяемых нитратов в ходе наблюдения было ниже, чем в контроле. Разностный градиент снижения балльного выражения потребности в нитратах к 10-му дню ИМ ( $\Delta M = M_1 - M_{10}$ ) оказался наибольшим в I П группе (1,13) против 0,63 в I Л, 0,43 в I Т, 0,42 в I Э и 0,37 в I К группах. При НС потребность в дополнительном приеме больными нитроглицерина существенно ограничилась по сравнению с контролем ( $P_{п-к} < 0,05$ ).

Использование предуктала при НС позволило также значительно, чем в других группах, повысить переносимость больными физических нагрузок — на 2,06 балла согласно балльной оценке ( $P_{п-к}, P_{п-э}, P_{п-т} < 0,001$ ).

Анализ данных нагрузочной пробы (ВЭМ) при ИМ и НС показал повышение уровня реадaptации к физическим нагрузкам под влиянием комплексной терапии сочетанием основных (базисных) и антиоксидантных препаратов. Так, достигнутая мощность нагрузки у больных ИМ в основных группах после курса комбинированной терапии была достоверно выше по сравнению с контрольной ( $30,3 \pm 4,2$  Вт) и в I П группе составила в среднем  $47,7 \pm 5,4$  Вт, в I Э —  $50,0 \pm 5,1$  Вт, в I Л —  $52,0 \pm 4,8$  Вт, в I Т —  $58,3 \pm 10,2$  Вт ( $P_{п-к, э-к, т-к} < 0,05$ ;  $P_{л-к} < 0,01$ ). У больных НС, принимавших эссенциале, в конце стационарного лечения толерантность к нагрузке оказалась существенно выше, чем при поступлении ( $56,5 \pm 9,3$  и  $97,3 \pm 12,3$  Вт;  $P < 0,05$ ), а во II П группе (предуктал) — выше, чем в контроле ( $118,6 \pm 15,6$  против  $77,3 \pm 10,2$  Вт;  $P_{п-к} < 0,05$ ).

Рецидив ИМ имел место в течение 10 дней трижды — по одному случаю в I Л (3,13%), I П (3,23%) и I Т (4,76%) группах ( $P > 0,05$ ). ИМ при НС развился у од-

Таблица 1

Динамика интенсивности болевого синдрома ( $M \pm m$ , баллы, max — 5 баллов, min — 1 балл)

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день	14-й день	20-й день	P при сравнении с 1 днем	$\Delta M$
	ИМ									
I К	4,13±0,17	2,41±0,24	2,00±0,23	2,16±0,18	2,25±0,21	2,09±0,19	—	—	1—2 и ост. дни < 0,001	2,04
I П	4,71±0,11	1,35±0,18	1,26±0,10	1,23±0,07	1,10±0,05	1,10±0,05	—	—	1—2 и ост. дни < 0,001	3,61
I Л	3,31±0,11	2,63±0,11	2,34±0,11	2,46±0,10	2,29±0,10	2,34±0,11	—	—	1—2 и ост. дни < 0,001	2,57
I Э	4,47±0,12	1,32±0,16	1,61±0,22	1,68±0,20	1,24±0,09	1,32±0,13	—	—	1—2 и ост. дни < 0,001	3,15
I Т	4,24±0,24	1,24±0,20	1,14±0,11	1,24±0,17	1,10±0,10	1,00±0	—	—	1—2 и ост. дни < 0,001	3,24
$P_{п-к}$	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	—	—	—
$P_{л-к}$	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	—	—	—
$P_{э-к}$	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001	—	—	—	—
$P_{т-к}$	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	—	—	—
НС										$M_1 - M_{20}$
II К	3,61±0,12	3,05±0,10	2,92±0,11	2,97±0,11	2,92±0,12	2,87±0,09	2,79±0,09	2,68±0,11	1—2 и ост. дни < 0,001	0,93
II П	3,76±0,14	2,30±0,12	1,76±0,10	1,82±0,09	1,64±0,10	1,52±0,09	1,48±0,09	1,52±0,09	1—2 и ост. дни < 0,001	2,24
II Э	3,31±0,11	2,63±0,11	2,34±0,11	2,46±0,10	2,29±0,10	2,34±0,11	2,26±0,12	2,20±0,11	1—2 и ост. дни < 0,001	1,11
II Т	3,21±0,13	2,59±0,13	2,49±0,11	2,44±0,11	2,38±0,10	2,41±0,09	2,46±0,11	2,38±0,09	1—2 и ост. дни < 0,001	0,83
$P_{п-к}$	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	—
$P_{э-к}$	> 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	—	—
$P_{т-к}$	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05	—	—

Таблица 2

Динамика потребности в нитратах ( $M \pm m$ , баллы, max — 5 баллов, min — 1 балл)

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день	14-й день	20-й день	P при сравнении с 1-м днем	$\Delta M$
	ИМ									
I К	2,93±0,15	2,72±0,14	2,59±0,11	2,53±0,11	2,56±0,14	2,56±0,14	—	—	1-5 < 0,05; ост. дни > 0,05	0,37
I П	3,16±0,13	2,39±0,14	2,29±0,13	2,16±0,11	2,30±0,10	2,03±0,10	—	—	1-2 и ост. дни < 0,001	1,13
I Л	3,31±0,13	2,86±0,07	2,86±0,06	2,80±0,07	2,74±0,08	2,68±0,08	—	—	1-2, 1-3 < 0,01; 1-5 и ост. дни < 0,001	0,63
I Э	3,03±0,11	2,68±0,08	2,66±0,08	2,63±0,08	2,63±0,09	2,61±0,09	—	—	1-2 < 0,05; 1-3 и ост. дни < 0,01	0,42
I Т	2,81±0,11	2,57±0,11	2,62±0,11	2,57±0,11	2,57±0,11	2,38±0,15	—	—	1-10 < 0,05 и ост. дни > 0,05	0,43
$P_{п-к}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	—	—	—	—
$P_{л-к}$	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	—	—	—
$P_{э-к}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	—	—	—
$P_{т-к}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—	—	—	—
НС										$M_1 - M_{10}$
II К	3,34±0,13	3,08±0,10	2,95±0,10	2,92±0,13	2,82±0,11	2,92±0,11	2,89±0,10	2,84±0,11	1-2 > 0,05; 1-3, 5-10 < 0,05; 1-7, 14, 20 < 0,001	0,50
II П	2,55±0,25	2,03±0,12	1,58±0,11	1,45±0,11	1,33±0,08	1,33±0,08	1,33±0,08	1,36±0,08	1-2 > 0,05; 1-3 и ост. дни < 0,001	1,19
II Э	2,80±0,14	2,54±0,12	2,46±0,12	2,37±0,11	2,20±0,10	2,26±0,12	2,11±0,12	2,03±0,10	1-2, 3 > 0,05; 1-5 < 0,05; 1-10 < 0,01; 1-7, 14, 20 < 0,001	0,77
II Т	2,87±0,15	2,54±0,15	2,36±0,12	2,36±0,11	2,28±0,11	2,31±0,11	2,23±0,11	2,18±0,10	1-2 > 0,05; 1-3, 5, 7, 10 < 0,01; 1-14, 20 < 0,001	0,69
$P_{п-к}$	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	—
$P_{э-к}$	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	—	—
$P_{т-к}$	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	—	—

Динамика размера очага поражения у больных ИМ в ходе наблюдения  
( $M \pm m$ , усл. ед. по G. Wagner)

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день	P
I К	16,9±2,2	19,9±2,4	22,1±2,5	23,3±2,5	23,1±2,5	22,3±2,5	все дни P > 0,05
I П	20,7±2,8	21,9±2,5	18,0±2,2	16,5±2,0	15,1±2,2	12,9±2,1	P <sub>1-2, 3, 5</sub> > 0,05; P <sub>1-7, 2-5</sub> < 0,05; P <sub>1-10, 2-7</sub> < 0,01
I Л	17,3±2,2	18,9±2,4	17,3±2,2	16,2±2,4	16,2±2,5	15,6±2,5	все дни P > 0,05
I Э	17,2±2,6	19,2±2,5	18,9±2,8	18,9±2,8	18,3±2,3	18,1±2,8	все дни P > 0,05
I Т	17,5±3,5	17,1±3,8	16,7±3,7	16,9±3,5	16,4±3,3	17,2±3,5	все дни P > 0,05
P <sub>п-к</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	—
P <sub>л-к</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	—
P <sub>э-к</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—
P <sub>т-к</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—

ного больного в II К, Э и Т группах (2,63%, 2,96% и 2,56%; P>0,05). Во II П группе ИМ не был диагностирован ни разу.

Анализ динамики аритмического синдрома выявил способность предуктала в сочетании с традиционными препаратами купировать при ИМ все проявления желудочковой экстрасистолии. Сложные нарушения ритма в виде групповых желудочковых экстрасистол или бигеминии при поступлении в ПИТ были зарегистрированы у 4 (12,9%) больных, единичные желудочковые экстрасистолы — у 6 (19,4%) в I П группе. В конце наблюдения ни у одного больного ИМ, принимавшего предуктал, желудочковые экстрасистолы не встречались. Влияя на метаболизм миокарда в условиях ишемии, предуктал, вероятно, повышает эффективность антиаритмических средств или сам оказывает косвенное антиаритмическое действие, что согласуется с данными [2] об антиаритмическом действии антиоксидантов. Другой значимой динамики аритмического синдрома в группах больных ИМ, а также при НС не выявлено.

Кардиопротекторное действие сочетанной с АО терапии доказывает динамика размера очага поражения при ИМ в сравниваемых группах больных (табл. 3). В группе сопоставления отмечена тенденция к увеличению объема пораженного миокарда по G. Wagner et al. к 5-му дню с последующим недостоверным его ограничением (уменьшением). В основных группах тенденция к ограничению (уменьшению) величины пораженного

миокарда была прослежена с 3-го дня ИМ, а в I П группе произошло существенное ее уменьшение в 1,61 раза (с 20,67±2,84 до 12,86±2,08 усл. ед.) на 5—10-е дни (P<0,01). В группах больных НС отмечена достоверно более выраженная положительная динамика изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ под влиянием предуктала и эссенциале, отражающая более полную нормализацию процессов реполяризации миокарда. Применение предуктала в терапии НС привело к исчезновению имевшихся эпизодов безболевого ишемии миокарда. Контроль кардио- и гемодинамических параметров в острой фазе ИМ и у больных НС не выявил прямого влияния на них нового антиангинального средства предуктала.

С целью изучения одной из сторон лечебного эффекта АО были исследованы терминальные отделы сосудистого русла. Установлено, что АО оказывали влияние на внутрисосудистый кровоток, где, очевидно, за счет их антиагрегантного эффекта уменьшилось сладжирование форменных элементов крови, а также увеличилась скорость кровотока. Лечебное действие предуктала и эссенциале проявилось и в достоверном уменьшении периваскулярного отека (вероятно, за счет снижения мембранной проницаемости), а также в увеличении количества перфузируемых капилляров. Полученные результаты конъюнктивной БМС свидетельствуют о том, что позитивное клиническое влияние АО реализуется и через систему микроциркуляции. Очевидно, это один

Динамика интенсивности ПОЛ и устойчивости клеточных мембран в остром периоде ИМ и при ИС (M±m)

Группы	ПОЛ, имп/с				Устойчивость мембран, с			
	ИМ		ИС		ИМ		ИС	
	1-3-й дни	10-й день	до лечения	после лечения	1-3-й дни	10-й день	до лечения	после лечения
IK	189,4±6,8	168,5±8,4	160,8±10,1	158,6±6,3	135,4±6,3	158,2±6,6	135,4±6,3	145,4±8,2
P		> 0,05		> 0,05		< 0,05		> 0,05
II	197,7±6,9	148,2±5,5	169,8±7,3	130,8±5,9	135,5±6,1	168,3±5,7	139,9±5,6	172,1±7,4
P		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001
III	183,4±5,5	141,7±5,7	—	—	138,3±7,4	170,2±8,8	—	—
P		< 0,001				< 0,01		
IV	188,6±6,0	144,9±4,9	162,4±6,3	138,1±5,8	132,2±5,7	167,1±6,5	147,9±8,4	179,9±12,4
P		< 0,01		< 0,01		< 0,001		< 0,05
IV	186,3±9,7	144,6±7,2	159,2±5,2	140,4±5,6	136,7±6,4	166,0±9,1	151,9±7,2	179,7±9,2
P		< 0,01		< 0,05		< 0,05		< 0,05
Здоровые	119,8±3,4	—	—	—	181,1±6,3	—	—	—
P <sub>п-к</sub>	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P <sub>л-к</sub>	> 0,05	< 0,01	—	—	> 0,05	> 0,05	—	—
P <sub>э-к</sub>	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P <sub>т-к</sub>	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
P <sub>здор.-к</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,01
P <sub>здор.-п</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05
P <sub>здор.-л</sub>	< 0,001	< 0,001	—	—	< 0,001	> 0,05	—	—
P <sub>здор.-э</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05
P <sub>здор.-т</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05

из механизмов их антиангинального эффекта. Улучшение микроциркуляции, предположительно, — результат взаимодействия АО, мембранных структур клетки и релаксирующих факторов эндотелия.

Резорбционно-некротический синдром, в известной мере характеризующий деструктивные и адаптационные (репаративные) процессы, в группах активного воздействия претерпевал в целом более выраженные и быстрые позитивные изменения, чем в контроле.

Анализ активированного времени рекальцификации при ИМ выявил усиление свертывания крови в течение наблюдаемых 10 дней. Применение АО не вызвало изменения этой динамики.

Известно, что острые формы ИБС протекают с изменениями свойственного больному липидного спектра крови [13]. Однако в литературе нет сведений о влиянии ингибиторов ПОЛ на липидный обмен при обострении ИБС. Нами установлено, что на 5-й день ИМ у больных всех групп был снижен уровень всех исследованных фракций липидов (общего холестерина — ХС, триглицеридов — ТГ, общих фосфолипидов — ФЛ, холе-

стерина липопротеидов высокой и низкой плотности — ХС ЛПВП, ХС ЛПНП): достоверно — в контрольной и недостоверно — в группах активного воздействия. В дальнейшем, к 10-му дню заболевания, уровень ХС, ТГ, ФЛ и в большинстве случаев ХС ЛПНП и ХС ЛПВП достигал или превышал исходные значения. Это может быть связано с уменьшением и последующим восстановлением синтеза липидов в печени при ИМ и изменением характера питания больных. ИС сопровождалась недостоверным снижением содержания в сыворотке крови основных липидных фракций. Использование АО в комплексном лечении больных ИС также не приводило к существенным изменениям показателей липидов в крови.

Одним из основных факторов воздействия на функционирование клеточных мембран и жизнедеятельность клетки является состояние свободно-радикального окисления липидов [4, 8, 17]. В связи с этим значительный интерес представляют данные о влиянии комплексной терапии ИМ и ИС с включением АО на процессы ПОЛ и состояние стабильности клеточных структур. Нами

установлено, что у больных ИМ и НС в исходном состоянии определяются высокий уровень ПОЛ и снижение устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу (табл. 4). При этом ИМ сопровождается более выраженной, чем НС, интенсификацией свободно-радикального окисления фосфолипидов мембран и соответственно дестабилизацией мембранных структур клетки, что характеризует степень ишемического повреждения сердечной мышцы. В дальнейшем (без лечения АО) в группах больных ИМ и НС прослеживается лишь тенденция к нормализации ПОЛ, в меньшей степени у больных происходит и восстановление клеточных мембран.

Включение в лечебный комплекс при острых формах ИБС препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, приводило к эффективному уменьшению уровня ПОЛ — на 25% в I П и на 23% во II П группах, на 23% в I Л и I Э группах и на 15% во II Э группе, на 22% в I Т и на 12% во II Т группах (в контрольных группах активность ПОЛ снизилась к концу наблюдения на 11% при ИМ и всего на 1% при НС). Все это свидетельствует о наличии выраженных самостоятельных антиоксидантных свойств у предуктала, липостабила и эссенциале, не уступающих таковым у витамина Е. При этом предуктал по ряду параметров оценки превосходит по антиоксидантному эффекту  $\alpha$ -токоферол.

Снижая активность модифицирующих мембраны процессов ПОЛ, АО оказывают мембранопротекторное (цитопротекторное) действие. В нашем исследовании стабильность мембран после курсового применения предуктала возросла на 24% при ИМ и на 23% при НС, липостабила — на 23% при ИМ, эссенциале — на 26% при ИМ и 22% при НС,  $\alpha$ -токоферола — на 21% и 18% соответственно. В группах сопоставления устойчивость мембран к концу наблюдения возросла при ИМ на 17%, у больных НС — лишь на 6%. Во всех основных группах больных в отличие от контрольных к концу наблюдения средний показатель времени

устойчивости эритроцитов к гемолизу не отличался достоверно от среднего уровня группы здоровых лиц. Вероятно, за счет уменьшения перекисной модификации мембран, а также благодаря восстановлению их фосфолипидного состава АО повышают устойчивость клеток к неблагоприятным последствиям ишемии миокарда, то есть оказывают цитопротекторное действие. Более выраженные мембранопротекторные свойства, фиксируемые по оригинальному методу, выявлены у предуктала и комплексных препаратов, содержащих ЭсФЛ, чем у витамина Е.

Улучшение функциональной активности эритроцитарных мембран, возможно, является одной из граней антиишемического и кардиопротекторного действия АО при острых формах ИБС, что, впрочем, требует детального патофизиологического исследования. Вероятным представляется и усиление действия традиционных антиангинальных средств в условиях стабилизации антиоксидантами поврежденных при ишемии мембран кардиомиоцитов.

Таким образом, включение антиоксидантов в терапию ИМ и НС оказывает отчетливый антиангинальный, цитопротекторный эффекты и улучшает процессы микроциркуляции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Гуревич В.С. и др. Материалы симпозиума от 13 ноября 1984 г., — Москва/Под общей редакцией Э.А. Бабаяна и др. — М., 1984.
2. Василец Л.М. Антиоксиданты и немедикаментозные методы в лечении больных с нарушениями ритма сердца: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург, 1997.
3. Голиков А.П., Полумисков В.Ю.//Клин. вестн. — 1994. — № 1. — С. 7—10.
4. Коган А.Х., Кудрин А.Н. и др.//Патол. физиол. и экспер. тер. — 1992. — № 2. — С. 5—15.
5. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.С. и др.//Тер. арх. — 1997. — № 1. — С. 12—14.
6. Кочубеева О.В. Эффективность экзогенных антиоксидантов — милдроната и  $\alpha$ -токоферола в сочетании с эндоваскулярным лазерным облучением крови в комплексном лечении больных инфарктом миокарда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1995.
7. Лецинский Л.А., Однопозов И.И., Валева Р.М. и др.//Тер. арх. — 1995. — № 12. — С. 13—17.
8. Литвицкий П.Ф.//Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 8. — С. 11—22.

9. Мазур Е.С. Диагностическое и прогностическое значение уровня отдельных фракций фосфолипидов крови при инфаркте миокарда: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Тверь, 1995.

10. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М., 1984.

11. Оганов Р.Г.// Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 4—8.

12. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др.// Тер. арх. — 1996. — № 9. — С. 47—52.

13. Перова Н.В.// Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 47—53.

14. Сыркин А.Л., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. и др.//Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 24—27.

15. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Тертычная Г.Ф.// Тер. арх. — 1997. — № 1. — С. 68—69.

16. Цыляшова И.В. Оценка эффективности эндоваскулярного лазерного облучения крови под прикрытием различных антиоксидантов (эссенциале и  $\alpha$ -токоферола) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1996.

17. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А.// Экспер. и клин. фармакол. — 1994. — № 4. — С. 67—72.

18. Stephens N.G., Parsons A., Cheeseman K. et al.// Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 536.

19. Tveit A., Vasilets L.// Eur. Heart J. — 1994. — Vol. 15. — P. 593.

20. Wagner G.S., Palmeri S.T., Roak S.F. et al.// Circulation. — 1982. — Vol. 65. — P. 342—347.

## EFFICIENCY OF ANTIOXIDANT THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND UNSTABLE STENOCARDIA

L.A. Leshchinsky, I.R. Gaisin, I.V. Logacheva

### Summary

The efficiency of preductal (trimetazidin), essential, lipostabil and vitamin E in acute myocardial infarction and unstable stenocardia is estimated. It is shown that in unstable stenocardia and in the acute period of myocardial infarction the high level of lipid peroxide oxidation and the decrease of erythrocyte stability are observed. The clinical efficiency of antioxidants in the treatment of the acute forms of ischemic heart disease is proved: the antianginal effect is achieved, readaptation possibilities of patients to physical loads are increased, effect of antirhythmical drugs is intensified, myocardial infarction size is limited (especially in using preductal). The presence of pronounced antioxidant and membranoprotective properties in preductal, lipostabil, essential comparing well with  $\alpha$ -tokoferol is proved. It is shown that preductal manifests the antianginal effect by the microcirculation system and metabolism correction. Antioxidants promote the decrease of blood elements sledge and increase of the number of perfused capillars.

Поступила 17.03.98.

## ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И ДИОКСИНЫ

*В. В. Косарев, А. В. Жестков, В. С. Лотков*

*Кафедра профессиональных заболеваний (зав. — проф. В. В. Косарев)  
Самарского государственного медицинского университета*

Пылевые и токсико-химические поражения легких относятся к одной из наиболее распространенных форм профессиональной патологии. Занимая значительное место в общей структуре пульмонологической заболеваемости, они приводят к большим социально-экономическим потерям [1]. Необратимые прогрессирующие заболевания легких профессиональной этиологии и практически полное отсутствие патогенетических методов лечения делают особенно актуальной задачу их раннего выявления [5, 7].

До настоящего времени диагностической основой в профессиональной пульмонологии остается стандартная рентгенография органов грудной клетки. Многочисленными же морфологическими исследованиями доказано опережающее развитие патологического процесса в легочной ткани по сравнению с данными рентгенографии. Запоздавая в связи с этим диагностика заболевания ведет к несвоевременной терапии, влияя таким образом на ее исходы. Поиск адекватных способов диагностики с использованием новых технологий в пульмонологической диагностике закономерно привел к иммунологическим методам исследования. Иммунная система, участвуя в поддержании гомеостаза, во многом определяет устойчивость организма к воздействию различных профессиональных факторов [4, 8, 9].

Большой диагностический интерес представляет изучение содержания в плазме фибронектина, который является посредником фагоцитоза — опсонин [2] и осуществляет совместно с ретикулоэндотелиальной системой неспецифическую защиту организма до формирования истинных механизмов иммунологического гомеостаза.

Целью нашего исследования было улучшение ранней диагностики профессиональных заболеваний легких и прогнозирования их течения с помощью современных методов оценки клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

В течение последних 7 лет было проведено клинко-иммунологическое обследование 419 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и лиц, контактировавших с высокими концентрациями кварцсодержащей пыли, признанных здоровыми на момент обследования, и 126 рабочих производства хлорированных углеводов (диоксинов) на Чапаевском заводе химических удобрений (ЧЗХУ).

Иммунологические методы исследования проводились в соответствии с рекомендациями ГНЦ — Института иммунологии МЗ РФ [6], включали иммуноферментный анализ уровня фибронектина плазмы и общих IgE, определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Иммунофлюоресценцию оценивали на проточном цитометре "Epics-Profile" фирмы "Coulter". Для оценки состояния нейтрофилов в периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Москва), устанавливая процент клеток, фагоцитирующих частицы (в таблице указаны как фагоцитирующие клетки). Контрольную группу составили 57 человек, не подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей на производстве и в быту и не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Было установлено, что изменения клеточного иммунитета у контактирующих на производстве с высокими кон-

Показатели клеточного иммунитета (абсолютное количество клеток в 1 миллилитре) в контрольной группе и в группах больных

Показатели	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
T-лимфоциты CD3+	1155±55	1202±68*	1152±52	1088±60
T-хелперы CD4+	695±22	707±59*	621±20*	597±34*
T-супрессоры CD8+	424±13	564±43**	565±21**	480±22*
Натуральные киллеры CD16+	272±9	438±54**	397±25***	398±27***
B-лимфоциты CB72+	171±6	139±17*	132±11**	170±12
HLA-DR+ лимфоциты	185±6	296±42***	253±26*	263±20***
T-хелперы/T-супрессоры	1,658	1,315***	1,220***	1,333**

\* Различия достоверны по сравнению с показателями здоровых ( $P < 0,05$ ), \*\* $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .

Таблица 2

Показатели уровней IgA, фибронектина плазмы и фагоцитирующих клеток (в %) в обследованных группах

Показатели	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
Фагоцитирующие клетки, %	78±6	40±5***	47±4***	46±5***
IgA, г/л	1,83±0,37	2,64±0,24*	2,24±0,21	2,43±0,20
Фибронектин, мкг/мл	286±20	387±42*	645±23***	465±29***

\* Различия достоверны по сравнению с показателями здоровых ( $P < 0,05$ ), \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .

центрациями промышленных аэрозолей (1-я группа), у больных силикозом (2-я группа), а также у больных с прогрессированием силикотического процесса (3-я группа) имеют однонаправленный характер (табл. 1).

Во время контакта с промышленными аэрозолями выявлено повышение уровня T-супрессоров, активированных HLA-DR+лимфоцитов, натуральных киллеров, фибронектина плазмы и снижение количества B-лимфоцитов, а также соотношения T-хелперы/T-супрессоры. При силикозе указанные выше изменения сохраняются, приобретая более выраженный характер; отмечается также снижение количества T-хелперов. При прогрессировании силикотического процесса отмечаются нормализация уровней T-супрессоров, B-лимфоцитов и снижение концентрации фибронектина плазмы, что свидетельствует об усилении коллагенообразования в легочной ткани. Эти изменения можно использовать в качестве критериев прогрессирования силикоза.

Нарушение соотношения основных субпопуляций T-лимфоцитов обуслов-

ливает значительные изменения показателя фагоцитоза (табл. 2). Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при пневмокониозах от действия малофиброгенных промышленных аэрозолей носят менее выраженный характер, чем при воздействии высокофиброгенных пылевых частиц.

Исследование иммунного статуса не является полным без оценки гуморальных факторов. Это связано с патогенетической ролью интерлейкинов, компонента и его ключевых C3, C5 компонентов, иммуноглобулинов, фибронектина, орозомукоида при пылевой патологии легких. Нами установлено, что у всех больных пневмокониозами в сыворотке повышена концентрация IgA. Максимальные значения этого показателя зафиксированы при контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что может быть использовано для ранней диагностики пылевого воздействия на организм человека. Развитие заболевания у контактирующих с пылевыми частицами рабочих характеризуется увеличением уровня фибронек-

Показатели клеточного иммунитета в зависимости от уровня воздействия диоксинов в сравнении с данными контрольной группы (в %)

Группы обследованных	T-лимфоциты	T-хелперы	T-супрессоры	B-лимфоциты	Натуральные киллеры	Фагоцитирующие клетки
1-я	69,5±2,1	45,5±2,5**	30,3±0,8*	13,8±1,5	19,5±1,3*	45,3±5,5*
2-я	70,3±1,0	42,0±4,7	26,1±1,3	11,8±1,1	15,0±1,1	58,0±3,9*
Контрольная	71,2±0,9	42,9±0,8	26,2±0,6	10,5±0,5	16,8±0,7	78,3±3,4

\* Различия достоверны по сравнению с данными контроля, \*\* между группами обследованных.

Таблица 4

Изменение показателей гуморального иммунитета в зависимости от интенсивности контакта с химическими веществами

Группы обследованных	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	Общий IgE, МЕд/мл	Лизоцим, ед. акт.
1-я	1,9±0,3	1,1±0,1*	10,2±1,1*	89,2±10,9*	14,1±2,9*
2-я	1,8±0,4	1,4±0,2	17,9±2,8	91,6±12,1*	15,5±3,2*
Контрольная	1,8±0,4	1,4±0,02	14,8±0,2	110,3±7,4	21,6±0,3

\* Различия достоверны в сравнении с данными контроля.

тина плазмы. При прогрессировании заболевания уровень фибронектина снижается, но не достигает значений контрольной группы (табл. 2). Изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с промышленными аэрозолями до появления рентгенологических признаков пневмофиброза.

Таким образом, в процессе контакта с промышленными аэрозолями в иммунной системе работающих развиваются изменения, интенсивность и характер которых зависят от фиброгенности пылевых частиц. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета до показателей здоровых доноров полностью не восстанавливаются. С помощью методов клинической иммунологии возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития патологии дыхательных путей при контакте с различными промышленными аэрозолями.

У работающих в контакте с хлорированными углеводородами содержание T-лимфоцитов, T-супрессоров и натуральных киллеров практически не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 3). Уровни

T-хелперов и B-лимфоцитов были повышены ( $P<0,01$ ), соответственно в сторону увеличения изменялся иммунорегуляторный индекс (соотношение T-хелперы/T-супрессоры).

С нашей точки зрения, практический интерес представляет оценка изменений клеточного звена иммунитета в зависимости от степени воздействия диоксинов. С этой целью все обследованные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли аппаратчики, имевшие наибольший контакт с диоксинами (76 чел.), во 2-ю — слесари ремонтно-технических работ и электрики с меньшим контактом с химическими веществами — не более 10 — 20% рабочего времени в смену (50 чел.).

Для межгрупповых показателей клеточного звена иммунитета были характерны увеличение содержания T-хелперов, T-супрессоров, B-лимфоцитов, натуральных киллеров с параллельной активацией фагоцитоза ( $P<0,05$ ). Состояние гуморального звена иммунитета и неспецифической резистентности оценивали по следующим показателям: IgA, IgM, IgG, общего IgE, активности лизоцима сыворотки и концентрации фибронектина плазмы.

Анализ концентрации сывороточных иммуноглобулинов различных классов

**Содержание фибронектина (мкг/мл) в плазме у рабочих  
в сравнении с данными контрольной группы**

Группы обследованных	Уровень фибронектина		
	у мужчин (n = 44)	у женщин (n = 34)	всего (n = 78)
Рабочие, имевшие контакт с диоксинами	647,2±38,9*	560,8±63,4*	615,2±38,9*
Контрольная группа	285,8±19,6	252,5±21,3	276,4±25,9

\* Различия достоверны в сравнении с данными контроля.

выявил достоверное повышение уровней IgM и IgG. Средние показатели IgA не претерпевали достоверных сдвигов по сравнению с данными контрольной группы. Активность лизоцима сыворотки была снижена. Сравнение межгрупповых показателей гуморального иммунитета показало, что увеличение интенсивности воздействия диоксиновых производных сопровождалось выраженным снижением концентрации сывороточных иммуноглобулинов при более низких значениях показателей фагоцитоза и уровня лизоцима сыворотки (табл. 4). Неспецифическую резистентность организма оценивали по уровню фибронектина в плазме.

Определение концентрации фибронектина выявило значительное его повышение у рабочих, контактировавших с диоксинами в сравнении с данными контроля (табл. 5). Уровни этого показателя у мужчин были несколько выше, чем у женщин. Сравнительная оценка содержания фибронектина в плазме в зависимости от интенсивности воздействия химических веществ представлена в табл. 6.

Отмечено статистически достоверное увеличение содержания фибронектина в группе рабочих, имевших непосредственный контакт с диоксинами в течение рабочей смены с десятикратным превышением ПДК.

Таким образом, иммунологические исследования выявили тенденцию к формированию вторичного иммунодефицитного состояния: небольшое уменьшение количества Т-лимфоцитов, снижение содержания иммуноглобулиновых фракций. При сравнительном изучении клеточного и гуморального звена иммунитета в зависимости от интенсив-

Таблица 6

**Содержание фибронектина (мкг/мл) в плазме  
рабочих в зависимости от интенсивности  
контакта с химическими веществами**

Группы обследованных	Фибронектин	P (между группами и в сравнении с контролем)
1-я	821,3±48,3	—
2-я	514,2±49,6	< 0,001
Контрольная	276,4±25,9	< 0,001

ности диоксинового воздействия установлено более выраженное угнетение этих звеньев иммунологической защиты организма в 1-й профессиональной группе (превышение ПДК в 10 и более раз).

При анализе механизмов неспецифической защиты организма, которые реализуются через ретикулоэндотелиальную систему, обнаружено выраженное увеличение содержания фибронектина. Повышение его содержания наблюдалось у всех рабочих независимо от пола и возраста с достоверным нарастанием в 1-й группе (увеличение интенсивности контакта с диоксином и большим стажем работы). В проведенных нами ранее исследованиях приводятся данные о содержании фибронектина при пневмокониозах, обусловленных воздействием физического фактора — промышленного аэрозоля, который не обладает общетоксическим действием — 372,8±±18,1 мкг/мл [3]. Это значение статистически достоверно меньше, чем под влиянием диоксинового фактора, — 821,3±48,3 мкг/мл.

Общезорбтивное действие диоксинов приводит к увеличению образования фибронектина всеми клетками, участвующими в защитной реакции организма, а не только альвеолярными макрофагами как в случае воздействия промышленных аэрозолей. При хрони-

ческом диоксиновом воздействии первой активизируется макрофагально-нейтрофильная система, иммунная система вовлекается в процесс вторично.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и промышл. экол. — 1998. — № 6. — С. 4—9.
2. Канская Н.В. // Гер. арх. — 1990. — № 8. — С. 54—56.
3. Лотков В.С., Жестков А.В. VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. — М., 1996.
4. Маянский Д.Н. // Гер. арх. — 1992. — № 7. — С. 3—7.
5. Монаенкова А.М. // Гиг. труда. — 1988. — № 10. — С. 1—5.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М., 1995.
7. Heppleston A.G. // Env. Health Persp. — 1991. — Vol. 94. — P. 149—168.
8. Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C. // Fnnual Re. Pharmacol. Toxicol. — 1991. — Vol. 31. — P. 73—95.

9. Neubert R., Golor G. // Arch. Toxicol. — 1992. — Vol. 66. — P. 250—259.

Поступила 24.02.99.

#### IMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF THE DIAGNOSIS AND COURSE PREDICTION OF PULMONARY DISEASES OF PROFESSIONAL ETIOLOGY

V.V. Kosarev, A.V. Zhestkov, V.S. Lotkov

#### S u m m a r y

The work to improve early diagnosis of professional pulmonary diseases and prediction of their course using current estimation methods of cellular and humoral links of the immune system was carried out. It is established that the changes, intensity and nature of which depend on fibrogenity of dust particles, develop in the immune system of workers in the process of contact with industrial aerosols. The tendency to forming secondary immunodeficient state is revealed. The pronounced increase of fibronectin is found in the analysis of nonspecific organism defense mechanisms. In chronic dioxine action the macrophagal — neutrophilic system is made more active initially, the immune system is involved for the second time.

## ОСОБЕННОСТИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ТЕРАПИИ ФОРМАМИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Г. Жиляев, И.Е. Зимакова

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. И.Е. Зимакова)  
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Варианты невротических расстройств на фоне тяжело и длительно протекающих соматических заболеваний описаны в большом количестве работ [2, 3, 4, 5, 17]. Особое значение невротические расстройства имеют в тех случаях, когда расстройство психосоматической регуляции усложняет патогенетические механизмы соматической патологии [4—7, 17]. Звеном, связывающим психические и висцеральные проявления в рамках психосоматической патологии, является, как известно, вегетативная нервная система [1, 4, 9, 13]. В основу нашей работы был положен установленный в настоящее время факт влияния психовегетативных расстройств на патогенез многих распространенных соматических заболеваний [4, 16, 17].

Объектом настоящего исследования стали резистентные к соматотропной терапии случаи заболевания ишемической болезнью сердца, бронхиальной астмой и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Этот выбор обусловлен, с одной стороны, частотой выбранной патологии в структуре болезней человека, а с другой — высокой значимостью психовегетативных расстройств в патогенезе этих заболеваний [2, 4, 8, 12, 14, 18]. Последнее определяет возможность усложнения патогенеза за счет формирования психосоматического звена [1, 4, 17]. Именно в таких случаях возрастает роль изучения невротических расстройств и их возможной связи с развитием резистентности к соматотропной терапии.

С целью сравнительного анализа клинически и экспериментально обследовано психическое состояние 313 больных всех перечисленных нозологических групп. Особенности невротических расстройств выявляли у пациентов с резистентными к соматотропной терапии формами заболеваний в сравнении с больными, у которых заболевания не отличались резистентностью. Группы подбирали с учетом сопоставимости

половых, возрастных и основных клинических параметров — нозологической принадлежности, длительности, тяжести, наличия осложнений. Критериями резистентности служили повышение тяжести, длительности и частоты развития приступов заболевания при значительной (а зачастую и максимальной) интенсификации терапевтического комплекса. Наряду с клиническим обследованием больных для верификации полученных данных использовали метод многопрофильного исследования личности — СМЛ [15].

Обследование проводилось в периоде обострения заболевания в условиях соматического стационара. Наиболее часто обнаруживались расстройства неврастенического круга (F 480), а также смешанные тревожно-депрессивные расстройства (F 41.2) в сочетании с ипохондрическими проявлениями (F 45.2) и тревожно-фобическими расстройствами (F 40).

Прицельный количественный и качественный анализ позволил выявить разнородность структуры и выраженности невротических расстройств в группах, сравниваемых по признаку резистентности. Дифференциация результатов, проведенная нами в зависимости от нозологической формы, показала обоснованность тезиса о том, что между типом личности и видом психосоматического заболевания корреляции не существует [8, 12].

При анализе структуры неврастенических состояний в группах больных, резистентных к терапии, было отмечено сравнительное преобладание частоты гипостенических вариантов над гипертеническими, то есть истошечности над раздражительностью — соответственно в среднем  $65,7 \pm 6,9\%$  и  $34,3 \pm 5,6\%$ . Показатели контрольной группы были иными —  $38,4 \pm 4,2$  и  $61,6 \pm 3,9\%$  ( $P < 0,05$ ).

Выявленные различия в аффективной сфере проявлялись при резистентности

значительно большим удельным весом тревожно-депрессивных расстройств —  $84,2 \pm 6,2\%$  (в контроле —  $65,8 \pm 7,1\%$ ;  $P < 0,05$ ).

В структуре тревожно-фобических синдромов в случаях резистентности большей была распространенность явлений агорафобии (F 40.0) и фобических состояний (F 40.2, F 40.8) [11, 18] — в среднем  $18,6 \pm 3,6\%$  и  $16,1 \pm 4,0\%$  (в контроле —  $15,8 \pm 2,2\%$  и  $10,6 \pm 3,3\%$ ).

Наиболее существенной была дифференциация распространенности соматоформной дисфункции ВНС (F 45.3). В группах резистентности этот показатель составил в среднем  $41,3 \pm 3,9\%$  (в контроле —  $29,8 \pm 2,9\%$ ;  $P < 0,05$ ).

Основным качественным отличием невротических расстройств, коррелирующих с резистентностью у больных соматическими заболеваниями, являлась, по нашим данным, высокая выраженность ипохондрических расстройств (F 45.2) на проявлениях соматического заболевания [2, 10]. Распространенность этих расстройств составляла в среднем  $34,5 \pm 3,1\%$  в случаях резистентности и  $18,3 \pm 2,6\%$  — при достаточной эффективности соматотропного лечения. Этот синдром сопряжен с гипернозогнозией в оценках своего состояния, включением в ряд болезненных симптомов феноменов, не относящихся к соматическому заболеванию. Формирование системы соматоформной дисфункции ВНС вызывало у больных искаженные представления о своем заболевании и неадекватные ожидания, связанные с соматотропной терапией [6, 7, 11]. Это предопределяло субъективно заниженную систему оценки эффекта терапевтических мероприятий, способствуя развитию явлений психогенно обусловленной псевдорезистентности [6, 7].

## ВЫВОДЫ

1. Резистентность к соматотропной терапии коррелирует с выраженностью невротических расстройств. К особенностям комплекса невротических расстройств у больных, резистентных к терапии, можно отнести повышение удельного веса гипостенических вариантов неврастенических расстройств, распространенности смешанных тревожных и депрессивных состояний, коморбидных им явлений тревожно-фобического спектра и соматоформной дисфункции ВНС, что влечет за собой усложнение патогенеза за счет психосоматических механизмов.

2. Наличие количественных и качественных отличий невротических расстройств у больных соматическими заболеваниями, резистентными к соматотропной терапии, свидетельствует о более глубокой деформации их психической сферы. Данное явление способно отрицательно влиять на эффективность терапии за счет как искаженной субъективной оценки терапевтических мероприятий, так и повышенного психовегетативного дисбаланса в условиях истощающего психического напряжения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Состояние психической дезадаптации и их компенсация. — М., 1976.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. — М., Ростов-на-Дону, 1997.
3. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. — М., 1985.
4. Вейн А.М., Родитат И.В.// Клини. мед. — 1972. — № 9. — С. 6—11.
5. Вертоградова О.П., Поляков С.Э., Степанов И.Д. и др.//Журн. невропат. и психиатр. — 1989. — № 11. — С. 70—75.
6. Жилыев А.Г., Зимакова И.Е. Психосоматические заболевания и основная тактика их лечения/Метод. рекоменд. — Казань, 1995.
7. Жилыев А.Г., Зимакова И.Е. Коррекция психовегетативных расстройств, определяющих резистентность к соматотропной терапии./Метод. рекоменд. — Казань, 1997.
8. Караваерский В.Д. Неврозы: Руководство для врачей. — М., 1980.
9. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. — Л., 1978.
10. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М., 1996.
11. Саенко Ю.С. Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. — М., 1971.
12. Савдоц А.М. Неврозы и их лечение. — М., 1982.
13. Селье Г. Стресс без дистресса: Пер. с англ. — М., 1979.
14. Смаулович А.Б. Психогенные заболевания. Психопатия./Руководство по психиатрии. — М., 1983.
15. Собчик Л.И. Методика стандартизированного многопрофильного исследования личности (СМИЛ). — М., 1990.
16. Старые и новые проблемы пограничной психиатрии./Под ред. Ю.А. Александровского. — М., 1997.
17. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. — М., 1986.
18. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. — М., 1987.

Поступила 19.10.98.

## PECULIARITIES OF NEUROTIC DISORDERS OF PATIENTS WITH SOMATIC DISEASE FORMS RESISTANT TO THERAPY

A.G. Zhilyaev, I.E. Zimakova

### Summary

The structure and incidence of neurotic disorders were studied in patients with ischemic heart disease, bronchial asthma and duodenal ulcer resistant to somatotropic therapy. Significant peculiarities negatively affecting the efficiency of somatotropic therapy: increased incidence of hyposthenic neurasthenia, mixed trouble and depressive disorders, phobic manifestations as well as phenomena of somatophorm disfunction of vegetative nervous system are revealed. The data obtained indicate the increase of specific gravity of neurotic disorders in patients with resistant forms of somatic diseases complicating the pathogenesis and clinical picture of the disease, and promoting the decrease of the efficiency of somatotropic therapy.

## СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ

*Л.И. Рейхерт*

*Тюменская государственная медицинская академия*

Цереброваскулярная патология занимает в настоящее время доминирующее положение в структуре заболеваний нервной системы [2, 3]. Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний — один из самых высоких в мире (в острой стадии — 30—35%) [2], что обусловлено определенными трудностями в терапии данных заболеваний, связанными с ограниченными временными рамками для эффективного вмешательства. Важное значение в связи с этим имеет разработка новых принципов метаболической защиты мозга для ограничения выраженности функциональной дезинтеграции центральной нервной системы и предотвращения необратимых структурных поражений ткани мозга [6, 11].

Современная неврология рассматривает патогенез ишемического инсульта (ИИ) с мультифакториальных позиций, при этом активную роль в каскаде метаболических нарушений играет интенсификация свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран [4, 5]. Данное положение вполне согласуется с представлениями о существенном значении в регуляции гомеостаза организма в целом свободно-радикального окисления [10], активация которого во многом зависит от состояния антиоксидантных механизмов.

Целью настоящей работы было изучение системы антиоксидантной защиты при ИИ по определению в плазме крови и спинномозговой жидкости содержания  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина, а также активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах тромбоцитов.

Нами обследованы 193 пациента на 1—3, 5—7 и 19—21-е сутки ИИ (женщин — 89, мужчин — 104). Средний возраст обследованных —  $58,6 \pm 1,3$  года. Диагноз ИИ сформулирован в соответствии с классификацией сосудистых за-

болеваний головного и спинного мозга [2]. Контрольная группа состояла из 50 здоровых лиц (доноров) — 27 мужчин и 23 женщин (средний возраст —  $57,1 \pm 1,1$  года).

Контрольные исследования спинномозговой жидкости проведены у 11 больных с посттравматическим арахноидитом, ликвор для исследований был взят перед диагностической пневмоэнцефалографией. Подавляющее большинство больных (78,4%) в наших наблюдениях были госпитализированы в первые сутки от начала заболевания, 18% — на 2-е сутки, 10,8% — на 3-и сутки. Всех больных обследовали клинически с использованием дополнительных методов — исследования глазного дна, эхоэнцефалоскопии, электроэнцефалографии, компьютерной томографии, ультразвуковой доплерографии.

Основным этиологическим фактором развития инсульта у 28% больных был церебральный атеросклероз, у 12% — гипертоническая болезнь, у 55% — сочетание атеросклероза сосудов головного мозга и гипертонической болезни.

Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита, а также с целью стандартизации клинического материала и проведения статистического анализа больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести ишемического инсульта: малым инсультом (МИИ), средней тяжести (ИИССТ), тяжелым (ТИИ) [6]. Уровень антиоксидантной защиты оценивали по содержанию в плазме крови и спинномозговой жидкости  $\alpha$ -токоферола методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия [7], концентрации в плазме крови  $\beta$ -каротина [8], активности СОД и каталазы в тромбоцитах [1, 9].

Содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови у больных ИИ приведено в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Содержание  $\beta$ -каротина в плазме крови у больных

Содержание $\beta$ -каротина, ммоль/л	При МИИ (n = 37)	При ИИССТ (n = 36)	При ТИИ (n = 29)
У больных			
на 1—3-и сутки	1,03±0,06	0,93±0,03	0,87±0,08
на 5—7-е сутки	0,83±0,05	0,78±0,04*	0,75±0,08*
на 19—21-е сутки	0,88±0,04	0,76±0,05*	0,68±0,08*
У здоровых	1,0±0,1		

\* Статистически достоверные различия между показателями больных с различными формами ИИ и здоровых.

Таблица 2

## Содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови у больных при летальном исходе ИИ

Показатели, ммоль/л	У выживших больных (n = 103)	При летальном исходе	
		в первые 7 суток (n = 15)	на 8—30-е сутки (n = 18)
$\beta$ -каротин			
на 1—3-и сутки	0,94±0,08	0,85±0,07	0,85±0,08
на 5—7-е сутки	0,76±0,08	0,61±0,04	0,65±0,04
на 19—21-е сутки	0,76±0,06		0,56±0,03*
$\alpha$ -токоферол			
на 1—3-и сутки	17,5±1,8	9,5±1,0*	12,4±0,8**
на 5—7-е сутки	14,4±1,3	10,4±0,8*	12,2±0,8*
на 19—21-е сутки	17,1±1,1		8,5±0,6*

Примечание: \* Статистически достоверные различия между показателями в группах больных ИИ при благоприятном и летальном исходах, \*\* между показателями в группе с летальным исходом в первые 7 суток и на 8—30-е сутки от начала заболевания.

Как следует из полученных данных, уже на 5—7-е сутки от начала заболевания мы выявили снижение содержания в плазме крови  $\beta$ -каротина у больных ИИССТ, ТИИ, в то время как при МИИ, наиболее благоприятном варианте ИИ, статистически достоверного снижения уровня  $\beta$ -каротина не обнаружено. Таким образом, выявлено важное патогенетическое звено в системе реакций, обуславливающих в конечном итоге дестабилизацию мембран.

Состояние антиоксидантной системы у больных с тяжелым инсультом, завершившимся летальным исходом, испытывало еще большее напряжение, причем уровень  $\alpha$ -токоферола в плазме крови у них снижался в значительно большей степени и раньше, чем при благоприятном исходе заболевания. Выраженность изменений коррелировала с ранним летальным исходом. В то же время статистически достоверных различий в

уровне  $\beta$ -каротина при летальном и благоприятном для жизни прогнозах мы не выявили, хотя тенденции прослеживались (табл. 2). Вероятно, в прогнозировании летального исхода при МИИ патогенетически более значимым является дефицит в плазме крови уровня  $\alpha$ -токоферола, чем  $\beta$ -каротина. Следовательно, острый дефицит антиоксидантов в организме больных МИИ, растворимая цепную реакцию процессов перекисления мембранных липидов, является одним из факторов, провоцирующих летальный исход заболевания.

С учетом сложности патогенеза ишемического инсульта нами было исследовано содержание  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина в спинномозговой жидкости у больных ИИ (табл. 3).

По данным табл. 3 отчетливо прослеживается взаимосвязь тяжести ИИ и его исхода с дефицитом  $\alpha$ -токоферола в центральной нервной системе. При этом

Таблица 3

Содержание  $\alpha$ -токоферола в ликворе у больных ИИ

Обследованные группы	$\alpha$ -токоферол, ммоль/л	% нулевых значений
Контрольная	12,0±0,3	—
Больные с		
МИИ	11,1±1,0	10
ИИССТ	7,8±0,4	25,1
ТИИ	6,03±0,3	27,2
Умершие	4,87±0,1	41,1

чем тяжелее было заболевание, тем у большего числа больных имело место полное отсутствие или следовое присутствие антиоксиданта в ликворе.

Таким образом, формированию дефицита антиоксидантов в центральной нервной системе больных ИИ принадлежит существенная роль в патогенезе клинических проявлений заболевания.

Особое место в патогенезе ишемического инсульта занимают гемореологические нарушения [3, 4], в частности тромбоцитарное звено гемостаза. Не вызывает сомнений взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с состоянием их мембран, определяемых активностью ферментов антиоксидантной системы — СОД и каталазы.

Рост активности СОД в первые трое суток от начала заболевания во всех трех группах больных ИИ (табл. 4) можно

Активность супероксиддисмутазы и каталазы в тромбоцитах больных ИИ

Анализируемые показатели	У здоровых (n = 30)	МИИ (n = 9)	ИИССТ (n = 17)	ТИИ (n = 12)
СОД, усл.ед. торм./мг белка	2,37±0,11			
на 1—3-и сутки		5,93±0,3*	4,1±0,3* **	3,90±0,2*
на 5—7-е сутки		2,56±0,1	1,95±0,2* **	2,7±0,08* ***
на 19—21-е сутки		2,10±0,1	2,63±0,18**	2,1±0,2***
Каталаза, мкмоль/мг белка	1,07±0,08			
на 1—3-и сутки		0,93±0,03	0,92±0,01*	0,71±0,04* ***
на 5—7-е сутки		0,9±0,02*	0,76±0,03* **	0,59±0,02* ***
на 19—21-е сутки		0,61±0,01*	0,88±0,04* **	0,85±0,03*
Альфа-токоферол, нмоль/мл	3,75±0,28			
на 1—3-и сутки		2,57±0,16*	2,26±0,2*	1,85±0,1* ***
на 5—7-е сутки		2,51±0,1*	2,14±0,1* **	1,59±0,1* ***
на 19—21-е сутки		2,47±0,16*	2,02±0,1* **	1,58±0,08* ***

Примечание: \* Достоверность статистических различий между показателями в группах здоровых и больных (P<0,05), \*\* в группах больных с ИИССТ и МИИ (P<0,05), \*\*\* с ТИИ и ИИССТ (P<0,05).

расценивать как защитную реакцию, отражающую адаптационные возможности организма в начальном периоде инсульта, причем СОД-зависимая система антиоксидантной защиты оказалась активнее (P<0,05) при МИИ, чем при ИИССТ и ТИИ.

Как видно, имеют место состоятельность компенсаторных реакций при МИИ и несостоятельность таковых в группах больных ИИССТ и ТИИ, что подтвердилось дальнейшей динамикой активности СОД. На 5—7 и 19—21-е сутки активность СОД при МИИ не имела достоверных отличий от нормы, в то время как при ИИССТ и ТИИ наблюдалось угнетение его активности ниже нормы. Снижение активности каталазы и содержания  $\alpha$ -токоферола прослеживалось с первых трех суток развития инсульта с усугублением на 5—7-е сутки и сохранением низких показателей до конца наблюдения (19—21-е сутки). Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию между тяжестью клинических проявлений ишемического инсульта и уровнем активности СОД ( $r_{xy} = -0,491$ ; P<0,05), каталазы ( $r_{xy} = -0,06$ ; P<0,05).

Таким образом, можно сделать вывод, что депрессия антиоксидантных механизмов в мембранах эритроцитов, в тромбоцитах и спинномозговой жидкости играет существенную роль в патогенезе ишемического инсульта. Несостоятельность различных звеньев антиоксидантной защиты создает предпосылки для формирования реакций де-

стабилизации клеточных мембран, определяя в конечном итоге тяжесть клинических проявлений заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисова А.А. Биохимические методы исследования в клинике. — М., 1964.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я.//Журн. неврол. и психиатр. — 1996.
3. Виленский Б.С. Инсульт. — М., 1995.
4. Воскресенская О.Н., Косягина О.Л. и др. Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. — Н.Новгород, 1995.
5. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь мозга. — М., 1992.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. и др.//Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — № 6. — С. 26—34.
7. Крылов В.И., Кондакова Л.Д. Вопросы ветеринарной арахно-энтомологии. — Тюмень, 1979.
8. Чумаков В.Н., Осинская Л.В.// Вопр. мед. химии. — 1979. — № 8. — С. 261—265.
9. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М.//Успехи химии. — 1983. — Вып. 3. — С. 353—372.
10. Шлифт Е.В.//Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1281—1288.
11. Dalal P., Dalal K.//JIM. — 1993.

Поступила 12.03.99.

#### STATE OF ANTIOXIDANT MECHANISMS IN ISCHEMIC INSULTS

L.I. Reikhert

#### Summary

The activity of superoxidismutase and catalase in thrombocytes as well as content of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotin in blood plasma and cerebrospinal fluid in 193 patients with ischemic insult are studied. Incompetence of the mechanisms of antioxidant defense correlating with gravity and outcome of ischemic insult is established. Depression of various links of the antioxidant defense system in blood plasma, thrombocytes and cerebrospinal fluid affects the gravity of clinical manifestations of the disease.

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

*Р.Ф. Акберов, В.А. Файзуллин*

*Кафедра лучевой диагностики (зав. — акад. АНТ, проф. М.К. Михайлов)  
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,  
Больница скорой медицинской помощи (главврач — Н.Э. Галеев), г. Казань*

Острый холецистит (ОХ) является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний — по частоте он занимает второе место после аппендицита [10]. Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении этого заболевания, летальность остается высокой, особенно среди больных пожилого и старческого возраста (1,6—10%) [3, 7]. Трудности в диагностике ОХ обусловлены нередким атипичным течением, особенно у пациентов старших возрастных групп, отсутствием параллелизма между глубиной воспалительного процесса и его клиническими проявлениями. В настоящее время отсутствуют четкие клинико-лабораторные тесты, характеризующие морфологическую форму холецистита, хотя именно от этого зависит выбор тактики лечения ОХ [5].

Ультразвуковое сканирование желчного пузыря (ЖП) является в настоящее время ведущим интроскопическим методом в диагностике острого холецистита [2, 6, 8]. По данным П.М. Постолова и соавт. [9], при эхографии для ОХ характерны увеличение размеров желчного пузыря (76,7%), утолщение стенок (67,3%), фиксированные гиперэхоструктуры с акустической тенью в проекции шейки (39,4%). Изолированно эти признаки выявлялись и при других патологических процессах, поэтому авторы придавали значение сочетанию трех указанных выше признаков. Вероятность сочетания всех этих признаков равняется произведению вероятностей наличия каждого из них, то есть сочетание всех трех симптомов будет иметь место в 20% случаев. Такие симптомы, как удвоение контура желчного пузыря, эхонегативные перипузырные образования, взвешенные мелкие гиперэхоструктуры без акустической тени в полости желчного

пузыря, зона повышенной эхогенности вокруг желчного пузыря более специфичны для ОХ, но встречаются гораздо реже. Как показала практика, даже при гангренозных формах воспаления ЖП эти симптомы встречаются далеко не всегда.

Несмотря на то что некоторые авторы указывают на целесообразность контрольно-динамической эхографии для оценки эффективности консервативной терапии [2, 4, 11], об изменениях предлагается судить лишь при появлении явных признаков деструкции стенки желчного пузыря, экссудата, перипузырных абсцессов и т.п. Возникает необходимость оценки динамики при изменении размеров желчного пузыря, увеличении или уменьшении толщины стенки, значимости этих параметров, выделения наиболее существенных из них с оценкой эхографической динамики в соответствии с лабораторными параметрами и клиникой. На наш взгляд, ультразвуковая семиотика ОХ до сих пор разработана недостаточно: нет точных диагностических критериев, позволяющих клиницистам оценивать степень воспалительных и деструктивных изменений ЖП, а также динамику заболевания и соответственно своевременно выбрать оптимальную тактику лечения — направить пациента на операцию либо, напротив, от нее отказаться.

Целью нашего исследования являлась разработка с помощью математических методов алгоритма комплексной диагностики деструктивных форм ОХ. С помощью этих методов была определена информативность эхографических и ряда других признаков ОХ по методике вычислительной диагностики Е.В. Гублера [1] на основе вероятностного подхода к их эхографическим признакам. Для это-

Таблица 1

## Рабочая таблица для диагностики деструктивных (флегмонозной и гангренозной) форм холецистита

Признаки и их градации	ДК
1. Длина ЖП (мм) J = 8,75	
1. < 70	-13,0
2. 70—80	-10,4
3. 81—90	1,8
4. 91—100	2,6
5. 101—110	5,5
6. > 110	15,9
2. Толщина стенки ЖП (мм) J = 5,92	
1. = 2	-11,4
2. = 3	0,3
3. = 4	4,4
4. > 4	10,5
3. Интегральный параметр* J = 4,92	
1. = 0	-4,5
2. = 1	5,5
3. > 1	12,7
4. Объем ЖП (мм <sup>3</sup> ) J = 3,84	
1. < 40000	-5,0
2. 40000—60000	9,8
3. 60001—80000	3,6
4. 80001—100000	6,7
5. > 100000	11,8
5. Количество лейкоцитов J = 3,78	
1. < 6,0	-6,5
2. 6,00—9,00	1,7
3. 9,01—12,00	4,8
4. > 12,00	10,7
6. Лейкоцитарный индекс интоксикации J = 3,74	
1. < 2,0	-3,8
2. 2,00—4,00	0,9
3. 4,01—6,00	8,1
4. > 6,0	17,0
7. Ширина ЖП (мм) J = 3,68	
1. < 30	-9,6
2. 30—40	-1,5
3. 41—50	6,4
4. > 50	7,1
8. Сроки с момента заболевания до поступления в стационар (часы) J = 2,57	
1. госпитализация в плановом порядке	-10,4
2. не более 12 ч	-2,6
3. 13—24 ч	2,6
4. 25—48 ч	8,4
5. 49—72 ч	2,4
6. более 72 ч	3,8
9. Возраст (лет) J = 1,08	
1. < 21	-9,2
2. 21—40	-5,2
3. 41—50	-0,4
4. 51—60	0,2
5. 61—70	2,0
6. > 70	6,6
10. Пол J = 0,84	
1. женщины	-1,1
2. мужчины	7,0

отсутствии выбирают диапазон "0", при наличии одного симптома — диапазон "1", при наличии двух и более — диапазон ">1": 1) неровный, нечеткий наружный контур стенки желчного пузыря; 2) неровный, нечеткий внутренний контур стенки желчного пузыря; 3) усиленное "заднее эхо" (признак околопузырного инфильтрата); 4) "двойной контур" стенки желчного пузыря; 5) "слоистость" стенки ЖП; 6) наличие перевезикальных микроабсцессов в виде гипо- и анэхогенных образований; 7) гипоехогенная полоса между ложем и стенкой желчного пузыря; 8) визуализация в области шейки желчного пузыря конкрементов, не смешаемых при изменении положения тела (фиксированных); 9) визуализация перфорации стенки ЖП с наличием перипузырного абсцесса либо свободной жидкости в брюшной полости; 10) наличие флотирующих хлопьев при отсутствии конкрементов и песка в просвете желчного пузыря, наличие осадка с четким горизонтальным уровнем.

го были проанализированы 164 медицинские карты стационарных больных, прооперированных по поводу различных форм холецистита. Эти больные составили основную группу. Проверка полученного алгоритма проведена в двух группах контроля: у 75 пациентов, прооперированных по поводу различных форм холецистита, а также у 92 пациентов, поступивших по экстренным показаниям и леченных консервативно.

Алгоритм диагностики ОХ основан на использовании диагностической табл. 1. Нами выделены 10 параметров, по которым производилась диагностика. Признаки, в том числе эхографические, расположены по мере убывания информативности (J). Каждый признак разбит на несколько диапазонов. Интегральный параметр (ИП) представляет собой наличие или отсутствие "качественных" эхографических симптомов ОХ, перечисленных в примечании к таблице. Если нет ни одного признака, то ИП равен 0, если есть один признак — 1, если два и более — 2. Напротив каждого диапазона справа выставлен диагностический коэффициент (ДК). ДК есть логарифм отношения вероятностей симптомов при состояниях В и А, взятый с двумя знаками (разрядами) после запятой и умноженный на 10.

*Примечание.* \* Интегральный параметр характеризуется отсутствием или наличием перечисленных ниже симптомов. При их

$$ДК = 10 \cdot \lg \frac{P(X_{ij}/B)}{P(X_{ij}/A)}, \text{ где } P(X_{ij}/A),$$

$P(X_{ij}/B)$  — условная вероятность симптома  $i$  при состояниях  $A$  и  $B$ , которые вычисляют как отношение числа больных с данными симптомом (диапазоном признака) к числу больных при рассматриваемом состоянии; индекс  $j$  — номер диапазона признака. ДК представляют собой положительные или отрицательные числа. Положительными они являются в случае преобладания вероятности состояния  $B$  (острого деструктивного холецистита), находящегося в числителе, отрицательными — в случае преобладания вероятности состояния  $A$  (хронического или катарального холецистита).

Таблицей пользуются следующим образом. Находят значения диапазона каждого из признаков, характерных для данного пациента, затем складывают соответствующие им числа в таблице ДК. После этого сравнивают полученный суммарный коэффициент со значением так называемого “порогового ДК”.

$$ДК_{пор. (B)} = 10 \cdot \lg \frac{1 - \alpha}{\beta};$$

$$ДК_{пор. (A)} = 10 \cdot \lg \frac{\alpha}{1 - \beta}, \text{ где}$$

$\alpha$  — ошибка в диагностике состояния  $B$ ,  $\beta$  — ошибка в диагностике состояния  $A$ . При допущенном уровне ошибочной диагностики каждого заболевания в 0,1%  $\alpha = \beta = 0,001$ ,  $ДК_{пор. B} = +30$ ,  $ДК_{пор. A} = -30$ . Соответственно при ошибке в 1%  $ДК_{пор. B} = +20$ ,  $ДК_{пор. A} = -20$ , а при ошибке в 5%  $ДК_{пор. B} = +13$ ,  $ДК_{пор. A} = -13$ .

Объем ЖП вычисляют по формуле

$$V = \frac{\pi (d-2s)^2}{4} \cdot (L-2s) \cdot k, \text{ где}$$

$d$  — высота (поперечный размер) пузыря,  $L$  — его длина,  $s$  — толщина стенки,  $k = 0,62$ .

Для более наглядного представления о степени приближения к “состоянию  $B$ ” или “состоянию  $A$ ” в соответствии с различными пороговыми значениями в зависимости от допустимого уровня ошибок мы выделили 5 диагностических состояний (ДС) (табл. 2).

Каждое ДС обозначает диапазон ДК, при котором допустимый уровень ошибок в диагностике “состояния  $A$ ” или “состояния  $B$ ” находится в определенных интервалах пороговых значений. При

Распределение состояний в соответствии с ДК в различных группах больных контрольных выборок, у которых была однократно проведена эхография с целью выявления деструктивного холецистита

Номер ДС	Диапазон суммы баллов, соответствующий данному состоянию	Количество случаев		
		оперированы		не оперированы
		группа А	группа В	
0	ЖП “отключен”	1	—	—
1	$\leq -20,0$	14	0	29
2	$-19,9 - (-13,0)$	0	0	6
3	$-12,9 - (+12,9)$	1	1	24
4	$13,0 - 19,9$	0	0	1
5	$\geq 20,0$	0	11	1
Всего		16	12	61

состоянии 3, когда сумма баллов приходилась на диапазон от  $-12,9$  до  $+12,9$ , результат в плане дифференциальной диагностики этих состояний считали неопределенным, так как уровень ошибочной диагностики каждого из состояний превышал 5%.

Как видно из табл. 2, для острого деструктивного холецистита были характерны состояния 4 и 5. С целью определения эффективности консервативной терапии мы сравнивали динамику ДС. Повторную эхографию с подсчетом суммарного ДК проводили через 12—48 часов. Если ДС изменялось в сторону уменьшения (5—3, 4—3), динамику считали положительной. При варианте 5—4, как и при отсутствии положительной динамики (4—4, 5—5), а также при отрицательной динамике (4—5, 3—4, 3—5) мы отдавали предпочтение оперативному лечению.

На схеме представлен рекомендуемый нами алгоритм диагностики при подозрении у больного острого деструктивного холецистита. На первом этапе проводят УЗИ ГБС с последующей процедурой распознавания острого деструктивного холецистита при помощи рабочей табл. 1, а также ФЭГДС. После этого принимают решение о необходимости экстренного или срочного оперативного вмешательства либо консервативной терапии и дальнейшего динамического наблюдения. На втором этапе, если имеются показания, производят обследование пациента с применением контрастного исследования желудка, релаксационной дуоденографии, РКТ, РХПГ.

**БОЛЬНОЙ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОХ**

**УЗИ ГБС**



Алгоритм лучевой диагностики и выбор хирургической тактики с применением табличной диагностики деструктивных форм ОХ при наличии у пациента клинической картины ОХ.

258 (77,9%) из 331 больного основной и контрольной групп были направлены на ФЭГДС. У 240 (93%) из 258 обследованных были обнаружены различные формы воспаления слизистой желудка, у 58 (22,5%) из них имел место дуоденогастральный рефлюкс, у 7 (2,9%) — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, причем у 2 (0,8%) — в фазе обострения, у 2 (0,8%) — был блок холедоха (впоследствии у этих больных развилась механическая желтуха). Патологии не было выявлено лишь у 18 (7%) пациентов.

Проспективное исследование показало, что метод табличной диагностики обладает высокой информативностью за исключением случаев, когда имелись характерные признаки билиарной гипертензии, проявляющейся расширением ГХ свыше 7 мм, а также при наличии асцита. В обеих группах контроля при однократном исследовании (88 случаев)

чувствительность метода составила 91,7%, специфичность — 97,3%, точность — 96,6%, при динамических исследованиях (78) — соответственно 92,3%, 100%, 95,6%.

Таким образом, диагностика острого деструктивного холецистита достаточно достоверна, точна и специфична и позволяет объективно оценивать динамику заболевания в ходе консервативной терапии. Следовательно, этот табличный метод можно рекомендовать для широкого использования в клинике. Тесная анатомическая и функциональная связь между органами гепатодуоденальной зоны обуславливает частое сочетание их заболеваний, поэтому проведение фиброгастродуоденоскопии мы считаем показанным во всех случаях при подозрении на ОХ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л., 1978.
2. Даценко Б.М., Ибишов Ш.Ф. Комплексная диагностика в неотложной абдоминальной хирургии. — Киев, 1991.
3. Зеркалов В.Н., Киселев А.А. // Военно-мед. журн. — 1991. — № 2. — С. 44—46.
4. Кишкоковский А.Н. // Вестн. рентенол. и радиол. — 1993. — № 1. — С. 4—6.
5. Кочнев О.С., Ким И.А. Диагностическая и лечебная лапароскопия в неотложной хирургии. — Казань, 1988.
6. Кузин М.И., Шкроб О.С., Стручкова Т.Я. // Хирургия. — 1980. — № 1. — С. 6—7.
7. Логунов К.В. Динамика инволюции симптомов острого деструктивного и осложненного холецистита под влиянием консервативного лечения: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — СПб., 1995.
8. Нихинсон Р.А., Васильева Е.М. // Сов. мед. — 1990. — № 10. — С. 88—90.
9. Постолов П.М., Быков А.В. и др. // Хирургия. — 1990. — № 2. — С. 21—23.

Поступила 23.06.98.

**DIAGNOSIS ALGORITHM OF ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS**

*R.F. Akberov, V.A. Faizullin*

**Summary**

The complex diagnosis algorithm of acute destructive cholecystitis based on the use of a diagnostic table is developed. It is suggested to estimate the disease dynamics in repeated investigations by the change of "diagnostic states". The obtained algorithm is examined in two control groups: in 75 patients operated as to various cholecystitis forms as well as in 92 patients hospitalized because of extreme indications and treated conservatively. In both control groups — in single examination (88 cases) sensitivity of the method is 91,7%, specificity is 97,3%, accuracy is 96,6%, in dynamic examinations (78 cases) they are 92,3%, 100%, 95,6%, respectively.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕНТАГАСТРИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

Л.А. Иванов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. Я.М. Вахрушев)  
Ижевской государственной медицинской академии*

При язвенной болезни в большинстве случаев в патологический процесс вовлекается гепатобилиарная система [1, 4]. При этом резекция желудка не только не устраняет имевшиеся нарушения печени, но в ряде случаев даже усугубляет их, вызывая развитие болезней оперированного желудка. Тем не менее патогенетической роли нарушений функции печени в развитии постгастрорезекционных расстройств должного внимания не уделяется, соответственно при разработке лечебно-профилактических мероприятий не учитываются показатели функционального состояния печени.

В настоящей работе поставлены задачи уточнить частоту и особенности нарушений функции печени у больных язвенной болезнью после резекции желудка и предложить адекватную патогенетическую терапию.

Обследованы 102 пациента с язвенной болезнью (56 — после резекции желудка по Бильрот-I, 46 — по Бильрот-II). Возраст больных составил в среднем 42 года. У 32,6% больных был диагностирован демпинг-синдром, у 72,5% — гастрит, у 65,2% — анастомозит, у 6,5% — синдром приводящей петли, у 13,5% — язва анастомоза.

Помимо тщательного изучения анамнеза и данных физикальных исследований нами были использованы современные лабораторно-инструментальные методы исследования функционального состояния печени. При оценке синдрома холестаза учитывали показатели билирубина, активности щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -ГТП в крови. Состояние белкового обмена оценивали по уровню общего белка и его фракций, липидный обмен — по уровню холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов в крови. Синдром цитолиза определяли по активности АЛТ и АСТ в крови. Поглочительно-экскреторную функцию пече-

ни изучали методом радиоизотопной гепатографии с  $^{131}\text{I}$ -бенгал-роз. При этом учитывали следующие показатели: время секретиции (мин), процент накопления и коэффициент выведения радиофармпрепарата (РФП). Исследование гастрина, инсулина, кортизола, кортикотропина (АКТГ), соматотропина (СТГ), тиреотропина (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) крови проводилось радиоиммунологическим методом. Данные специальных исследований сравнивали с результатами 20 практически здоровых лиц (контрольная группа).

Боли в правом подреберье отмечали 74% больных. Среди диспептических симптомов горечь во рту ощущали 59% больных, вздутие живота беспокоило 46% лиц, отрыжка — 41,5%, тошнота — 37%, изжога — 21%, запоры — 28%, диарея — 17%, снижение аппетита — 19,3%. Астенический синдром наблюдался у 27,5% больных, кожный зуд — у 18%. При объективном исследовании увеличение размеров печени было обнаружено у 34% больных.

При ультразвуковом исследовании гепатобилиарной системы у 39 (38,2%) больных было выявлено в той или иной степени увеличение размеров печени, у 13 — неоднородность структуры печеночной ткани (чередование участков с повышенной эхогенностью с участками пониженной эхогенности), у 17 — повышение эхогенности, у 25 — неровность контуров печени, у 21 — снижение эхогенности. У 8 (7,8%) больных были обнаружены камни в желчном пузыре. У 43 (42,2%) больных патологические изменения со стороны желчного пузыря были в виде утолщения стенок и увеличения ее размеров. Дискинезия желчного пузыря определялась у 15 больных.

При оценке функционального состояния печени нарушения липидного обмена имели место у 19% больных, белкового — у 41%. Реже встречались симптомы холестаза (9%) и цитолиза (8%). При исследовании концентрации белков в сыворотке крови прослеживалась тенденция к уменьшению содержания общего белка (63,5 г/л). Уровень альбуминов снижался незначительно (49,1%), в то время как содержание  $\gamma$ -глобулинов, а также  $\alpha_1$ -глобулинов имело тенденцию к повышению — соответственно у 21% и 9%. Следует подчеркнуть, что у больных с синдромом приводящей петли в сочетании с демпинг-синдромом нарушения белковообразовательной функции были более выраженными. При анализе результатов исследования ферментов трансаминаз отмечалось повышение концентрации АСТ у 35 больных, АЛТ — у 32, при этом более выраженные изменения определялись в поздние сроки после оперативного вмешательства.

У 67,7% больных после резекции желудка выявлены изменения гепатографии, из них у 44% по Бильрот-I и у 56% по Бильрот-II, проявляющиеся изменением архитектоники печени, снижением и замедлением ее перфузии, расширением внутри- и внепеченочных желчных протоков. Отмечено также снижение поглотительной активности гепатоцитов, затянутое время секреции РФП и коэффициента выведения РФП (табл. 1).

Изменения поглотительно-эксcretорной функции печени чаще встречаются в сроки от 3 до 10 лет после оперативного вмешательства. Выраженность их изменений возрастала в сроки свыше 10 лет после резекции желудка. Вероятно, это связано как с углублением патологического процесса в печени, так и с

присоединением к нему сопутствующих заболеваний со стороны других органов пищеварения. Так, при ультразвуковом исследовании кроме нарушения поглотительно-эксcretорной функции печени определялись изменения (в 75%) со стороны билиарной и панкреатической (в 50%) систем.

Анализ показал, что существует определенная сопряженность функциональных нарушений со стороны гепатобилиарной системы с развитием постгастрорезекционных расстройств. Так, при нарушениях поглотительно-эксcretорной функции печени гастрит культи желудка встречался в 95% случаев, дуоденогастральный рефлюкс — в 37,5%, при этом отмечена обратная корреляция между процентом накопления и частотой встречаемости этих постгастрорезекционных синдромов ( $r = -0,35$  и  $r = -0,4$  соответственно). У больных с неизменной поглотительно-эксcretорной функцией печени гастрит культи желудка был выявлен в 73% случаев ( $r = -0,1$ ), дуоденогастральный рефлюкс — в 25% ( $r = -0,08$ ). Отмечена прямая взаимосвязь ( $r = +0,6$ ) между длительностью язвенного анамнеза и нарушением времени секреции гепатоцитами.

Для коррекции нарушений функций печени нами был использован пентагастрин — препарат, синтезированный на основе природного гастроинтестинального гормона гастрина. В состав комплексной терапии 36 больных (основная группа) был включен пентагастрин (N-трет-бутилоксикарбонил- $\beta$ -аланил- $\alpha$ -триптофанил- $\alpha$ -метионил- $\alpha$ -аспарагинил- $\alpha$ -фенилаланиламид) — синтетический аналог гастрина по 1 мл внутримышечно за 15—30 минут до приема пищи. Контрольную группу составили 20

Данные исследования поглотительно-эксcretорной функции печени

Таблица 1

Сроки после операции	Время секреции, мин		Процент накопления, %		Коэффициент выведения	
	у больных	в контроле	у больных	в контроле	у больных	в контроле
1—3 года	31,3±1,4*		5,8±0,3*		1,2±0,1	
	29,3±1,1		6,2±0,2		1,2±0,1	
3—10 лет	35,1±1,0*	25,2±0,9	5,8±0,1*	25,2±0,9	1,2±0,1	1,31±0,02
	34,0±0,8*		5,9±0,1*		1,2±0,1*	
Свыше 10 лет	35,4±1,3*		5,1±0,6*		1,2±0,0*	
	33,7±1,2*		5,0±0,3*		1,2±0,1	

\* Достоверные изменения по отношению к контролю. В числителе — показатели больных, прооперированных по Бильрот-I, в знаменателе — по Бильрот-II.

Динамика биохимических показателей крови в процессе терапии

Показатели	Лечение пентагастрином		Традиционное лечение	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	64,1±2,1	66,3±1,4	63,2±1,1	65,7±1,5
Альбумины, %	48,3±1,5	57,4±2,3*	49,8±2,1	49,9±1,5
Билирубин, мкмоль/л	14,6±0,9	12,9±1,7	13,8±2,6	13,4±2,1
АЛТ, ед/л	36,0±2,9	30,5±2,8	33,3±1,9	32,8±1,8
АСТ, ед/л	34,0±0,8	31,3±1,9*	34,4±2,5	33,9±2,0
Щелочная фосфатаза, ед/л	160,0±24,5	145,0±12,6	175,0±20,2	171,0±6,3

\* Достоверность по отношению к исходному уровню.

человек, получавших традиционное лечение (спазмолитики, холинолитики, желчегонные и ферментные препараты, гепатопротекторы, витамины). Курс лечения в обеих группах варьировал от 15 до 20 дней.

У больных основной группы болевой синдром ослабевал на 3—5-й день терапии, а исчезал — на 7—8-й день. В процессе лечения пентагастрином у 79% больных отмечалось улучшение аппетита, уменьшение или исчезновение диспептические симптомы: вздутия живота — у 67%, тошноты — у 54%, горечи во рту — у 51%. У 29 больных улучшилось общее состояние: повысились настроение и работоспособность, исчезла слабость, перестал беспокоить кожный зуд. Уменьшение размеров печени наблюдалось у 41% обследованных.

В контрольной группе также отмечалась положительная динамика клинических симптомов, однако в меньшей степени. Так, кожный зуд сохранялся к концу лечения у 57% больных, уменьшение размеров печени — у 22%.

После лечения пентагастрином значительно улучшилась поглотительно-эксcretорная функция печени: время секреции РФП уменьшилось с  $39,47 \pm 1,1$  до  $28,35 \pm 0,94$  минут ( $P < 0,05$ ), процент накопления РФП увеличился с  $6,0 \pm 0,2$  до  $7,1 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ). У больных контрольной группы существенных изменений не выявлено.

В процессе лечения имело место отчетливое уменьшение диспротеинемии, что проявлялось в увеличении уровня альбуминов и уменьшении глобулинов. В ходе лечения пентагастрином установлены положительные сдвиги показателей билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы (табл. 2). Важным след-

ствием терапии пентагастрином является положительная динамика показателей жирового обмена. Это, безусловно, — результат улучшения функционального состояния печени. Положительное терапевтическое действие пентагастрина достигается, вероятно, не только восстановлением функционального состояния печени, но также благоприятным его влиянием на другие органы пищеварения. Так, в эксперименте у крыс введение пентагастрина вызывало усиление синтеза ДНК в слизистой тонкой кишки и стимуляцию всасывания углеводов и белков [6]. Гастрин стимулирует эндокринную и экзокринную функции поджелудочной железы [5, 7], повышает желчеотделение на фоне увеличения кровотока печени [2]. Пентагастрин обладает способностью оказывать положительное влияние на функциональное состояние резецированного желудка. По данным Я.М. Вахрушева и соавт. [3], терапия синтетическим аналогом гастрина больных с пониженной секреторной функцией желудка ведет к увеличению уровня пепсиногена в крови и концентрации ионов водорода в желудочном содержимом, улучшению состава желудочной слизи.

В контрольной группе к концу лечения показатели функционального состояния органов пищеварения улучшились незначительно.

Пониманию направленности терапевтического действия пентагастрина может способствовать динамика ряда гормональных показателей и циклических нуклеотидов (табл. 3). В ходе лечения пентагастрином отмечалось достоверное увеличение уровня гастрина в крови, а в процессе традиционной терапии — тенденция к его снижению. Параллель-

Изменения уровней циклических нуклеотидов и гормонов в крови в ходе проводимой терапии

Исследуемые показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
цАМФ, пмоль/мл	23,5±1,5	23,4±5,3	>0,05	19,4±1,6	24,3±0,4	<0,05
цГМФ, пмоль/мл	9,78±0,7	8,4±1,3	>0,05	8,4±0,3	9,1±0,6	>0,05
Инсулин, мкед/мл	11,8±0,9	14,1±1,1	<0,05	15,2±2,3	17,3±1,4	>0,05
Трийодтиронин, нмоль/л	1,4±0,1	1,3±0,1	>0,05	1,8±0,2	1,67±0,2	>0,05
Тироксин, нмоль/л	109,3±3,6	104,0±6,8	>0,05	117,3±9,1	111,3±4,9	>0,05
Гастрин, нг/л	60,1±1,4	68,4±2,8	<0,05	55,7±1,9	53,2±2,1	>0,05
Кортизол, нмоль/л	504,8±15,4	425,6±22,9	<0,05	390,1±10,8	378,4±25,7	>0,05

P — достоверность по отношению к исходному уровню.

но в контрольной группе больных выявлен рост содержания цАМФ и цГМФ в крови, тогда как в основной группе больных на фоне увеличения гастрина констатируется их некоторое снижение. Содержание инсулина увеличивалось на фоне лечения в обеих группах больных. Уровни кортизола, Т3 и Т4, обладающих катаболическим эффектом, напротив, снижались.

Большинство больных пентагастрин переносили хорошо. В ходе лечения пентагастрином лишь у 4 больных после введения препарата через 1—2 минуты появлялись легкая слабость, головокружение, чувство жара, которые проходили через 5—6 минут.

## ВЫВОДЫ

1. Методом радиоизотопной гепатографии установлено нарушение поглотительно-эксcretорной функции печени у 67,7% больных после резекции желудка, нередко носившее субклинический, неманифестированный характер. Наиболее выраженные отклонения поглотительно-эксcretорной функции печени отмечались у больных через 10 лет после резекции желудка.

2. Путем корреляционного анализа установлена зависимость развития постгастрорезекционных расстройств от патологии гепатобилиарной системы.

3. Включение в комплексную терапию пентагастрина при постгастрорезекционных синдромах с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы оказывает выраженный терапевтический эффект. При этом наряду с положитель-

ной динамикой клинических симптомов и показателей функционального состояния оперированного желудка улучшаются функции печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балуцкий В.В. Труды XXVI конференции "Патогенетические, диагностические и лечебные аспекты поражений билиарной системы и поджелудочной железы. Казуистика". — Смоленск, Москва, 1998.
2. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А. Печень и гормоны. — Ижевск, 1992.
3. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А., Трусов В.В.// Клин. мед. — 1996. — № 1. — С. 67.
4. Мизуров Н.А.//Клин. хир. — 1986. — № 11. — С. 54.
5. Altomonte L., Zoli A., Mirone L. et al.//Exp. and Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 88. — P. 334—338.
6. Richardson P.D.I., Withrington P.G.// Gastroenterology. — 1981. — Vol. 81. — P. 356—375.
7. Solomon T., Morisset J., Woodtohn G. et al.// Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92. — P. 429—435.

Поступила 31.03.99.

## USE OF PENTAGASTRIN FOR CORRECTION OF THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER AFTER STOMACH RESECTION

L.A. Ivanov

### Summary

The disorder of the functional state of liver is found in 67,7% of patients after stomach resection. Significance of the disorder of the absorption — excretory function of liver in developing postgastrorrectional disturbances is shown. For correction of the disorders of liver functions the synthetic analog of the gastrin, gastrointestinal hormone penta-gastrin is used which caused recovery of liver functions and improvement of the functional state of operated stomach along with positive dynamics of clinical symptoms.

## О ПРОДЛЕННОЙ И УПРАВЛЯЕМОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

*А.А. Назипов, А.В. Шутков, А.К. Саитгареев*

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии (зав.— проф. А.А. Назипов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

В настоящее время для проведения региональной анестезии преимущественно используют метод эпидуральной анестезии. Основное достоинство этого метода — управляемость и длительность анестезии в отличие от спинномозговой анестезии. Однако эпидуральная пункция в условиях дефицита времени в случаях кальцификации связок и грубых деформаций позвоночника часто заканчивается у больных с ожирением непреднамеренной пункцией субарахноидального канала и вынужденным проведением спинномозговой анестезии.

Сочетание простоты выполнения спинномозговой пункции с возможностью осуществления длительной и управляемой анестезии реально при катетеризации субарахноидального пространства.

В доступной нам отечественной литературе имеется только одно сообщение о проведении спинальной анестезии через катетер с использованием стандартного набора фирмы "Portex" [1].

Катетеризация спинномозгового канала была выполнена нами у 20 пациентов в возрасте от 52 до 63 лет: в плановом порядке при ампутации нижней конечности — у 12, при аденомэктомии — у 6, при флэбэктомии — у 2.

Ввиду отсутствия достаточного количества специальных наборов для катетеризации спинномозгового канала мы используем набор инструментов для эпидуральной анестезии с дополнениями (игла Туохи, микрокатетер, заглушка для микрокатетера, шприцы). Предоперационная подготовка включает внутривенное введение кристаллоидов в объеме 800 мл и премедикацию. В положении больного сидя или лежа на боку под местной анестезией 0,5% раствором

новокаина с соблюдением правил асептики и антисептики вводим иглу Туохи на уровне L2—L3, направив ее срез параллельно волокнам твердой мозговой оболочки. Пройдя надкостистую, межкостистую и желтую связку, игла попадает в эпидуральное пространство. Вводим кончик иглы в спинномозговой канал и верифицируем ее попадание по появлении капли ликвора. Микрокатетер вводим в просвет спинномозгового канала, после этого извлекаем иглу Туохи. Катетер фиксируем к коже лейкопластырем, проксимальный конец катетера закрываем заглушкой.

Для проведения анестезии использовали отечественный 2% раствор лидокаина. Начальная доза составляла 100 мг, ее вводили медленно в течение 20—30 секунд. Снижение температуры отмечалось больными в среднем через 5 минут, анальгезия развивалась через 10 минут в зоне иннервации Т<sub>9</sub>—S<sub>5</sub>. Продолжительность действия при однократном введении составляла в среднем 1—1,5 часа, затем вводили половину первоначальной дозы. Операция длилась от 40 минут до 3 часов.

Во время анестезии измеряли АД, подсчитывали частоту пульса и дыхания, осуществляли кардиомониторирование: синусовый ритм сохранялся, частота сердечных сокращений по сравнению с исходной величиной не уменьшалась. АД снижалась в среднем на 20 мм Hg, его корригировали путем внутривенного введения жидкости без применения вазопрессоров. Частота дыхания больных по сравнению с исходными величинами не изменялась. Дыхание оставалось самостоятельным, адекватным.

После операции больных переводили в послеоперационное отделение, где

продолжалось проведение анестезии. Обезболивание в послеоперационном периоде начинали при появлении болевой чувствительности. Через спинномозговой катетер вводили 100 мг 2% раствора лидокаина с добавлением 1 мг морфина гидрохлорида. Продолжительность анестезии при этом увеличивалась и составляла 4—5 часов. Показатели АД, частоты пульса и дыхания существенно не изменялись. Сохранялся синусовый ритм. Во время нахождения катетера больных наблюдали анестезиолог-реаниматолог. Катетер удаляли на 3-и сутки.

При проведении продленной спинальной анестезии в послеоперационном периоде показатели гемодинамики и дыхания оставались стабильными. У 4 больных в ближайшем послеоперационном периоде возникли сильная головная боль, рвота, головокружение. Других осложнений не было.

Применение катетеризации субарахноидального пространства позволило провести адекватную анестезию при ампутациях нижних конечностей, аденэктомии, флебэктомии и пролонгированной анестезии в ближайшем послеоперационном периоде.

В сравнении с эпидуральной анестезией катетеризация субарахноидального пространства имеет следующие преимущества: 1) быстро наступает анестезия; создается более высокий ее уровень; 2) техника выполнения и верификация попадания достаточно просты; 3) применяются значительно меньшие дозы препаратов, в результате чего снижаются их токсичность и стоимость. Основным же недостатком метода является высокая вероятность инфицирования и ликвороистечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Энштейн С.Л., Николаев И.В.//Вестн. интенсив. тер. — 1998. — № 1. — С. 30—31.

Поступила 13.04.99.

#### ON THE PROLONGED AND CONTROLLED CEREBROSPINAL ANESTHESIA

*A.A. Nazipov, A.V. Shutov, A.K. Saetgaraev*

#### S u m m a r y

The catheterization of subarachnoid space was used which made it possible to perform the adequate anesthesia in lower extremity amputation, adenectomy and phlebectomy, and the prolonged anesthesia in the immediate postoperative period. The catheterization of subarachnoid space has the following advantages: anesthesia comes earlier, its level is higher, it is easily performed, doses of drugs are less.

## РАДИАЛЬНАЯ ПОЛИДАКТИЛИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

И.Е. Микусев, Н.А. Латынова

*Кафедра травматологии и ортопедии (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. Х.З. Гафаров)  
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,  
отделение хирургии кисти (зав. — докт. мед. наук Г.Г. Неттов)*

*Научно-исследовательского центра "Восстановительная травматология и ортопедия", г. Казань*

Полидактилия — врожденное увеличение числа пальцев кисти — может быть радиальной и ульнарной. Эта аномалия развития бывает как односторонней, так и двусторонней, а также сочетается с другими уродствами [2, 4]. Чаще наблюдается радиальная полидактилия. Данную патологию в литературе называют по-разному — экстродактилией, экстрарафангией, врожденным расщеплением I пальца и даже полифалангией [1, 3]. Известно, что лечение полидактилии является оперативным.

В отделении патологии кисти НИЦТ "ВТО" за последние 10 лет на лечении находились 40 детей с врожденной радиальной полидактилией кисти в возрасте от одного года до 17 лет (см. табл.). В основном (22 чел.) это были дети жителей крупных городов. У 7 детей имела место отягощенная наследственность (такая же патология у родственников, осложнения беременности у матери). Сочетание радиальной полидактилии с другими уродствами было выявлено у 7 детей, наличие 7 пальцев — у 2, 8 — у одного.

бывает менее развитым, асимметричным по форме (у 19 больных).

Вторая форма является типичной и характеризуется наличием дополнительного пальца с двумя фалангами (у 18). При этом обе проксимальные фаланги I пальца имеют общий сустав с первой пястной костью, а концевые фаланги располагаются под углом как шупальца рака. Эти пальцы по форме могут быть симметричными или асимметричными, различными по расположению. 4 человека из этой группы ранее уже были прооперированы в других стационарах. После необоснованного удаления добавочного радиального пальца у этих больных развилась вторичная деформация (девиация) из-за несоответствия суставных поверхностей и несостоятельности сумочно-связочного аппарата пястно-фалангового сустава с выраженным косметическим дефектом I пальца по сравнению со здоровой (другой) кистью.

Третья форма — более сложная и редкая: оба пальца (дополнительный и

Распределение больных с радиальной полидактилией

Показатели	Пол		Возраст, лет				Локализация		
	муж.	жен.	до 2	до 7	до 14	старше 14	правая кисть	левая кисть	обе кисти
Абс.	27	13	14	18	5	3	22	15	3
%	67,5	32,5	35	45	12,5	7,5	55	37,5	7,5

Существует несколько классификаций полидактилии [3, 4, 6, 7]. С целью определения тактики лечения в зависимости от характера аномалии развития лучевого края кисти нами предложена рабочая классификация радиальной полидактилии, включающая три основные формы этой патологии [5].

Первая — когда дополнительный палец располагается радиально по отношению к основному. Как правило, он

самостоятельный) имеют свою первую пястную кость (у 3).

Всем детям в отделении были выполнены хирургические вмешательства.

При первой форме был удален только недоразвитый дополнительный палец и восстановлено правильное соотношение костей пястно-фалангового сустава. Во всех случаях операцию завершали трансартикулярной фиксацией спицей с обязательным восстановлением боковой связки сустава.

Вторая форма потребовала бокового соединения обоих симметричных или почти симметричных пальцев. Это соединение сохраняет пястно-фаланговый и межфаланговый суставы, сухожильный аппарат обоих пальцев и их сосудисто-нервные пучки. Форма нового пальца приближается к нормальной, косметически и функционально всегда удовлетворяет детей (особенно родителей).

Оперативные вмешательства при третьей форме данной патологии выполнялись с учетом места прикрепления мышц тенара и сухожилия длинной отводящей первый палец мышцы к основанию одной из пястных костей. Для достижения косметического эффекта по ходу операции частично удаляли пястные кости и дополнительные фаланги I пальца.

У больных со вторичными деформациями пальца после необоснованного удаления добавочного пальца формировали боковую связку, удлиняли противоположную связку с устранением деформации, кожной пластикой по Лимбергу и фиксацией спицей.

В послеоперационном периоде у всех больных заживление ран произошло первичным натяжением.

Из 40 больных отдаленные результаты были прослежены у 27 (67,5%) на сроках от 1,5 до 8 лет. Их оценивали по 3-балльной системе — хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты, при этом учитывали жалобы больного, характер послеоперационных рубцов на пальце и степень их выраженности, наличие деформации и состояние функции I пальца, рентгенологическую картину первого луча кисти, наличие нарушения кровообращения и чувствительности I пальца.

Хорошие результаты были получены у 17 (63%) больных, причем у 12 с первой формой радиальной полидактилии (после удаления недоразвитого дополнительного пальца), удовлетворительные — у 8 (30%), неудовлетворительные — у 2 (7%) с первой формой полидактилии (в связи с техническими погрешностями во время операции).

У больных с неудовлетворительными результатами наблюдались искривление ногтевой фаланги I пальца в локтевую сторону, несостоятельность боковой связки, стягивающие рубцы. Такие исходы привели к нарушению функции I пальца вплоть до невозможности им пользоваться. При анализе рентгено-

грамм на отдаленных сроках у 3 больных было выявлено несращение внутренних боковых поверхностей половин оставшихся первых пальцев, что клинически проявлялось болями при нагрузке, ограничением объема движений в межфаланговом суставе. Эти случаи мы расценили как удовлетворительные результаты. Кроме того, после операции при второй форме полидактилии (соединение обоих симметричных или почти симметричных пальцев) у 3 детей на рентгенограмме было обнаружено несоответствие уровня суставов дополнительных пальцев из-за врожденной разницы длины фаланг, что привело к ограничению объема движений в межфаланговом суставе I пальца.

Таким образом, для определения тактики лечения больных с врожденной радиальной полидактилией мы считаем необходимым пользоваться предложенной нами рабочей классификацией. Клинические наблюдения показали рациональность и эффективность оперативных вмешательств с учетом форм радиальной полидактилии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова А.М. Хирургия кисти. 2 том. — Екатеринбург, 1993.
2. Годунова Г.С., Тяжелков А.П. Заболевания и повреждения верхних конечностей у детей. — Л., 1988.
3. Годунова Г.С., Шведовиченко И.В., Соколов А.Ф. Заболевания и повреждения верхних конечностей у детей. — Л., 1988.
4. Карчинов К.//Ортопед., травматол. — 1974. — № 4. — С. 34—39.
5. Микусев И.Е., Латыпова Н.А. Материалы совещания детских ортопедов-травматологов России. — СПб., 1997.
6. Неттов Г.Г. Научно-практическая конференция: 2-е Захарьинские чтения. — Пенза, 1995.
7. Kawabata H.//J. of Bone and Surg. — 1990. — Vol. 72-A.—P. 988—998.

Поступила 15.06.98.

#### RADIAL POLYDACTYLIA: CLASSIFICATION AND OPERATIVE TREATMENT

I.E. Mikusev, N.A. Latypova

#### Summary

The working classification of radial polydactylia is given which includes three basic forms of this pathology as well as types of surgical interventions depending on the form. The remote results are followed in 27 sick children (67,5%) of 40 sick children with radial polydactylia. The best results are obtained in patients with the first form of polydactylia (63%) after removing the underdeveloped additional finger. The analysis of remote results showed the efficiency of operative interventions performed taking into account radial polydactylia forms.

## КЛИНИЧЕСКИЙ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ ДИМЕФОСФОНА И ПРЕДНИЗОЛОНА И/ИЛИ ЦИКЛОФОСФАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

О.Н. Сигитова, А.Н. Максудова, Л.И. Мясоутова

*Кафедра внутренних болезней (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного медицинского университета*

Хронический гломерулонефрит (ГН) — заболевание с исходом в хроническую почечную недостаточность у большинства пациентов. Применяемая в лечении активного ГН иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды и цитостатики) полностью не решает проблемы усугубления ГН. Кроме того, данным препаратам присущи побочные эффекты, ограничивающие их использование у больных ГН, в частности, при развитии почечной недостаточности или стабильной артериальной гипертензии. У некоторых больных хроническим ГН отсутствует эффект от лечения глюкокортикоидами (а нередко и цитостатиками), что свидетельствует о гормонорезистентности [12]. Поэтому актуален поиск патогенетических препаратов, которые позволят замедлить прогрессирование ГН и улучшить его прогноз.

Дестабилизация мембран (ДМ) играет роль в патогенезе активного ГН [10], в связи с этим многие авторы указывают на необходимость использования в лечении ГН антиоксидантов и/или мембраностабилизаторов [9, 13, 14]. Для глюкокортикоидов характерен определенный мембраностабилизирующий эффект [7], а для некоторых стероидных гормонов — и антиоксидантные свойства [6, 15]. Димефосфон (ДФ) обладает рядом свойств (иммунокорригирующее, противовоспалительное, мембраностабилизирующее), благодаря которым его применение при ГН является патогенетически обоснованным. Однако опыт использования ДФ при ГН ограничивается единичными сообщениями о получении положительного эффекта при лечении нефротического ГН, в том числе гормонорезистентного [3], гематурического ГН [5], нефропатии у детей [1].

Мы поставили цель сравнить мембраностабилизирующий и клинико-лабораторный эффекты ДФ с таковыми глюкокортикоидов и/или цитостатиков. Монотерапию ДФ получали 54 пациента (1-я группа), традиционную терапию

преднизолоном (ПЗ) и/или циклофосфаном (ЦФ) — 66 (2-я группа). Больные ранее не лечились, за исключением 4 пациентов с гормонорезистентным ГН (все с нефротической формой), которые были переведены на монотерапию ДФ и вошли в 1-ю группу. Из статистической обработки 1-й группы были исключены 7 больных с резистентностью к ДФ, которым из-за тяжести состояния монотерапия была заменена на сочетанную — ДФ с ПЗ и/или ЦФ (смешанная форма ГН — у 3 больных, нефротическая — у 2, гипертоническая — у 2). Кроме того, мы поставили цель изучить эффективность сочетанного применения ДФ с ПЗ и/или ЦФ у больных активным ГН, учитывая наличие у ДФ свойств, потенциально способных дополнить патогенетический эффект и нивелировать неблагоприятные свойства циклофосфана [2]. Эти больные составили 3-ю группу (24 чел.). Характеристика больных представлена в таблице.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту (1-я группа —  $37,7 \pm 6,3$  года, 2-я —  $35,6 \pm 7,5$ , 3-я —  $35,7 \pm 5,3$ ), полу (в 1-й группе — 29 мужчин, 25 женщин, во 2-й — соответственно 37 и 29, в 3-й — 14 и 10), числу больных с ХПН и относительно однородны по процентному соотношению клинико-морфологических форм. Исключением были некоторое преобладание гематурической и снижение частоты смешанной форм в 1-й группе по сравнению с таковыми во 2-й группе и больший процент тяжелых смешанных форм ГН в 3-й группе по сравнению с таковыми в 1 и 2-й группах. Однако исходный уровень клинико-лабораторных показателей в группах до лечения достоверно не различался, то есть группы были сопоставимыми. Исключение составила СОЭ, которая была выше во 2 и 3-й группах по сравнению с таковой в 1-й ( $P < 0,05$ ).

В контрольную группу вошли 64 пациента с первичным неактивным ГН (муж./жен. — 34/30, средний возраст —

## Характеристика больных активным первичным ГН

Клинико-морфологические формы ГН	Обследованные группы					
	1-я		2-я		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Латентная	18	33,3	19	28,8	5	20,8
Гематурическая	11	20,6	9	13,6	4	16,6
Гипертоническая	13	24,1	17	25,8	6	25,0
Нефротическая	10	18,5	15	22,7	4	16,6
Смешанная	2	3,7	6	9,1	5	20,8
С ХПН	12	22,2	15	22,7	5	20,8
МПГН	12	40,0	13	44,8	3	30,0
ГМИ	3	10,0	1	3,4	0	0
МКГН	4	13,3	5	17,2	3	30,0
ФСГС	2	6,7	1	3,4	1	10,0
МГН	6	20,0	6	20,7	2	20,0
ФПГН	1	3,3	1	3,4	1	10,0
ОПГН	2	6,6	2	6,8	0	0

37,8±6,8 года). Латентная форма была у 17 больных, гематурическая — у 11, гипертоническая — у 16, нефротическая — у 14, смешанная — у 6. Мезангио-пролиферативный ГН (МПГН) диагностирован у 10, ГН с минимальными изменениями (ГМИ) — у одного, мезангио-капиллярный ГН (МКГН) — у 4, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — у 2, фибропластический ГН (ФПГН) — у одного, мембранозный ГН (МГН) — у 6, хроническая почечная недостаточность (ХПН) — у 9 (14,1%) больных.

Всем больным было проведено клинико-лабораторное и функциональное нефрологическое обследование, включавшее нефробиопсию у 69 больных активным ГН и у 24 — с неактивным ГН. ДМ оценивали по уровню ФЛ мочи биотестом "Лахема", этаноламина крови (ЭА кр.) и мочи (ЭА м.) — по реакции с бензохиноином, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, в частности малонового диальдегид (МДА), — в реакции с тиобарбитуровой кислотой, гидроперекиси (ГП) — спектрофотометрически по УФ-поглощению с применением хлороформ-метанольной экстракции липидов из цельной крови. Активность воспаления оценивали по выраженности клинико-лабораторных проявлений ГН (отеки, АД, СОЭ, мочевого синдром) [4, 11, 8]. Показатели изучали в динамике (до лечения и в процессе лечения — через 2 недели, 1, 3, 6, 12 месяцев). Одновременно с патогенетической терапией больные получали при необходимости гипотензивные и мочегонные препараты, но исключался гепарин, обладающий мембраностабилизирующим и противвоспалительным эффектами.

Часть больных, прекращавших по различным причинам поддерживающую терапию, мы исключали из дальнейшего исследования, и в связи с этим число больных при каждом последующем исследовании уменьшалось. ДФ при моно- и сочетанной терапии в активной фазе ГН назначали в течение 8—12 недель в общепринятой дозе: либо внутрь по 50 мг/кг в виде 15% раствора по одной столовой (десертной) ложке 3 раза в день, либо внутривенно по 1 мл 1—2 раза в день. ДФ внутривенно предписывали больным преимущественно с нефротическим синдромом. В дальнейшем 16 больных перевели на поддерживающую терапию ДФ на срок до года по 2 схемам: а) прием половинной дозы ежедневно (9 больных); б) прием полной дозы через день (7). Дозы циклофосфана и/или преднизолона и продолжительность терапии были общепринятыми.

Мы проанализировали динамику клинико-лабораторных проявлений активности ГН (АД, протеинурии, эритроцитурии) в 3 группах. В процессе монотерапии ДФ (1-я группа) АД систолическое (АД с.) и диастолическое (АД д.) снижались. Наибольшее снижение АД с./АД д. наблюдалось в первые 2 недели — на 19,1/13,3 мм Hg (оба на 13,1%;  $P < 0,01$ ). Максимальное снижение АД за весь наблюдаемый период констатировано к 3-му месяцу: АД с. до 82,6% ( $P < 0,001$ ) — здесь и далее процент указан по отношению к исходным показателям, АД д. — до 76,8% ( $P < 0,01$ ) и далее практически без динамики. Суточная протеинурия при лечении ДФ снижалась в ранние сроки: через 2 недели — до 62,4% ( $P > 0,05$ ), через один месяц — до 42,3% ( $P < 0,05$ ), через 6 месяцев достигалось максимальное за наблюдаемый

период снижение — до 20,1%. Эритроцитурия особенно интенсивно снижалась в первые 2 недели — до 57,4% ( $P < 0,05$ ), через один месяц — до 32,7% ( $P < 0,01$ ); далее темпы снижения замедлялись. Максимальное снижение эритроцитурии до 27,7% было отмечено к концу года.

При проведении иммуносупрессивной терапии (2-я группа) снижение АД было недостоверным ( $P > 0,05$ ). Протеинурия снижалась заметнее, чем в 1-й группе, поскольку достоверная разница с исходным уровнем была выявлена лишь к 3-му месяцу. Максимальное снижение протеинурии достигалось через год (31,7%). Эритроцитурия снижалась медленнее, чем в 1-й группе, поскольку достоверное и одновременно максимальное снижение до 42,5% ( $P < 0,05$ ) определялось лишь через год. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ДФ на эритроцитурию.

В 3-й группе при сочетанной терапии снижалось только АД с., причем через 3 месяца, то есть темпы снижения АД отставали по сравнению с таковой в 1-й группе. Темпы снижения протеинурии были еще более замедленными, чем в первых 2 группах. Достоверное ее снижение до 42,4% ( $P < 0,05$ ) было зафиксировано лишь через 6 месяцев с максимумом до 37,5% через один год. В 3-й группе эритроцитурия максимально снижалась к 6-му месяцу до 37,7% ( $P < 0,05$ ), то есть медленнее, чем в 1-й группе, но быстрее, чем во 2-й.

СОЭ также отражала активность ГН, поэтому мы изучали ее динамику в процессе лечения. При монотерапии ДФ СОЭ снижалась через 3 месяца до 47,8% ( $P < 0,05$ ), через 6 — до 46,6% ( $P < 0,05$ ). При лечении ПЗ и/или ЦФ СОЭ снижалась к 3-му месяцу до 42,5% ( $P < 0,001$ ) с максимумом к 6-му месяцу до 28,8% ( $P < 0,001$ ), далее динамика отсутствовала. При сочетанной терапии достоверное снижение СОЭ до 57,8% ( $P < 0,01$ ) было зарегистрировано также к 3-му месяцу с наилучшим эффектом к концу года (до 40,7%).

Итак, при всех методах лечения выявлено снижение активности ГН по динамике клинико-лабораторных показателей. Темпы наступления клинико-лабораторных эффектов были наибольшими в 1-й группе, поскольку достоверная разница с исходным уровнем наступала здесь раньше по всем анализируемым показателям. Исключением была лишь СОЭ, достоверное снижение ко-

торой зафиксировано во всех группах в одни сроки — через 3 месяца.

Для решения вопроса о преимуществе того или иного метода мы сопоставили уровни анализируемых показателей между собой в каждый из соответствующих сроков наблюдения (2 нед, 1 мес, 3 мес, 6 мес и 1 год). Достоверной разницы между показателями не было выявлено, за исключением наличия гипотензивного эффекта ДФ, отсутствия такового при иммуносупрессивной терапии и частичного — только в отношении АД с. при использовании сочетанной терапии. При проведении сочетанной терапии у всех больных была прослежена положительная динамика клинико-лабораторных показателей, то есть была исключена проблема резистентности к терапии.

Учитывая, что ДМ и ПОЛ играют роль в патогенезе ГН, мы исследовали их динамику в процессе лечения в 3 группах. Исходный уровень показателей ДМ в моче (ЭА и ФЛ) достоверно отличался от соответствующих показателей в неактивной фазе, что позволяет предположить их взаимосвязь с активностью ГН и согласуется с результатами проведенных нами ранее исследований [10]. Уровень ФЛ в моче в 1-й группе снижался в течение всего срока наблюдения: через 2 недели в 4 раза — до 25,7% ( $P < 0,05$ ), через 3 месяца — до 5,7% ( $P < 0,01$ ). При иммуносупрессивной терапии темпы снижения уровня ФЛ отставали — через 3 месяца до 9,2% ( $P < 0,01$ ). При сочетанной терапии через 3 месяца уровень ФЛ составлял 7,1% ( $P < 0,05$ ). Во всех группах через 3 месяца уровень ФЛ в моче оставался выше контрольного уровня ( $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о продолжавшейся деструкции мембран, обусловленной, по-видимому, субклинической активностью ГН.

При отсутствии разницы в исходном уровне ФЛ в моче между группами их уровень в процессе лечения различался в зависимости от метода терапии: через 2 недели в 1-й группе был достоверно ниже, чем в 3-й (соответственно  $5,6 \pm 1,3$  и  $1,8 \pm 0,5$  ед/м;  $P < 0,01$ ), через один месяц в 1-й группе был ниже, чем во 2 и 3-й (соответственно  $0,9 \pm 0,3$ ,  $3,0 \pm 0,5$  и  $3,9 \pm 0,9$  ед/м;  $P < 0,01$ ), через 3 месяца в 1-й группе ниже, чем во 2-й ( $0,4 \pm 0,08$  и  $0,7 \pm 0,09$ ;  $P < 0,01$ ). Таким образом, ДФ обладал большим мембраностабилизирующим эффектом, чем иммуносупрессивная терапия. Учитывая наличие в составе 3-й группы резистентных к ДФ больных, показатели которых могли негативно сказаться на эффективности

терапии, мы не считаем возможным делать выводы о преимуществе монотерапии ДФ перед сочетанной.

Уровень ЭА в крови до лечения не отличался от контроля. В процессе лечения он не снижался во всех группах, что свидетельствует об отсутствии его взаимосвязи с активностью ГН. При исходно повышенном по сравнению с контрольной группой уровне ЭА в моче в процессе лечения всеми методами прослеживалась тенденция к его снижению, однако оно было недостоверно; не зарегистрировано достоверного различия и между группами.

Уровень МДА крови, характеризующий интенсивность ПОЛ, в процессе лечения по мере уменьшения активности ГН снижался: при монотерапии ДФ через один месяц до 62,5% ( $P < 0,001$ ), через 3 месяца он несколько повысился, но оставался ниже исходного ( $P < 0,01$ ). При проведении иммуносупрессивной терапии снижения уровня МДА не выявлено. Исходно повышенный уровень МДА во 2-й группе по сравнению с таковым в 1-й ( $P < 0,05$ ) сохранялся на протяжении 2 недель и одного месяца; через 3 месяца различие становилось недостоверным. В 3-й группе уровень МДА снижался через один месяц до 62,7% ( $P < 0,05$ ), через 3 месяца — до 64,7% ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, монотерапия ДФ и сочетанная терапия с ПЗ и/или ЦФ снижают интенсивность ПОЛ (по МДА). Достоверной разницы в уровне МДА в процессе лечения между 1 и 3-й группами не выявлено. Не исключено, что высокая эффективность монотерапии ДФ обусловлена небольшой интенсивностью ПОЛ в 1-й группе, не отличавшейся от контроля. Уровень ГП крови оставался без динамики во всех группах без корреляции со снижением активности ГН.

## ВЫВОДЫ

1. Применение димефосфона целесообразно при лечении активного ГН, поскольку он, обладая противовоспалительным эффектом, сопоставимым с глюкокортикоидами и/или циклофосфаном, снижает активность ГН.

2. При лечении димефосфоном наибольший клинический и мембраностабилизирующий эффект достигается в первые 2—4 недели, что можно использовать для выявления чувствительности или резистентности к этому препарату и решения вопроса о целесообразности дальнейшего продолжения терапии.

3. Сочетание димефосфона с преднизолоном и/или циклофосфаном имеет преимущества перед монотерапией димефосфоном и иммуносупрессивной терапией, поскольку снимает проблему резистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Зернов И.Н.* Влияние девамизола и димефосфона на состояние Т-системы иммунитета и клиническое состояние нефропатии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
2. *Зиганинина Л.Е.* Флоготропные свойства фосфонатов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1994.
3. *Игнатова М.С., Москалева Е.С., Копылева С.Д., Катыхеева О.В.* // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 122—125.
4. *Мухин Н.А., Козловская Л.В.* // Клин. мед. — 1997. — № 9. — С. 4—9.
5. *Пирих Л.А., Дударь И.О., Колесник М.О.* // Врач. дело. — 1992. — № 3. — С. 3—6.
6. *Прошина М.П., Матюшин А.И.* // Фарм. и токсикол. — 1982. — № 1. — С. 24—26.
7. *Рахов Д.А.* Сборник трудов IV ежегодного нефрологического семинара 25—28 июня 1996 г., СПб.
8. *Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.Н. и др.* // Тер. арх. — 1996. — № 6. — С. 10—13.
9. *Рябов С.И., Куликова А.Н., Митрофанова О.В.* // Тер. арх. — 1995. № 2. — С. 51—54.
10. *Сигитова О.Н., Максудова А.И.* Тезисы Республиканской научно-практической конференции КГМУ. — 29 ноября 1996 г. — Казань, 1996.
11. *Тареева И.Е.* // Тер. арх. — 1996. — № 6. — С. 5—10.
12. *Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э.* // Тер. арх. — 1984. № 3. — С. 142—150.
13. *Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернева И.И.* // Тер. арх. — 1992. — № 6. — С. 63—66.
14. *Яковлева Е.В.* Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1992.
15. *Bell A.L., Hurst N.P., Nuki G.* // Abstr. of Fular Rheuma Symp. — Stockholm, 1983.

Поступила 07.06.99.

## CLINICAL AND MEMBRANOSTABILIZING EFFECTS OF DIMEPHOSPHONE AND PREDNIZOLONE AND/OR CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF ACTIVE GLOMERULONEPHRITIS

*O.N. Sigitova, A.N. Maksudova, L.I. Myasoutova*

### Summary

The dynamics of clinicolaboratory indices and destabilization of membranes in patients with active glomerulonephritis is studied in the treatment with dimephosphone (54 persons), prednisolone and/or cyclophosphamide (66), dimephosphone combined with prednisolone and/or cyclophosphamide (24) is studied. The most clinical and membranostabilizing effect is achieved in 2—4 weeks that can be used for revealing sensitivity or resistance to dimephosphone and solving the problem of the utility of the further therapy. In the treatment of active glomerulonephritis the combined use of dimephosphone with prednisolone and/or cyclophosphamide has advantages of the isolated use of dimephosphone or immunosuppressive therapy since it eliminates the problem of resistance to the drug.

## ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МЕЛАТОНИНА

С.В. Мальцев, Л.А. Иикина

*Кафедра педиатрии (зав. — проф. С.В. Мальцев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Исследования, посвященные роли биогенных моноаминов и пептидных гормонов в формировании физиологических и патофизиологических реакций, в последние годы привлекают особое внимание. При этом подчеркивается важная роль клеток, продуцирующих эти вещества, объединенных Pease в единую функционально активную периферическую нейроэндокринную систему (APUD-система) [21].

Среди веществ, входящих в группу биогенных моноаминов, особое место занимает мелатонин. Эпифизарный гормон мелатонин был открыт в 1958 г. дерматологом А. Lerner и соавт. В поисках средств для лечения пигментных дерматозов его внимание привлекло наблюдение А. McCord и Т. Allen об осветляющем действии на кожу амфибий экстракта эпифиза. Из многих тысяч свиных эпифизов А. Lerner и соавт. изолировали мощный фактор, осветляющий кожу, охарактеризовали его структуру как N-ацетил-5-метокситриптамиин и назвали мелатонином [5].

В настоящее время биосинтез мелатонина изучен достаточно полно. Начальным его звеном является триптофан, поступающий с током крови, затем происходят следующие превращения: 5-гидрокситриптофан → 5-гидрокситриптамиин (серотонин) → N-ацетилсеротонин → мелатонин. Мелатонин поступает в кровь, но быстро из нее исчезает. В печени человека происходят его гидроксиглирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) — главного метаболита, который выводится с мочой. Его суточная экскреция достоверно отражает продукцию мелатонина [27]. Выявлена очень тесная корреляция между уровнем 6-COM плазмы и мочи. Лишь незначительная часть мелатонина (около 10%) экскретируется в неизменном виде [5].

Мелатонин является основным гормоном пинеальной железы. Максимальное его содержание в эпифизе отмечается зимой и ночью. Эти изменения обусловлены флюктуацией ферментативной активности ключевых ферментов синтеза мелатонина — N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-0-метилтрансферазы [31], что превращает эпифиз в своеобразные биологические часы, имеющие прямое отношение к регуляции циркадных ритмов в организме [22].

Признаков большого депонирования мелатонина в эпифизе не обнаружено. Когда уровень его в эпифизе повышается, он, будучи липидорастворимым, поступает в кровотоки путем пассивной диффузии по концентрационному градиенту. Изменения синтеза мелатонина в эпифизе быстро — через минуты — отражается на его уров-

не в крови, что свидетельствует о секреции его главным образом в кровь. Он обнаружен не только в крови и cerebrospinalной жидкости, но и в лимфе, моче, слюне и амниотической жидкости [5, 33]. Мелатонин проникает через гематоэнцефалический барьер. Большая его часть в плазме крови (около 70%) связана с альбумином. Физиологическое значение связывания циркулирующего мелатонина с белками объясняется его гидрофобностью [9].

В опытах по изучению фармакокинетики меченого тритием мелатонина [18], проводимых путем внутримышечного его введения мышам-самцам, уже через 5 минут после инъекции он был обнаружен во всех исследуемых органах. Самые высокие концентрации гормона зарегистрированы в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердце, плазме крови. Причем в органах ЖКТ наблюдалась максимальная его аккумуляция. В более поздних аналогичных работах дополнительно отмечено наиболее интенсивное накопление меченого мелатонина в ацинарных клетках поджелудочной железы, клетках коркового вещества надпочечников и эпителиоцитах ворсинок двенадцатиперстной кишки. Следовательно, продукты метаболизма мелатонина очень быстро разносятся по организму и наиболее интенсивно включаются в клетки с высоким уровнем биосинтетических процессов. Выводится он из организма преимущественно почками.

Несомненный интерес представляют данные о том, что ткани, содержащие эндогенный мелатонин, обладают высоким средством к введенному экзогенно мелатонину. Эти обстоятельства свидетельствуют об актуальности изучения и уточнения вопросов, связанных с транспортом, депонированием и органными особенностями утилизации экзогенного мелатонина.

Установлено, что эпифиз не является единственным источником образования мелатонина в организме. В семидесятых годах обнаружен данный гормон в сетчатке глаза, мозжечке; установлен его активный синтез в энтерохромаффинных клетках (Ec-клетках) ЖКТ; найдены мелатонин-продуцирующие клетки и в печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, селезенке [21, 57].

Мелатонин обладает широким спектром метаболических и гомеостатических свойств, в силу этого он сам и посредством своих метаболитов осуществляет важную функцию регулятора процессов гомеостаза, в том числе в условиях стресса. Наиболее важными физиологическими проявлениями действия мелатонина являются усиление обменных процессов, влияние на пигментный

обмен [41], регуляция суточных и сезонных ритмов, антигонадотропные эффекты, седативные и галлюциногенные действие на ЦНС, ингибирующее действие на пролиферацию клеток, аканцерогенные свойства. Мелатонин усиливает потребление кислорода и выделение углекислого газа, повышает поглощение глюкозы тканями, увеличивает концентрацию АТФ и креатинфосфата кислоты, способствует депонированию гликогена в тканях [54], снижает уровень холестерина и триглицеридов [25], замедляет белковый метаболизм.

Интенсивность метаболизма мелатонина зависит от освещенности. Днем его уровни в крови и других биологических жидкостях низкие, часто неопределяемые. Ночью наблюдается повышение содержания мелатонина с максимумом в крови около 2 часов [5, 42]. Зарегистрирована стабильность индивидуальной ритмической секреции мелатонина у здоровых людей с индивидуальными ее колебаниями, так называемая мелатониновая волна, свободно бегущая в отсутствие смены циклов *свет—темнота* [14, 32, 44, 54]. Не выявлялись суточные колебания в экскреции мелатонина либо имели сглаженную ночную волну при заболеваниях симпатической нервной системы [3], при повреждении иннервации эпифиза [9] и периферической  $\beta$ -адренергической блокаде. Сезонные изменения секреции мелатонина у человека описаны многими авторами, однако эти данные неоднозначны, больше сообщений о снижении ее в осенне-зимний период. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией мелатонина в дневное время и возрастом лиц обоего пола, однако половые различия содержания мелатонина в крови не обнаружены [6]. Есть данные о возможности задержки процессов старения [45] с помощью введения данного гормона (исходя из данных об уменьшении уровня гормона по мере старения). В ряде работ доказывается определяющая роль мелатонина в регуляции ритма сна и бодрствования [35, 49, 56] и температуры тела в течение суточного циркадного ритма [36, 46, 58].

Существует представление о мелатонине как об универсальном ингибиторе эндокринных функций. Эта функция проявляется прежде всего в отношении оси *гипоталамус—гипофиз—гонады* [8, 28, 43]. Ингибирование мелатонином тиреоидной паренхимы наблюдается на всех этапах ее функциональной активности [26]. Антикортикотропное действие хорошо согласуется с суточной периодичностью функции коры надпочечников. Тормозящее влияние мелатонина испытывают на себе и другие звенья нейроэндокринной системы: К-клетки щитовидной железы, продуцирующие тиреокальцитонин, инсулярный аппарат поджелудочной железы [19].

Мелатонину, как и другим биогенным аминам, присуща медиаторная функция (влияние на проницаемость постсинаптических мембран синаптического аппарата и участие тем самым в проведении нервных импульсов). В относительно больших дозах мелатонин снижает функциональную активность коры и подкорковых образований головного мозга, уменьшает подвижность корковых нейронов [19].

Изучается роль мелатонина в психоневрологической практике — отмечено повышение его уровня при маниакальных состояниях и снижении при депрессивных [2, 5, 9, 48, 52]. Есть работы, отмечающие склонность к быстрому развитию наркотической зависимости у людей со сниженным уровнем мелатонина [51]. Выказано предположение, что при нарушении метаболизма мелатонин может превращаться в 10-метокси-гармолан, один из сильных галлюциногенов [21]. Известно об анальгетическом и противосудорожном действии высоких доз мелатонина. Установлено также потенцирование эффекта снотворных и наркотических препаратов [4, 53].

Данный гормон стимулирует [7, 10, 13, 39, 40] иммунный ответ как по В-, так и по Т-системе, но это действие зависит от исходного состояния иммунокомпетентных органов. Между количеством лимфоцитов и уровнем мелатонина определяется обратная взаимосвязь, то есть прослеживается определенная адаптивная направленность в воздействии мелатонина на иммунитет.

Большое количество исследований посвящено роли эпифиза и его гормона в противоопухолевой резистентности организма [1, 12, 21, 38, 50]. Реализуется данное действие прежде всего через гормоны за счет влияния на клеточное деление, ингибацию некоторых обменных нарушений, лежащих в основе опухолевого роста. Рассматривается роль мелатонина в защите организма от канцерогенных и нейродегенеративных процессов путем реакций данного гормона со свободными радикалами [34].

Выявлено снижение содержания мелатонина в крови и отсутствие суточного ритма его секреции при псориазе. Во время физиологических и патологических кровотоков его уровень повышается, а у лиц обоего пола, употребляющих табак и страдающих алкоголизмом, снижается [5]. У больных с мигренью в межприступном периоде зарегистрировано низкое содержание мелатонина в крови, на фоне головной боли — высокое [37]. В ряде работ [47] рассматриваются вовлечение мелатонина в патофизиологию системных коллагенозов и его возможная роль в качестве агента, провоцирующего развитие спонтанных обострений и ремиссий.

Обнаружена взаимосвязь между уровнем мелатонина и ионо-, водовыделительной функцией почек (что отнюдь не удивительно с учетом его адаптивного эффекта в регуляции водно-солевого обмена при физиологических и патологических условиях) [25, 29, 55]. Показана целесообразность его использования для оценки активности поражений почек [7]. Широта физиологических эффектов мелатонина свидетельствует о его чрезвычайной роли в организме и актуальности исследования тех морфологических структур, которые ответственны за его синтез и обмен.

Регуляция функций пищеварительной системы представляет собой сложный процесс, в котором наряду с вегетативной нервной системой участвуют биогенные амины и регуляторные пептиды АРУД-системы, то есть вещества, вырабатываемые ее составляющими, — это более 40 типов клеток, к которым относятся и Ес-клетки [15, 21, 23]. Вырабатывающие мелатонин клетки

содержатся во всех отделах пищеварительного тракта, но преимущественно в антральном отделе желудка [17], червеобразном отростке [21], печени [20, 27].

Нарушение отдельных звеньев APUD-системы и, как следствие этого, гиперпродукция или недостаток пептидного гормона или биогенного амина может выражаться в комплексе симптомов, которые складываются в определенные клинические синдромы — апудопатии. Их этиологическим фактором может быть любой, вызывающий нарушение субклеточной, клеточной или тканевой организации: мутации, физико-химические, вирусно-бактериальные факторы, канцерогенные воздействия, травмы, эмоциональное перенапряжение и т.п. [21]. Некоторые формы гастритов и холцистопанкреатитов можно рассматривать как апудопатии, что достаточно выражено при пострезекционных дисфункциях желудка и кишечника (например, после аппендэктомии из-за обилия Ес-клеток в червеобразном отростке) [19]. Подтверждено непосредственное участие в развитии желудочно-кишечных дисфункций, возникающих при аллергии, апудоцитов желудка и дуоденума и продуцируемых ими гормонов [15]. Появление некоторых клинических симптомов пищевой аллергии после провокации продуктом-аллергеном (усиление моторики, морфологические изменения в слизистой оболочке желудка и кишечника — гиперемия, кровоизлияния) объясняют специфическим действием гормонов, продуцируемых эндокринными клетками ЖКТ. Результаты гистохимических исследований, а также ультраструктурные признаки мелатонинпродуцирующих клеток свидетельствуют об их высокой функциональной активности при пищевой аллергии. Изучая взаимосвязь между язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и APUD-системой, М.А. Осалчук [16] предположил, что количественные и качественные изменения апудоцитов желудка и дуоденума могут быть первоначальным звеном в сложной цепи нейрогормональных изменений в пилородуоденальной зоне, так как эндокринные клетки сосредоточены в основном в данном отделе ЖКТ, то есть там, где в подавляющем большинстве случаев возникает хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

И.М. Кветным и др. показано [11], что достоверного изменения уровня данного гормона при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки не наблюдается в отличие от резкого его повышения при гастродуоденальных кровотечениях. Это характерно для гастродуоденальных кровотечений любой этиологии, что указывает на универсальность обнаруженной реакции. В дальнейшем по мере остановки кровотечения и обратного развития патологических изменений, вызываемых геморрагией, уровень мелатонина начинает снижаться до нормы, то есть его количество в слизистой оболочке желудка отражает выраженность патологических изменений в стенке желудка, характерных для гастродуоденальных кровотечений.

При анализе апудоцитов слизистой оболочки желудка у больных калькулезным холецисти-

том мелатонинпродуцирующие клетки были единственными, количество которых было повышено по сравнению с нормой. Количество остальных эндокринных клеток, секретирующих серотонин, адреналин и норадреналин было снижено. Иными словами, в условиях камнеобразования в желчном пузыре отмечается тотальная гипоплазия апудоцитов, сочетающаяся с гиперплазией эндокринных клеток, секретирующих мелатонин [17]. Мелатонин является универсальным ингибитором циркулирующих гормонов, поэтому можно предположить, что аналогичное действие он оказывает и на гормоны, вырабатываемые эндокринными клетками ЖКТ. Имеются лишь единичные сообщения о повышении его уровня у больных циррозом печени.

По нашим данным, при гастродуоденальной патологии также прослеживается адаптивный характер действия мелатонина, что подтверждается сохранением высокого уровня данного гормона у детей с язвенными и эрозивными изменениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки даже в периоде ремиссии и практически отсутствием повышения концентрации мелатонина в динамике заболевания при поверхностных гастродуоденитах. Адаптивная направленность мелатонина при гастродуоденальной патологии подтверждается и определенной взаимосвязью между его содержанием в организме и состоянием вегетативной нервной системы у обследованных нами больных.

В эндокринной системе ЖКТ мелатонину отводится немаловажная роль с учетом обнаруженных его эффектов — регулирования ритма моторики ЖКТ [24, 30], стимуляции желудочной секреции и желчеотделения, гликогенолиза в печени, ингибирования секреции панкреатических энзимов и сокращения желчного пузыря.

Таким образом, физиологическая роль мелатонина еще во многом остается неясной, как и его причастность к патологическим состояниям. Результаты некоторых исследований нередко противоречат друг другу. Сделаны лишь первые эффективные шаги в изучении свойств данного гормона. Требуется дальнейшие исследования для выяснения перспективности его использования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашисов В.//Врач. — 1992. — № 2. — С. 26—30.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.//Журн. высш. нерв. деят. — 1992. — № 5. — С. 993—997.
3. Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С.//Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — № 5. — С. 34—35.
4. Бондаренко Л.А., Сергиенко Н.Г.//Вопр. мед. химии. — 1995. — № 1. — С. 21—24.
5. Герман С.В.//Клин. мед. — 1993. — № 3. — С. 22—30.
6. Герман С., Раннопорт С., Малиновская Н.//Врач. — 1992. — № 6. — С. 27—30.
7. Дадамбаев Е.Т.//Педиатрия. — 1985. — № 1. — С. 57—59.
8. Дроговоз С.М., Рыженко И.М.//Экспер. и клин. фармакол. — 1993. — № 6. — С. 23—25.
9. Евтушенко С.К.//Неврол. и психиатр. — 1994. — № 3. — С. 93—99.

10. *Евтушенко С.К., Свечкин О.В., Самсоенко Р.А.*// Педиатрия. — 1990. — № 12. — С. 19—21.
11. *Кветной И.М., Вайсман Б.Л., Береславский М.И.* Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992.
12. *Кветной И.М., Кветная Т.В., Бартии К., Бартии Х.* Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992г
13. *Коваленко В.Л., Гиниатуллин Р.У.*// Арх. патол. — 1991. — № 12. — С. 37—40.
14. *Колесникова Л.А., Яга К., Хаттори А. и др.*// Физиол. журн. — 1994. — № 3. — С. 38—42.
15. *Нозаллер А.М., Адаева О.В.*// Клин. мед. — 1991. — № 4. — С. 17—23.
16. *Осадчук М.А.* АПУД-система достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1998.
17. *Осадчук М.А., Гераськина Т.Б.*// Тер. арх. — 1997. — № 2. — С. 27—29.
18. *Петрова Г.А., Деденков А.Н.* АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1988.
19. *Писарев А.А., Бережко Т.А.*// Врачеб. дело. — 1990. — № 10. — С. 69—75.
20. *Попов А.В., Зарубин В.В., Арушанян Э.Б. и др.*// Бюлл. exper. биол. — 1990. — № 11. — С. 478—480.
21. *Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Яковлева Н.Д.* Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992.
22. *Раппопорт С.*// Клин. мед. — 1997. — № 5. — С. 14—17.
23. *Розум В.М.*// Бюлл. exper. биол. — 1990. — № 11. — С. 545—548.
24. *Скупченко В.В.* АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1998.
25. *Слепушкин В.Н., Трум И.А., Золотов Г.К. и др.* Механизм патологических реакций. — Т.3. — Томск, 1983.
26. *Щербакова В.С., Ром-Бугославская Е.С.*// Пробл. эндокринол. — 1988. — № 5. — С. 75—78.
27. *Acuna-Castroviejo D., Pablos V.I., Menendez-Pelaez A. et al.*// Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 82. — P. 253—256.
28. *Anderson R.A., Lincoln G.A., Wu F.C.*// Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8. — P. 1819—1822.
29. *Andrew R., Best S.A., Watson D.G. et al.*// Neurochem. Res. — 1993. — Vol. 18. — P. 1179—1182.
30. *Benouali S., Sarda N., Gharib A. et al.*// C.R. Acad. Sci. III. — 1993. — Vol. 316. — P. 524—528.
31. *Bernard M., Guerlotte J., Cogne M. et al.*// C.R. Seances. Soc. Biol. Fil. — 1993. — Vol. 187. — P. 69—76.
32. *Cassone V.M., Warren W.S., Brooks D.S. et al.*// J. Biol. Rhythms. — 1993. — Vol. 8. — P. 73—81.
33. *Clemons A.A., Geffen J.F. et al.*// J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 21—23.
34. *Hardeland R., Reiter R.J., Poeggeler B. et al.*// Neurosci. Biobehav. Rev. — 1993. — Vol. 17. — P. 347—357.
35. *Ilhnerova H., Buresova M., Nedvidkova J. et al.*// Brain. Res. — 1993. — Vol. 626. — P. 322—326.
36. *Koster-van-Hoffen G.C., Mirmiran M., Bos N.P. et al.*// Neurobiol. Aging. — 1993. — Vol. 14. — P. 565—569.
37. *Leone M., Bussone G.*// Cephalalgia. — 1993. — Vol. 13. — P. 309—317.
38. *Lissoni P., Bani S., Ardizzoia A. et al.*// Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 699—701.
39. *Lissoni P., Bani S., Tancini G. et al.*// Oncology. — 1993. — Vol. 50. — P. 399—402.
40. *Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J. et al.*// Biotechnol. Ther. — 1993. — Vol. 4. — P. 253—262.
41. *McElhinney D.B., Hoffman S.J., Robinson W.A. et al.*// J. Invest. Dermatol. — 1994. — Vol. 102. — P. 258—259.
42. *Ozata M., Bulur M., Bingol N. et al.*// J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1877—1881.
43. *Pevet P.*// Contracept. Fertil. Sex. — 1993. — Vol. 21. — P. 727—732.
44. *Pickard G.E., Tang W.X.*// Brain-Res. — 1993. — Vol. 627. — P. 141—146.
45. *Pierpaoli W., Regelson W.*// Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 787—791.
46. *Saarela S., Reiter R.J.*// Life Sci. — 1994. — Vol. 54. — P. 295—311.
47. *Sandyk R.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 62. — P. 65—74.
48. *Sandyk R.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 65. — P. 83—90.
49. *Sandyk R.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 63. — P. 137—140.
50. *Sandyk R., Anastasiadis P.G., Anninos P.A. et al.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 62. — P. 89—96.
51. *Sandyk R., Kanofsky J.D.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 64. — P. 195—201.
52. *Sandyk R., Kay S.P.R., Gillman M.A.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 64. — P. 203—207.
53. *Sandyk R., Tsagas N., Anninos P.A.*// Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 63. — P. 125—135.
54. *Siuciak J.A., Dubocovich M.L.*// Cell/ Mol. Neurobiol. — 1993. — Vol. 13. — P. 193—202.
55. *Song Y., Poon A.M., Lee P.P. et al.*// J. Pineal. Res. — 1993. — Vol. 15. — P. 153—160.
56. *Tzischinsky O., Shlitter A., Lavie P.*// J. Biol. Rhythms. — 1993. — Vol. 8. — P. 199—209.
57. *Wiechmann A.F., Wirsig-Wiechmann C.R.*// Brain. Behav. Evol. — 1994. — Vol. 43. — P. 26—33.
58. *Zatz M., Lange G.D., Rollag M.D.*// Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — P. 50—58.

Поступила 06.02.99.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СЕМЬИ

Ф.М. Камалова, А.Н. Галиуллин

*Кафедра социальной медицины и организации здравоохранения (зав. — проф. А.Н. Галиуллин)  
Казанского государственного медицинского университета*

Переход на новые формы организации медицинской помощи, внедрение страховой медицины, особенности состояния здоровья сельского населения и его демографического поведения требуют анализа здоровья населения и разработки мер профилактики на более глубоком, семейном уровне [2].

Изучение в качестве «единицы» общественного здоровья такой общности, как семья, открывает новые теоретические и практические аспекты в типологии населения и механизмов общегрупповых процессов формирования здоровья [5]. Выяснение роли ближайшего микросоциального окружения личности в формировании здоровья и здорового образа жизни показало, что наиболее значимой группой по вопросам здоровья респонденты считают семью [1].

Целью нашей работы являлась оценка влияния условий и образа жизни семьи на формирование заболеваемости сельского населения.

Объектом нашего исследования были 649 семей, проживающих в сельской местности, а единицей наблюдения — семья как коллектив совместно проживающих людей, между которыми имеются отношения родства, брака или усыновления. Все изучаемые семьи были разделены нами по типам. За основные типобразующие признаки было принято наличие или отсутствие брачной пары, детей и других родственников в семье. На основании этого все сельские семьи были разделены на следующие типы: сложная (родители, дети, бабушка, дедушка или один из них), полная (родители и дети) и неполная (мать с детьми или отец с детьми, а также могут быть родители отца или матери). В исследуемой совокупности 27,6% семей оказались сложными, 45,6% — полными, 14,8% — неполными, 12% — из одной брачной пары без детей.

Методом посемейного комплексного социально-гигиенического обследования по специально разработанной карте и путем анализа медицинской документации и данных профилактических осмотров членов семей определены распространенность заболеваний (в расчете на 1000 сельского населения), условия и образ жизни сельских семей в зависимости от их типа.

Все изучаемые факторы были разделены нами на социально-гигиенические, поведенческие, по уровню медицинской активности.

Экспертная оценка жилищных условий и изучение распространенности болезней членов семей показали наибольшую частоту болезней

(1118,8‰) среди сельского населения, проживающего в плохих жилищных условиях, а наименьшую (759,1‰) — в удовлетворительных. Разница в показателях заболеваемости сельского населения, имеющего хорошие, удовлетворительные и плохие жилищные условия, достоверна ( $P < 0,001$ ). Заболеваемость населения, проживающего в различных жилищных условиях сельской местности, различается по типам семей. Так, в сложных семьях, имеющих хорошие и удовлетворительные жилищные условия, заболеваемость (713,7‰) была достоверно ниже ( $P < 0,01$ ), чем в семьях с плохими жилищными условиями (1225,4‰). Для полных семей и брачных пар без детей была характерна самая низкая заболеваемость в случае удовлетворительных жилищных условий (722,6‰ и 1058,8‰) по сравнению с таковой при хороших и плохих жилищных условиях ( $P < 0,01$ ). В неполных семьях самый низкий уровень распространенности болезней был в сельских семьях с плохими жилищными условиями (588,2‰).

Материальное состояние семей мы оценивали по величине подушевого дохода, приходящегося на одного члена семьи. С учетом уровня материального благосостояния каждый тип семьи был разделен на группы: с подушевым доходом выше, ниже и на уровне минимального прожиточного минимума. Минимальная распространенность заболеваний была зарегистрирована нами в семьях с высоким уровнем дохода (766,7‰;  $P < 0,001$ ). Вместе с тем это было закономерно только для сложных семей. В полных семьях и для брачных пар без детей самая низкая распространенность заболеваний определялась в случае подушевого дохода на уровне минимального прожиточного минимума, а в неполных семьях — ниже этого минимума ( $P < 0,01$ ).

На основе многолетних исследований эпидемиологов, социал-гигиенистов была установлена ведущая роль поведения (индивидуумов, семей) в сохранении здоровья [3, 4]. Нами изучены следующие поведенческие аспекты членов сельских семей: использование ежегодного отпуска, взаимоотношения в семье, курение и злоупотребление алкоголем.

Среди сельского населения в 1/5 полных и 1/3 сложных и неполных семей ее члены не используют ежегодный отпуск, 5-я же часть брачных пар без детей отдыхают ежегодно. Таким образом, в половине сельских семей ее члены отдыхают далеко не каждый год. Ниже заболеваемость была ( $P < 0,001$ ) в тех сельских семьях, члены которых

отдыхают ежегодно (662,5%), по сравнению с теми, кто использует отпуск для работы в личном подсобном хозяйстве (1105,2%). По всем типам семей эта закономерность подтвердилась, различаясь лишь уровнями распространенности заболеваний по типам семей.

По специально разработанной программе мы оценивали психологический климат семьи (благоприятный и неблагоприятный). В сельских семьях с благоприятным психологическим климатом распространенность болезней была ниже (814,7%), с неблагоприятным — выше (1105,2%;  $P < 0,01$ ). Такая закономерность выявлялась во всех типах семей с разной частотой, за исключением неполных семей, где распространенность болезней была выше на фоне благоприятного психологического климата, достоверно, однако, не подтверждаемая ( $P > 0,05$ ).

Весьма своеобразные данные получены при изучении распространенности заболеваний в зависимости от такого поведенческого аспекта, как вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем). При наличии одной или обеих привычек распространенность заболеваний была достоверно ниже ((761,3%;  $P < 0,001$ ) таковой в случае их отсутствия (1178,8%). Такая же тенденция сохранялась во всех типах семей, различаясь лишь уровнями распространенности болезней: наименьшая отмечалась в сложных семьях (686,3%), высшая — (1850,0%) среди брачных пар без детей, у которых нет вредных привычек. Это, с одной стороны, отчасти можно объяснить тем, что возникновение заболевания у членов семей (например, болезни системы кровообращения) способствует устранению вредных привычек. С другой стороны, использованный нами метод исследования не позволяет изучать уровень заболеваемости в зависимости от резерва здоровья.

Несомненный интерес вызывает оценка медицинской активности сельского населения. Ю.П. Лисицын, Н.Я. Копыт, Н.С. Усачев [4] под медицинской активностью понимают психологическую установку человека в отношении своего здоровья и здоровья окружающих, а также деятельность медицинских учреждений, выражающуюся в активности врачей и пациентов. Как и следовало ожидать, самая большая распространенность заболеваний (1024,7%) была зарегистрирована при низкой медицинской активности. Она достоверно превышала ( $P < 0,01$ ) распространенность болезней при средней и высокой медицинской активности. Наименьшая частота заболеваний выявлена при средней медицинской активности сельского населения (795,7%). Анализ распространенности болезней по типам семей показал аналогичную закономерность (то есть наименьший уровень при средней медицинской активности), в то время как в неполной семье са-

мая низкая частота заболеваний была установлена при высокой медицинской активности.

Таким образом, нами определен комплекс социально-гигиенических, поведенческих факторов, а также влияние уровня медицинской активности на формирование заболеваемости сельского населения. В рамках условий и образа жизни различных типов семей на формирование здоровья ее членов влияют структура семьи и цикл ее развития. Поэтому важнейшей мерой укрепления здоровья сельского населения является совершенствование санитарно-просветительной деятельности, осуществляемой медицинскими работниками на сельском врачебном участке, преподавателями сельских школ с привлечением средств массовой информации, направленной на формирование у всех членов семьи не только гигиенических навыков, но и ответственности за свое здоровье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барсукова Н.К. и др. // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 1996. — №1. — С.30—33.
2. Грипина О.В., Беев Б.Г. // *Пробл. соц. гиг. и истор. мед.* — 1995. — № 6. — С.6—10.
3. Лисицын Ю.П., Копыт Н.Я., Усачев Н.С. Совершенствование организации медицинской помощи сельскому населению: Тез. докл. I съезда социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения Молдавской ССР. — Кишинев, 1982. — С. 14—15.
4. Лисицын Ю.П. // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 1998. — № 3. — С. 49—52.
5. Матрос Л.Г. // *Социальные аспекты проблемы здоровья*. — Новосибирск, 1992.

Поступила 19.04.99.

## DISEASE INCIDENCE OF RURAL POPULATION DEPENDING ON A FAMILY TYPE

F.M. Kamalova, A.N. Galiullin

### Summary

Reliable differences between disease incidence of persons living in the rural region and having various material and housing conditions: good, satisfactory or bad are defined by family members behaviour: use of annual holiday, relations in a family, smoking, use of alcohol. Disease incidence of members of various rural family types statistically reliably differs in families with various levels of medical activity: low, medium and high. Unfavourable social and hygienic behaviour social level of medical activity in forming disease incidence of rural population by family types are established.

## О ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ НАСЕЛЕНИЯ

Р.Г. Тухбатуллина, Р.С. Сафиуллин

*Кафедра организации и экономики фармации (зав.—канд. фарм. наук Р.С. Сафиуллин)  
Казанского государственного медицинского университета*

В последние годы повсеместно, в том числе и в Казани, большое социальное значение приобрела проблема обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами. Особенно остра проблема организации лекарственной помощи льготным категориям населения при их амбулаторном лечении и обеспечения лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами. Решение этого вопроса осложняется и тем, что финансовые средства для лекарственного обеспечения льготных категорий больных не сбалансированы с реальными затратами на отпуск лекарственных средств по льготным рецептам. Так, например, консолидированный бюджет по здравоохранению РТ на 1999 г. составляет 2546 млн. руб., в то время как потребность с учетом роста цен только в медикаментах достигает 2220 млн. руб. В 1998 г. аптеками РТ на льготных условиях было отпущено медикаментов на сумму более 49 млн. руб. На 01.01.1999 г. задолженность ТБК г. Казани аптекам по льготным рецептам превысила 9,8 млн. руб., в том числе по г. Казани 6,2 млн. руб. (по аптеке № 350 — 30,0 тыс. руб.).

Мы проанализировали перечень лекарственных средств, отпущенных по льготным рецептам прикрепленных поликлиник г. Казани в 1998 г., по следующим показателям: категории больных, принадлежность лекарственных средств к перечню жизненно важных, обязательному ассортиментному минимуму, к клинико-фармакологическим группам.

Установлено, что удельный вес отпущенных медикаментов по льготным и бесплатным рецептам в общем товарообороте, например, аптеки № 350 г. Казани составил 5,24%. Анализ рецептов, прописываемых льготным категориям населения, показал, что основная доля лекарственных средств была предназначена группе инвалидов 2-й группы, лечению онкологических заболеваний, бронхиальной астмы, сахарного диабета (табл. 1).

Перечень жизненно важных лекарственных средств включает 416 наименований (56 клинико-фармакологических групп), а обязательный ассортиментный минимум лекарственных средств и изделий медицинского назначения — 226 наименований (табл. 2).

Для амбулаторного лечения больных было использовано 168 наименований лекарственных средств, отпущенных на льготных условиях. Несмотря на ограниченный объем финансовых средств, выделяемых ТБК г. Казани, врачи выписывают лекарственные средства, не всегда являющиеся самыми необходимыми, а также импортные дорогостоящие препараты, не учитывая наличия медикаментов отечественного производства с другим названием и уровень цен на медикаменты. При лечении бронхиальной астмы выписывают ингаляционные препараты в размере 2—3-месячной потребности одному больному. Из-за

Таблица 1

**Структура льготных рецептов по категориям населения (1998 г.)**

Категории	Сумма (тыс. руб.)	%
Инвалиды 2-й группы	69936,0	23,4
Больные		
онкологическими заболеваниями	49063,0	16,4
бронхиальной астмой	39098,0	13,1
сахарным диабетом	31956,0	10,7
глаукомой	24655,0	3,3
катарактой	19722,0	2,8
инфарктом миокарда	9780,0	1,7
ревматическим полиартритом	8414,0	1,2
Участники ВОВ	5175,0	8,2
Инвалиды ВОВ	3471,0	6,6
Прочие категории	38019,0	12,6
<b>Итого:</b>	<b>299289,0</b>	<b>100</b>

Таблица 2

**Структура льготных рецептов по принадлежности к различным перечням лекарственных средств (1998 г.)**

Группы лекарственных средств	Сумма (тыс. руб.)	%
Жизненно важные	61876,0	20,7
Обязательный ассортиментный минимум	66563,0	22,2
Входящие в оба перечня	133675,0	44,7
Прочие	37175,0	12,4
<b>Итого:</b>	<b>299289,0</b>	<b>100</b>

бесконтрольного отпуска льготных рецептов больше расходуется финансовых средств с последующей в связи с этим задержкой платежей аптекам (до 3—4 мес) ТБК г. Казани, а аптеками — соответственно поставщикам. Это в конечном итоге ведет к закупке лекарственных средств аптеками не в полном объеме, росту цен на лекарственные средства, отказу со стороны аптек в отпуске препаратов по льготным рецептам.

Для упорядочения отпуска лекарственных средств по бесплатным и льготным рецептам нами рекомендуются следующие меры: 1) внедрение компьютерных программ в ЛПУ с целью создания базы данных о больных, пользующихся льготами; 2) регулярное проведение экспертных оценок ТБК г. Казани рациональности назначения лекарственных средств; 3) периодическое обновление перечня ассортиментного минимума и жизненно важных средств с учетом уровня цен и синонимов лекарственных средств отечественного производства. Кроме того, органам здравоохранения необходимо добиваться льгот для аптечных учреждений по аренде помещений, услуг вневедомственной охраны и др.

# НОВЫЕ МЕТОДЫ И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

УДК 616.5-002-053.2-092:612.017.1

## СПОСОБ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

*А.Г. Шамова, Т.Г. Малайчева, Б.А. Шамов*

*Кафедра детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. А.Г. Шамова),  
кафедра дерматовенерологии (зав. — докт. мед. наук Р.З. Закиев)  
Казанского государственного медицинского университета*

В основе атопического дерматита лежат иммунологические нарушения [1, 2]. Поэтому исследование иммунного статуса у детей при данной патологии крайне необходимо, поскольку его результаты позволят определять тактику терапевтических мероприятий. Для этого требуется оценка иммунограммы больного атопическим дерматитом. Однако комплексное иммунологическое обследование недоступно для широкого использования в практическом здравоохранении, так как требует специально оборудованной лаборатории, дорогостоящих реактивов.

Целью нашей работы являлась разработка ориентировочного метода оценки комплекса иммунологических показателей с использованием общего анализа крови. Выявленные в результате математических исследований у детей с атопическим дерматитом (нейродермитом, экземой) статистически значимые коэффициенты корреляции между показателями общего анализа крови и значениями иммунного статуса подтверждают наличие взаимосвязи между ними и позволяют осуществлять прогнозирование одних величин через другие.

На основе математического моделирования нами разработан способ комплексной оценки иммунного статуса у детей с атопическим дерматитом с помощью гемограммы. В качестве модели использовали линейную множественную регрессию, так как ее параметры легко определяются через коэффициенты корреляции.

Регрессионное уравнение строится для каждого из 22 показателей иммунного статуса и имеет следующий вид:

$$\text{Показатель} = C_0 + C_1 \cdot \text{возраст} + C_2 \cdot L + C_3 \cdot \text{п.} + C_4 \cdot \text{с.} + C_5 \cdot \text{э.} + C_6 \cdot \text{л.} + C_7 \cdot \text{м.} + C_8 \cdot \text{б.},$$
 где  $C_0 - C_8$  — эмпирически определенные коэффициенты регрессии.

В качестве исходных величин оценки взяты 7 показателей анализа крови: лейкоциты (L), палочкоядерные (п.) и сегментоядерные (с.) нейтрофилы, эозинофилы (э.), лимфоциты (л.), моноциты (м.), базофилы (б.). Результатирующими величинами являются показатели иммунного статуса — параметры клеточного и гуморального звена иммунитета, а также фагоцитарная активность и комплемент (СН<sub>50</sub>). Так, клеточное звено характеризуют CD3+-Т-лимфоциты, CD4+-Т-лимфоциты, CD8+-Т-лимфоциты, иммунорегуляторный индекс — ИРИ (CD4+/CD8+), CD56+-

Т-лимфоциты, Е-РОК (отн. количество Т-лимфоцитов), Табс. (абс. количество Т-лимфоцитов), Гуморальное звено — CD19+-В-лимфоциты, ЕАС-РОК (отн. количество В-лимфоцитов), Влбс. (абс. количество В-лимфоцитов), IgA, IgG, IgM, IgE, ЦИК, а фагоцитарное звено — НСТ<sub>сп.</sub>, НСТ<sub>ст.</sub>, ФИ<sub>лат.</sub>, ФЧ<sub>лат.</sub>, ФИ<sub>ст.</sub>, ФЧ<sub>ст.</sub>.

Для группы мальчиков и девочек с нейродермитом, а также для детей с экземой имеются свои эмпирически определенные коэффициенты регрессии по каждому иммунологическому показателю, представленные в табл. 1, 2, с ошибкой прогноза (среднеквадратичным отклонением), указанной в соответствующих единицах в последней колонке каждой строки.

У большинства обследуемых детей результаты прогноза отличаются от истинных показателей не более чем на 25%, что позволяет оценивать как среднее значение каждого иммунологического показателя, так и тенденцию его отклонения от нормы (повышен, понижен).

**Пример оценки иммунного статуса на основе разработанного метода.**

Больная 12 лет. Диагноз: атопический дерматит (нейродермит) в стадии обострения.

Результаты общего анализа крови: L — 5,6 · 10<sup>9</sup>/л, п. — 0%, с. — 51%, э. — 11%, л. — 26%, м. — 12%, б. — 0%. На основе указанной выше формулы регрессии и приведенных в таблице коэффициентов регрессии производим расчет показателей иммунного статуса.

$$\text{CD3+—Т-лимфоциты} = 35,225849 + 1,633830 \cdot 12 + 0,033070 \cdot 5,6 + 2,480680 \cdot 0 - 0,159690 \cdot 51 - 0,732790 \cdot 11 + 0,233590 \cdot 26 + 0,58050 \cdot 12 + 7,150080 \cdot 0 = 53,2.$$
$$\text{CD4+—Т-лимфоциты} = 42,737701 - 0,037020 \cdot 12 - 0,706540 \cdot 5,6 + 1,252510 \cdot 0 + 0,085890 \cdot 51 - 0,961190 \cdot 11 - 0,082740 \cdot 26 + 4,262780 \cdot 0 = 42,5.$$
$$\text{CD8+—Т-лимфоциты} = -62,538952 - 0,284500 \cdot 12 + 2,635790 \cdot 5,6 - 0,080440 \cdot 0 + 0,69200 \cdot 51 + 0,920980 \cdot 11 + 0,881120 \cdot 25 + 0,09417 \cdot 12 - 0,52059 \cdot 0 = 17,3.$$
$$\text{ИРИ} = 21,680679 + 0,038620 \cdot 12 - 0,533490 \cdot 5,6 - 0,033740 \cdot 0 - 0,161870 \cdot 51 - 0,286650 \cdot 11 - 0,19820 \cdot 26 - 0,008090 \cdot 12 + 0,065570 \cdot 0 = 2,9.$$

Так проводится расчет всех 22 показателей иммунограммы.

В результате расчета показатели иммунного статуса у больной имели следующий вид: CD3+-Т-лимфоциты — 53,2% (понижены), CD4+-

Кoeffициенты регрессии (округленные до десятых долей) для группы мальчиков с нейродермитом

Показатели	$C_0$	Возраст, $C_1$	$L$ , $C_2$	$n$ , $C_3$	$c$ , $C_4$	$\varepsilon$ , $C_5$	$l$ , $C_6$	$m$ , $C_7$	$b$ , $C_8$	Среднеквадр. отклонение
CD3	-362,8	-4,7	-6,5	3,2	5,1	5,1	5,0	6,2	23,1	10,4
CD4	-95,8	-1,8	-2,9	-1,5	1,8	2,1	1,8	0,7	4,2	4,8
CD8	96,9	-2,6	-1,3	10,3	-0,5	0,2	-0,4	0,6	10,3	9,0
ИРИ	155,5	0,2	-0,3	0,4	-1,5	-1,5	-1,5	-1,7	-3,6	1,4
CD19	-239,0	0,1	0,5	2,0	2,8	2,6	2,2	3,2	5,1	7,1
Е-РОК	623,1	-2,1	-0,5	11,0	-5,9	-5,2	-5,0	-4,8	1,2	11,3
Е-РОК <sub>абс.</sub>	9,8	-0,0	0,0	-0,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	38
ЕАС-РОК	16,4	-1,4	-0,4	4,0	0,3	0,4	0,2	-0,2	0,3	8,3
ЕАС-Р <sub>абс.</sub>	-28,6	-0,4	-0,2	0,5	0,3	0,3	0,3	0,4	1,0	1,0
Ig A	104,4	-0,2	-0,2	-0,8	-1,0	-0,9	-1,0	-1,1	-0,6	11,1
Ig G	272,5	-0,4	-0,9	-4,3	-2,5	-2,5	-2,4	-2,6	-3,1	2,9
Ig M	14,6	0,1	0,1	0,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-1,1	78
Ig E	2018,2	-9,7	-60,1	-199,9	-12,5	-7,2	-7,0	-12,1	435,6	288
ЦИК	0,4	-0,0	0,0	-0,0	-0,0	-0,0	-0,0	-0,0	0,0	007
CH <sub>50</sub>	694,8	0,9	-3,0	-9,9	-6,2	-6,5	-6,5	-6,8	-6,7	18,9
НСТ <sub>ст.</sub>	-557,0	-1,7	-0,1	3,2	5,9	5,9	6,1	5,2	10,5	8,5
НСТ <sub>ст.</sub>	-1038,8	-1,4	-1,0	9,9	10,8	10,7	11,6	10,1	15,9	15,4
ФИ <sub>лат.</sub>	541,1	1,4	-2,5	-6,2	-5,0	-5,5	-5,1	-4,9	-13,8	10,7
ФЧ <sub>лат.</sub>	13,9	-0,0	-0,0	-1,2	-0,1	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	1,5
ФИ <sub>ст.</sub>	227,0	-1,2	-3,2	-15,6	-1,1	-1,8	-0,1	-1,8	16,0	16,8
ФЧ <sub>ст.</sub>	-4,0	-0,3	0,7	1,6	0,5	0,3	0,5	0,9	1,7	1,7
CD 56	0,2	-0,5	0,8	-0,5	0,1	-0,1	0,3	-0,5	0,0	9,9

Таблица 2

Кoeffициенты регрессии (округленные до десятых долей) для группы девочек с нейродермитом

Показатели	$C_0$	Возраст, $C_1$	$L$ , $C_2$	$n$ , $C_3$	$c$ , $C_4$	$\varepsilon$ , $C_5$	$l$ , $C_6$	$m$ , $C_7$	$b$ , $C_8$	Среднеквадр. отклонение
CD3	35,2	1,6	0,3	2,5	-0,1	-0,7	0,2	0,6	7,1	8,9
CD4	42,7	0,0	-0,7	1,2	0,1	-1,0	-0,1	1,0	4,3	6,3
CD8	-62,5	-0,3	2,6	0,1	0,7	0,9	0,9	0,1	-0,5	7,1
ИРИ	21,7	0,0	-0,5	-0,0	-0,2	-0,3	-0,2	-0,0	0,1	.94
CD19	-13,1	-1,0	-1,1	0,3	-0,6	0,9	0,4	0,3	1,2	4,4
Е-РОК	-4,4	-0,2	-0,2	-1,1	0,2	0,6	1,0	1,2	-5,6	12,2
Е-РОК <sub>абс.</sub>	-0,2	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	39
ЕАС-РОК	-50,1	1,3	-0,4	-0,0	0,7	-0,1	0,8	0,0	5,5	5,6
ЕАС-Р <sub>абс.</sub>	-0,4	0,0	-0,1	-0,0	0,0	0,0	0,0	-0,0	0,0	.31
Ig A	-5,2	0,2	0,4	-0,3	0,0	-0,0	0,1	-0,1	-0,0	1,1
Ig G	18,4	0,9	-0,2	-1,6	-0,2	-0,4	0,1	-0,5	-0,5	2,7
Ig M	8,0	0,0	-0,2	0,3	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	0,3	.52
Ig E	1730,3	53,5	80,1	-98,0	-21,2	-56,1	-8,6	-35,6	-101,2	302
ЦИК	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,0	-0,0	-0,0	-0,0	0,0	.02
CH <sub>50</sub>	60,1	-1,6	1,9	4,7	-0,1	-0,7	-0,2	0,8	12,9	9,4
НСТ <sub>ст.</sub>	10,1	-1,7	2,6	5,3	0,1	0,2	-0,1	0,2	7,1	8,3
НСТ <sub>ст.</sub>	-68,5	-4,1	8,9	10,0	1,2	1,0	0,8	1,8	0,9	16,1
ФИ <sub>лат.</sub>	-5,6	-4,4	3,6	3,4	1,0	0,8	0,3	0,9	1,4	13,0
ФЧ <sub>лат.</sub>	-0,1	-0,3	-0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	-0,1	2,9
ФИ <sub>ст.</sub>	18,7	-0,4	1,6	9,2	0,3	-2,2	1,0	-0,7	18,7	19,8
ФЧ <sub>ст.</sub>	35,8	-0,3	-1,1	1,5	-0,2	0,3	-0,2	-0,1	2,1	3,2
CD 56	143,8	-3,6	4,8	1,2	-0,9	-2,1	-1,4	-0,5	-2,1	7,6

Формула регрессии: показатель =  $C_0 + C_1 \cdot \text{возр.} + C_2 \cdot L + C_3 \cdot n + C_4 \cdot c + C_5 \cdot \varepsilon + C_6 \cdot l + C_7 \cdot m + C_8 \cdot b$ .

Ошибка прогноза (среднеквадратичное отклонение) в соответствующих единицах указана в последней колонке таблицы.

T-лимфоциты — 42,5%, CD8+-T-лимфоциты — 17,3%, ИРИ — 2,9 (повышен), CD56+-T-лимфоциты — 13,18%, Е-РОК — 53,0% (понижены), T<sub>абс.</sub> — 0,890 · 10<sup>9</sup>/л (понижены), CD19+-В-лимфоциты — 22,9%, ЕАС-РОК — 25,4%, IgA — 0,8 г/л (понижен), IgG — 11,0 г/л, IgM — 2,0 г/л, IgE — 476,28 К.Ед. (повышен), ЦИК — 0,026 ед. опт. пл., CH<sub>50</sub> — 44,0% (снижен), НСТ<sub>ст.</sub> — 13% (повышен), НСТ<sub>ст.</sub> — 47%, ФИ<sub>лат.</sub> — 42,5%, ФЧ<sub>лат.</sub> — 4,2, ФИ<sub>ст.</sub> — 29,9%, ФЧ<sub>ст.</sub> — 8,0.

## Прогноз иммунного статуса

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ		РЕЗУЛЬТАТЫ	
<input type="text"/>	Возраст	<input type="text"/>	СД3
<input type="text"/>	Лейкоциты	<input type="text"/>	СД4
<input type="text"/>	п/ядерные	<input type="text"/>	СД8
<input type="text"/>	с/ядерные	<input type="text"/>	СД19
<input type="text"/>	эозинофилы	<input type="text"/>	СД56
<input type="text"/>	лимфоциты	<input type="text"/>	ИРИ
<input type="text"/>	моноциты	<input type="text"/>	Е-РОК
<input type="text"/>	базофилы	<input type="text"/>	ТаБс
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ЕАС-РОК
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ВаБс
<input type="text"/>		<input type="text"/>	СН50
<input type="text"/>		<input type="text"/>	Ig A
<input type="text"/>		<input type="text"/>	Ig G
<input type="text"/>		<input type="text"/>	Ig M
<input type="text"/>		<input type="text"/>	Ig E
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ЦИК
<input type="text"/>		<input type="text"/>	НСТсп
<input type="text"/>		<input type="text"/>	НСТст
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ФИлат
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ФЧлат
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ФИст
<input type="text"/>		<input type="text"/>	ФЧст
<input type="text"/> Инструкция		<input type="text"/> ОК	

Окно дисплея. Инструкция к пользованию программой: 1) укажите пол ребенка и форму аллергодерматоза; 2) установив курсор мыши в соответствующее окно, введите с клавиатуры значения возраста и показателей гемограммы; 3) нажмите кнопку ОК (в ячейках справа появятся значения показателей иммунного статуса: значения ниже нормы выделены зеленым цветом, выше нормы — красным; 4) для следующего прогноза нажмите кнопку "Следующий".

Таким образом, у больной с нейродермитом выявлены изменения клеточного звена иммунитета (снижение общего количества Т-лимфоцитов, дисбаланс иммунорегуляторных клеток с повышением ИРИ), а также гуморального звена (дисглобулинемия — снижение IgA, повышение IgE), активация НСТ<sub>сп</sub>-теста и снижение компонента. Данный метод требует сложных вычислений, поэтому для практического применения нами разработана программа оценки иммунного статуса у детей с кожными формами аллергии по данным гемограммы для ЭВМ. Программа предельно упрощает трудоемкий процесс прогнозирования, который сводится к введению в компьютер возраста больного и данных общего анализа крови (см.рис.). На основе разработанного ориентировочного метода оценки за короткий промежуток времени рассчитывают данные иммунного статуса у конкретного больного атопическим дерматитом.

Разработанная программа комплексной оценки иммунного статуса детей с атопическим дерматитом не требует от пользователя специальных знаний программирования. Она проста в работе и может широко применяться в любом медицинском учреждении, оснащенном персональными компьютерами. Перспективно ее использование в компьютерных сетях детских поликлиник и стационаров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И.// *Вопр. охр. мат.* — 1991. — № 4. — С. 74—78.
2. Гребенюк В.Н., Торопова Н.П., Кулагин В.И.// *Тезисы докладов VII Российского съезда дерматологов и венерологов.* — Казань, 1996.
3. Шамова А.Г., Маланicheва Т.Г., Шамов Б.А. *Способ оценки иммунного статуса у детей с атопическим дерматитом.* — Патент на изобретение № 97109154 от 16.06.97 г.

Поступила 30.06.98

## EVALUATION METHOD OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

A.G. Shamova, T.G. Malanicheva, B.A. Shamov

### S u m m a r y

The complex evaluation method of the immune status in children with atopic dermatitis using hemogram is developed on the basis of mathematical simulation. The linear regression is used as complex evaluation of the immune status in children with atopic dermatitis does not require special knowledge of programming and computer, it is simple and can be applied in every medical institution supplied with personal computers.

## ПРОФЕССОР ВЯЧЕСЛАВ НИКОЛАЕВИЧ МЕДВЕДЕВ



30 августа 1999 г. после тяжелой продолжительной болезни скончался заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 КГМУ, руководитель Казанского центра сердечно-сосудистой хирургии Вячеслав Николаевич Медведев.

В.Н. Медведев родился 30 декабря 1940 г. в семье выдающегося казанского хирурга Николая Петровича Медведева, идеалы которого во многом определили мировоззрение сына. Окончив лечебно-профилактический факультет КГМИ в 1964 г., Вячеслав Николаевич начал работать хирургом в 6-й городской больнице г. Казани, в стенах которой он трудился всю жизнь, пройдя путь от врача до заведующего кафедрой и руководителя кардиоцентра.

Судьба предназначила отцу и сыну Медведевым быть пионерами кардиохирургии в России и Татарстане. Как известно, первые успешные операции на открытом сердце были выполнены относительно недавно — в 50-х годах XX века: в условиях искусственного кровообращения Гиббоном в США (1953) и в условиях гипотермии — Бигелу в Великобритании (1950). Поэтому легко представить себе, какие проблемы пришлось решать Медведевым и их сподвижникам в своей работе. Если на первом этапе — при выполнении закрытых операций на сердце (митральная комиссуротомия) лидировал Николай Петрович, то на втором этапе — при вмешательствах в условиях гипотермии и искусственного кровообращения пальма первенства перешла к Вячеславу Николаевичу.

После возвращения из Кении, где он находился в командировке в начале 70-х годов, он освоил метод умеренной гипотермии в Новосибирском институте патологии кровообращения под руководством академика Е.Н. Мешалкина.

В результате им было обеспечено безопасное и доступное для пациентов лечение центрально расположенных дефектов межпредсердной перегородки. Однако коррекция комбинированных пороков сердца была возможна только в условиях искусственного кровообращения. Прежде чем приступить к таким операциям бригада хирургов и анестезиологов, возглавляемая В.Н. Медведевым, провела большую исследовательскую работу, отработывая в эксперименте на собаках оптимальный метод подключения аппарата *сердце—легкие*, режимы его работы и коррекцию возникающих при этом нарушений гомеостаза.

С начала 80-х годов операции в условиях искусственного кровообращения стали ведущими в кардиохирургическом центре. Вячеслав Николаевич успешно оперировал больных с различными формами межжелудочковых дефектов, пациентов с «синими» пороками (тетрадой и пентадой Фалло) и другими сложными пороками развития сердца. Одновременно им разрабатывались новые операции на периферических сосудах. Впервые в РТ он выполнил протезирование клапанов сердца, аорто-коронарное шунтирование.

Кандидатская диссертация Вячеслава Николаевича (1969) была посвящена изменениям функции коры надпочечников у хирургических больных. Позднее круг его научных интересов значительно возрос — от изучения изменений неспецифической защиты у больных, перенесших искусственное кровообращение, до исследования состояния вегетативного статуса кардиохирургических больных и метаболических изменений миокарда при аорто-коронарном шунтировании. В результате исследований, положенных в основу докторской диссертации (1986), им были созданы оригинальные методы хирургического лечения облитерирующего эндартериита нижних конечностей путем периартериальной симпатэктомии.

Творческое наследие В.Н. Медведева насчитывает более 60 работ — научных статей, учебников, методических пособий. Многие годы он был членом редколлегии «Казанского медицинского журнала».

Много усилий было приложено им для поддержания на современном уровне Казанского кардиохирургического центра, носящего ныне имя Н.П. Медведева: формировалась школа учеников, приобреталось оборудование, налаживались контакты со специалистами Стэнфордского университета США. Сотрудники видели в нем не только талантливого хирурга, но и нетрадиционно мыслящего руководителя, прекрасно знающего состояние кардиохирургии на мировом уровне.

Светлый образ Вячеслава Николаевича Медведева — ученого, педагога и общественного деятеля навсегда останется в наших сердцах.

**Коллектив кафедры хирургических болезней № 2 Казанского государственного медицинского университета, сотрудники Казанского центра сердечно-сосудистой хирургии имени Н.П. Медведева**

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Волкова И.Н. Член-корреспондент АМН СССР, профессор Алексей Васильевич Кибяков.....

Volkova I.N. Aleksei Vasilyevich Kibyakov, professor, corresponding member of the Academy of Medical Sciences of the USSR.....

## Теоретическая и клиническая медицина

## Theoretical and Clinical Medicine

Волкова И.Н., Волков Е.М., Гиниатуллин Р.А., Зефирова А.Л., Полежаев Г.И., Никольский Е.Е., Хамитов Х.С. "Микроэлектродный" период развития казанской физиологической школы.....

Volkova I.N., Volkov E.M., Giniatullin R.A., Zefirova A.L., Poletaev G.I., Nikolsky E.E., Khamitov Kh. S. "Microelectrode" period of development of the Kazan physiologic school.....

Гиниатуллин Р.А., Зефирова А.Л. Современные представления о медиаторах.....

Giniatullin R.A., Zefirova A.L. Current views of mediators.....

Тейлор Ф.Б. мл. Модель коли-сепсиса на павианах: роль фосфолипидных микрочастиц в диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.....

Taylor F.B. Jr. Baboon Model of E.Coli sepsis: role of phospholipid microparticles in disseminated intravascular coagulation.....

Латфуллин И.А., Ахметзянов В.Ф., Ослопов В.Н. Существует ли связь между инфарктом миокарда и Na-Li противотранспортом?.....

Latfullin I.A., Akhmetzyanov V.F., Oslopov V.N. Is there a relation between myocardial infarction and Na-Li antitransport?.....

Лещинский Л.А., Гайсин И.Р., Логачева И.В. Эффективность антиоксидантной терапии больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.....

Leshchinsky L.A., Gaisin I.R., Logacheva I.R. Efficiency of antioxidant therapy in patients with acute myocardial infarction and unstable stenocardia.....

Косарев В.В., Жестков А.В., Лотков В.С. Показатели иммунитета при воздействии промышленных аэрозолей, содержащих соединения кремния и диоксины.....

Kosarev V.V., Zhestkov A.V., Lotkov V.S. Immunity indices under the influence of industrial aerosols containing silicon compounds and dioxins.....

Жилыев А.Г., Зимаклова И.Е. Особенности невротических расстройств у больных с резистентными к терапии формами соматических заболеваний.....

Zhilyaev A.G., Zimakova I.E. Peculiarities of neurotic disorders of patients with somatic disease forms resistant to therapy.....

Рейхерт Л.И. Состояние антиоксидантных механизмов при ишемических инсультах.....

Reikher L.I. State of antioxidant mechanisms in ischemic insults.....

Акберов Р.Ф., Фаизуллин В.А. Алгоритм диагностики острого деструктивного холецистита.....

Akberov R.F., Faizullin V.A. Diagnosis algorithm of acute destructive cholecystitis.....

Иванов Л.А. Использование пентагастрина для коррекции функционального состояния печени после резекции желудка.....

Ivanov L.A. Use of pentagastrin for correction of the functional state of liver after stomach resection.....

Назипов А.А., Шутков А.В., Саегараев А.К. О продленной и управляемой спинномозговой анестезии.....

Nazipov A.A., Shutov A.V., Saetgaraev A.K. On the prolonged and controlled cerebrospinal anesthesia.....

Микусев И.Е., Латыпова Н.А. Радиальная полидактилия: классификация и оперативное лечение.....

Mikusev I.E., Latypova N.A. Radial polydactylia: classification and operative treatment.....

Сигитова О.Н., Максудова А.Н., Мясоедова Л.И. Клинический и мембраностабилизирующий эффекты димефосфона и преднизолона и/или циклофосфана при лечении активного гломерулонефрита.....

Sigitova O.N., Maksudova A.N., Myasoutova L.I. Clinical and membrano-stabilizing effects of dimephosphone and prednisolone and/or cyclophosphamide in the treatment of active glomerulonephritis.....

## Обзор

## Survey

Мальцев С.В., Ишкина Л.А. Физиология и патофизиология мелатонина.....

Maltsev S.V., Ishkina L.A. Physiology and pathophysiology of melatonin.....

## Социальная гигиена

## Social Hygiene

Камалова Ф.М., Галиуллин А.Н. Распространенность заболеваний сельского населения в зависимости от типа семьи.....

Kamalova F.M., Galiullin A.N. Disease incidence of rural population depending on a family type.....

Тухбатуллина Р.Г., Сафиуллин Р.С. О лекарственном обеспечении льготных категорий населения.....

Tukhbatullina R.G., Safiullin R.S. On the medicine provision of privilege categories of population.....

Новые методы и рационализаторские предложения

## New methods and Rationalization Proposals

Шамова А.Г., Маланичева Т.Г., Шамов Б.А. Способ оценки иммунного статуса у детей с atopическим дерматитом.....

Shamova A.G., Malanicheva T.G., Shamov B.A. Immune status evaluation method in children with atopie dermatitis.....

## Некролог

## Obituary

Профессор Вячеслав Николаевич Медведев.....

Vyacheslav Nikolaevich Medvedev, professor.....

# ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА “Казанский медицинский журнал” Уважаемые читатели!

В 2000 г. исполняется 100 лет “Казанскому медицинскому журналу”. Предстоящий вековой юбилей старейшего научного издания — значительное событие в жизни научной и медицинской общественности России. Пережив десятилетия в самые разные периоды истории страны, “Казанский медицинский журнал” и далее будет стремиться нести знания и опыт широкому кругу медицинских работников, и он вправе надеяться на поддержку своей читательской аудитории.

1901

2000

150

# 100 лет



Журнал ставит своей задачей удовлетворение запросов врачей — специалистов широкого профиля, научных работников и студентов. В журнале печатаются актуальные статьи по терапии, хирургии, акушерству и гинекологии, педиатрии, рентгенологии и радиологии, а также представляющие общеврачебный интерес работы по невропатологии, оториноларингологии, офтальмологии, стоматологии, урологии, дерматовенерологии и другим дисциплинам. Освещаются вопросы гигиены, социальной гигиены и организации здравоохранения, истории медицины. Помещаются обзоры и лекции на актуальные темы, информация о съездах и конференциях, новых лечебных методах и препаратах, новых книгах.

С журналом сотрудничают крупнейшие ученые России. С 1996 г. “Казанский медицинский журнал” представлен в международной электронной информационной сети INTERNET.

Со I полугодия 2000 г. подписная цена на “Казанский медицинский журнал” — 15 рублей за номер, без почтовых расходов на пересылку журнала.

**Журнал выходит 6 раз в год.**

**Индекс журнала — 73205.**