

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ  
LXVII

5  
1986

Казанский мед. ж., т. 67, 1986, № 5, 321—400

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ТАТАРСКОГО ОБКОМА КПСС

---

## Редакционная коллегия:

Д. М. Зубаиров (главный редактор),  
Д. К. Баширова, Е. В. Белогорская, У. Я. Богданович, М. Х. Вахитов,  
М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), Л. А. Козлов, О. С. Кочнев  
(зам. главного редактора), Р. И. Литвинов (отв. секретарь),  
И. Г. Низамов, Л. М. Рахлин, И. А. Салихов, Т. Ф. Сафин, М. Х. Файзуллин,  
Л. А. Щербатенко

## Редакционный совет:

В. Е. Анисимов (Москва), В. Ф. Богоявленский (Астрахань), В. А. Германов  
(Куйбышев-обл.), З. Ш. Гилязутдинова (Казань), А. Т. Гончаров  
(Казань), Д. Ш. Еналеева (Казань), В. Ф. Жаворонков (Казань),  
Н. Р. Иванов (Саратов), Б. А. Королев (Горький), А. Ф. Краснов  
(Куйбышев-обл.), В. А. Кузнецов (Казань), Л. А. Лещинский (Устинов),  
И. Ф. Матюшин (Горький), М. К. Михайлов (Казань), И. З. Мухутдинов  
(Казань), А. П. Нестеров (Москва), Г. Д. Овруцкий (Казань),  
А. Ю. Ратнер (Казань), И. М. Рахматуллин (Казань), М. Р. Рокницкий  
(Казань), В. Х. Сабитов (Казань), Л. Г. Сватко (Казань),  
В. С. Семенов (Чебоксары), Э. Н. Ситдыков (Казань), Г. А. Смирнов  
(Казань), В. В. Талантов (Казань), Р. Г. Фархутдинов (Уфа),  
Ф. Х. Фаткуллин (Казань), Х. С. Хамитов (Казань)

---

ИЗДАЕТСЯ С 1901 ГОДА  
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД

---

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СССР.  
Адрес редакции «Казанского медицинского журнала»:  
г. Казань, ул. Декабристов, 2, тел. 53-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:  
420066, г. Казань, а/я 662

Литературный редактор А. Ш. Закирова  
Технический редактор А. И. Никиткова

---

Сдано в набор 03.08.86 г. Подписано в печать 03.10.86 г. ПФ 13141. Формат 70×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага тип. № 2. Гарнитура боргес. Объем 5 п. л. Уч. изд. л. 10,75. Тираж 5022.  
Заказ В-303. Цена 70 коп.

---

Типография издательства Татарского обкома КПСС  
Казань, Декабристов, 2.

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ  
ОКТАБРЬ  
1986

5

ТОМ  
LXVII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12—009.72—085.224

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕБИКАРА В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

*Л. А. Щербатенко, Т. С. Тагирова, Р. А. Камбург*

*Кафедра терапии № 1 (зав.— проф. Л. А. Щербатенко) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

В последние годы в комплексном лечении ишемической болезни сердца широко применяются транквилизаторы. Устранение страха, эмоционального напряжения под действием транквилизаторов способствует более полному терапевтическому эффекту в лечении этого тяжелого страдания. Однако наиболее широко используемые в клинике бензодиазепиновые транквилизаторы — феназепам (седуксен), хлордизапоксид (элениум) — могут вызывать нежелательные эффекты: гипертензию, брадикардию, угнетение сократимости миокарда, снижение коронарного кровотока [2].

Наше внимание привлек отечественный транквилизатор мебикар. Ранее у этого препарата были обнаружены антигипоксические, анальгетические, стресс-протективные, антиаритмические свойства [1, 3]. Подобное сочетание эффектов может быть весьма ценным при лечении больных ишемической болезнью сердца. В данной работе дана оценка эффективности мебикара в лечении больных стенокардией напряжения; по результатам исследования одного из авторов приведено экспериментальное обоснование антиангинального действия препарата.

Обследовано 84 больных со стенокардией напряжения (мужчин — 62, женщин — 22, средний возраст —  $54,7 \pm 1,8$  года). В зависимости от тяжести заболевания больные разделены на 3 группы. Стенокардия напряжения I степени наблюдалась у 18 больных, II — у 36, III — у 30. Мебикар назначали внутрь в дозе 0,6—0,9 г 3—4 раза в сутки после еды. Курс лечения в условиях стационара продолжался 3—4 нед. Критериями эффективности служили интенсивность, частота и продолжительность приступов стенокардии, количество потребляемого нитроглицерина за сутки, толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии. Исследования проводили с помощью велоэргометра венгерской фирмы «Медикор». Применяли непрерывную ступенеобразно возрастающую нагрузку. Пороговую нагрузку определяли по клиническим и ЭКГ-признакам, указанным в рекомендациях совета по реабилитации Международного общества кардиологов (1976). У 25 больных (мужчин — 17, женщин — 8, средний возраст —  $53,4 \pm 1,3$  года)

со стенокардией напряжения II степени эффективность мекбикара оценивали с помощью двойного слепого метода. Мекбикар или плацебо назначали по 0,6 г 4 раза в сутки. Применяли два варианта лечения: первый — истинный препарат или плацебо, второй — плацебо, затем истинный препарат. Результат считали положительным при уменьшении ангинозных приступов не менее чем на 50% и повышении толерантности к физической нагрузке.

В условиях эксперимента изучено влияние мекбикара на кровоснабжение миокарда и поглощение им кислорода, на ишемизированный миокард, отдельные параметры центральной и периферической гемодинамики.

Объемную скорость коронарного кровотока находили по оттоку крови из коронарного синуса [2], содержание оксигемоглобина в венозной коронарной крови — фотометрическим методом, артериальное давление в бедренной артерии — электроманометром. Кровоток в восходящей части дуги аорты определяли электромагнитным измерителем РКЭ-1. Рассчитывали показатели фазовой структуры кровотока в аорте и вычисляли время систолического выброса и диастолического расслабления, систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте.

Экспериментальную ишемию миокарда вызывали перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе верхней и средней трети. Электрокардиограмму регистрировали в стандартных и усиленных отведениях каждые 5 мин в течение 1 ч после перевязки. Мекбикар вводили внутривенно через 15 мин после перевязки в дозах 50 и 250 мг/кг. Эта серия опытов выполнена на 26 кошках. В экспериментах было использовано 97 котов и кошек массой тела 3—4 кг под уретано-хлоралозным наркозом (уретан — 600 мг/кг, хлоралоза — 40 мг/кг внутривенно). Эффект мекбикара изучали в дозах 50, 100, 250, 500 мг/кг.

Положительный результат при лечении мекбикаром получен у 66,7% больных со стенокардией напряжения I степени. Во время лечения мекбикаром прекратились ангинозные приступы, больные перестали пользоваться нитроглицерином, начали адекватно реагировать на эмоциональные нагрузки. Хороший терапевтический эффект сочетался с увеличением толерантности к физической нагрузке и уменьшением депрессии сегмента ST при нагрузке (табл. 1).

Таблица 1

Результаты велоэргометрической пробы до и после курса лечения у больных стенокардией напряжения I, II, III степеней ( $M \pm m$ )

Показатели	I степень (n=18)	II степень (n=36)	III степень (n=30)
Депрессия сегмента ST, мм	$\frac{1,5 \pm 0,2}{1,3 \pm 0,2^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,2^*}{1,4 \pm 0,1^*}$	$\frac{1,9 \pm 0,1}{1,8 \pm 0,2}$
Пороговая мощность, кгм/мин	$\frac{342,5 \pm 45,6}{490,0 \pm 55,5^{**}}$	$\frac{296,0 \pm 41,1}{437,5 \pm 32,5^{**}}$	$\frac{190,0 \pm 44,8}{260,5 \pm 34,7}$
Объем выполненной работы, кгм	$\frac{1335,7 \pm 315,9}{2521,7 \pm 364,5^{***}}$	$\frac{1606,0 \pm 102,2}{2893,0 \pm 355,9^{***}}$	$\frac{568,7 \pm 84,6}{980,8 \pm 79,1^{**}}$
Время работы на велоэргометре, мин	$\frac{7,2 \pm 0,8}{10,0 \pm 0,9^*}$	$\frac{3,6 \pm 0,1}{8,1 \pm 0,5^*}$	$\frac{4,2 \pm 0,4}{7,0 \pm 0,3^*}$
Пuls на высоте нагрузки, в мин	$\frac{110,3 \pm 4,5}{123,3 \pm 4,7}$	$\frac{108,2 \pm 5,6}{125,4 \pm 4,8}$	$\frac{104,8 \pm 8,0}{110,3 \pm 9,2}$
Артериальное давление на высоте нагрузки, кПа	$\frac{19,1 \pm 0,8}{21,1 \pm 1,0}$	$\frac{21,6 \pm 1,0}{21,7 \pm 0,7}$	$\frac{18,6 \pm 0,3}{20,1 \pm 0,3}$

Примечание: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ . В числителе — данные до лечения, в знаменателе — после лечения. То же в табл. 2.

При стенокардии напряжения III степени положительный эффект от лечения мекбикаром отмечен лишь у 23,3% больных. Число ангинозных приступов у этих больных снизилось с  $4,2 \pm 0,8$  до  $2,0 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ), суточное потребление нитроглицерина уменьшилось с  $3,5 \pm 0,5$  до  $1,2 \pm 0,2$  таблеток ( $P < 0,05$ ). Наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке — возрос общий объем выполненной работы за счет увеличения времени работы на велоэргометре; поро-

говая мощность повысилась незначительно. Положительного влияния на ишемические изменения ЭКГ (депрессию сегмента ST) при нагрузке не отмечено.

Для объективизации действия мексикара на течение стенокардии напряжения у 25 больных был использован двойной слепой метод. Положительный эффект зарегистрирован у 42,8% пациентов. Число ангинозных приступов уменьшилось с  $16,8 \pm 1,3$  до  $7,0 \pm 1,2$  ( $P < 0,001$ ), количество таблеток нитроглицерина в неделю сократилось с  $13,0 \pm 1,8$  до  $5,7 \pm 0,9$  ( $P < 0,001$ ). Положительный результат от применения плацебо получен в 27,3% случаев, что согласуется с данными литературы. Кроме учета клинических показателей, проанализировали результаты велоэргометрической пробы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели велоэргометрической пробы до и после курса лечения мексикаром и плацебо двойным слепым методом ( $M \pm m$ )

Показатели	Мексикар (n=14)	Плацебо (n=11)
Депрессия сегмента ST, мм . . . . .	$1,7 \pm 0,1$ $1,4 \pm 0,2$ $P < 0,05$	$1,9 \pm 0,2$ $1,8 \pm 0,2$ $P > 0,05$
Пороговая мощность, кгм/мин . . . . .	$272,4 \pm 22,6$ $392,2 \pm 34,2$ $P < 0,05$	$263,5 \pm 20,4$ $282,0 \pm 24,1$ $P < 0,05$
Объем выполненной работы, кгм . . . . .	$226,4$ $239,2$ $P < 0,01$	$21,6$ $20,4$ $P > 0,05$
Время работы на велоэргометре, мин	$4,3 \pm 0,5$ $7,8 \pm 0,3$ $P < 0,01$	$3,9 \pm 0,2$ $4,1 \pm 0,1$ $P > 0,05$
Частота пульса на высоте нагрузки	$112,4 \pm 6,7$ $119,7 \pm 5,4$ $P < 0,05$	$106,4 \pm 5,9$ $110,1 \pm 5,8$ $P > 0,05$
Артериальное давление на высоте нагрузки, кПа . . . . .	$21,1 \pm 1,0$ $21,8 \pm 1,0$ $P > 0,05$	$21,3 \pm 1,1$ $21,4 \pm 0,8$ $P > 0,05$

Двойной слепой метод выявил достоверное различие в действии мексикара и плацебо как по чисто клиническим показателям, так и по отношению к физической нагрузке. Наряду с антиангинальным эффектом мексикара отчетливо проявились и его транквилизирующие свойства, особенно у больных с выраженными эмоциональными реакциями и невротическими наклонностями. Одновременно с уменьшением частоты и интенсивности ангинозных приступов, потребления нитроглицерина, увеличением переносимости физической нагрузки наблюдались ослабление невротической симптоматики, улучшение настроения, уменьшение вегетососудистой лабильности, нормализация сна. При этом мексикар не вызывал дневной сонливости, снижения работоспособности, что выгодно отличало его от других транквилизаторов. Длительное непрерывное применение мексикара также не сопровождалось отрицательными побочными эффектами. Диспептические расстройства и аллергические реакции были отмечены лишь у 5% больных.

Способность мексикара положительно влиять на течение стенокардии напряжения получила и экспериментальное подтверждение. При введении препарата в дозе 50 мг/кг объемная скорость коронарного кровотока увеличивалась на  $33,4 \pm 5,2\%$  с максимумом эффекта на 1—2-й минутах и продолжительностью  $11,6 \pm 1,9$  мин. Одновременно с усилением коронарного кровотока уменьшалась артериовенозная разница по кислороду за счет увеличения содержания оксигемоглобина в венозной коронарной крови на  $17,8 \pm 2,1\%$ . Продолжительность данного эффекта и роста коронарного кровотока была одинаковой. Указанные сдвиги происходили на фоне неизменного АД, а в ряде опытов — на фоне незначительного (на 5—10%) повышения в течение 5—10 мин. При расчете количества поглощенного сердцем кислорода обнаружено его возрастание на  $15,4 \pm 1,6\%$ , длитель-

ность этого эффекта составляла  $10,2 \pm 1,2$  мин. Увеличение коронарного кровотока было более значительным, чем рост поглощения сердцем кислорода, в течение всего опыта (на 2—3-й минутах — в 1,8—2,4 раза).

При увеличении доз мекликара отмечалось усиление указанных эффектов по интенсивности и продолжительности. При введении в дозе 500 мг/кг препарат вызывал гипотензивную реакцию. Снижение АД было максимальным (на  $32,5 \pm 4,8\%$ ) на 2—5-й минутах и длилось  $16,2 \pm 2,1$  мин. В этой дозе мекликар повышал объемную скорость коронарного кровотока на  $106,3 \pm 14,6\%$  с максимумом эффекта на 3—5-й минутах и продолжительностью  $35,2 \pm 3,8$  мин. Содержание оксигемоглобина в венозной коронарной крови возрастало на  $30,2 \pm 3,8\%$ , а поглощение миокардом кислорода — на  $56,7 \pm 4,6\%$ , причем увеличение коронарного кровотока на протяжении всего опыта превосходило рост поглощения сердцем кислорода (максимально на 5—10-й минутах — в 1,8—2,1 раза).

Мекликар оказывал существенное влияние на деятельность сердца. Уже в дозе 50 мг/кг препарат приводил к статистически достоверному увеличению систолического и сердечного выброса на 10—15%, а также к возрастанию кровотока в аорте на 15—25%, что свидетельствовало о повышении сократительной функции миокарда. Длительность действия составляла 10—15 мин. Частота сердечных сокращений и АД изменялись незначительно. Особенно выраженный эффект наблюдался при введении препарата в дозах 250 и 500 мг/кг. В этих дозах мекликар вызывал значительное увеличение сократительной функции миокарда, что проявлялось ускорением кровотока в аорте и сокращением времени систолического выброса. Параллельно возрастал систолический и сердечный выброс на 15—35%. Препарат оказывал незначительное влияние на частоту сердечных сокращений и вызывал небольшое (на 10—20%) снижение АД. Продолжительность эффектов составляла 20—40 мин.

Изменения в условиях экспериментальной ишемии миокарда выражались на ЭКГ в виде подъема сегмента ST выше изолинии в среднем на  $5,2 \pm 0,6$  мм. Эти сдвиги реполяризации начинались сразу же после перевязки, достигая максимума к 15—20 мин, и оставались относительно стабильными в течение всего наблюдения.

Мекликар, вводимый на фоне максимальных сдвигов ЭКГ в дозе 50 мг/кг в 6 опытах из 10 и в дозе 250 мг/кг — в 6 опытах из 8, оказывал нормализующее влияние на конечную часть желудочкового комплекса. Через 5—15 мин после введения мекликара в дозе 50 мг/кг подъем сегмента ST составлял  $3,4 \pm 0,3$  мм ( $P < 0,05$ ), в дозе 250 мг/кг —  $2,1 \pm 0,3$  мм ( $P < 0,05$ ). Это действие препарата в обеих изученных дозах сохранялось в течение всего периода наблюдения (45 мин).

Таким образом, у транквилизатора мекликара в условиях эксперимента обнаружена способность улучшать кровоснабжение миокарда. В большей степени он увеличивает коронарный кровоток и в меньшей — поглощение сердцем кислорода, что создает определенный коронарный резерв. Мекликар усиливает сократительную функцию миокарда и, что особенно важно, мало влияет на системную гемодинамику, не изменяет числа сердечных сокращений и только в дозах 250 и 500 мг/кг вызывает незначительную кратковременную гипотензию. По своему действию на кровообращение препарат существенно отличается от бензодиазепиновых транквилизаторов, и это важно для его применения при ишемической болезни сердца. Полученные в эксперименте данные подтверждают представление о наличии у мекликара и собственно коронаролитического эффекта и дают основание для использования его в лечении стенокардии напряжения. Наиболее благоприятный эффект был получен при лечении больных со стенокардией I степени (66,7%). Прекращение ангинозных приступов сопровождалось у них и повышением толерантности к физической нагрузке. Этот эффект мы относим за счет влияния мекликара как на эмоциональную сферу, так и непосредственно на коронарное кровообращение.

При заболевании II и III степени эффект наблюдался соответственно лишь у 41,6 и 23,3% больных. Уменьшение частоты приступов стенокардии при II степени сопровождалось незначительным повышением толерантности к физической нагрузке, и можно считать, что в этих случаях положительный эффект связан в основном с устранением эмоциональных реакций на болезнь.

Таким образом, отечественный транквилизатор мекликар помимо обнаруженных ранее психотропных свойств оказывает благоприятное влияние на коронарную гемодинамику, сократительную способность сердца и может применяться в лечении стенокардии напряжения I—II степени.

## ВЫВОДЫ

1. Транквилизирующие и коронароактивные свойства мебикара дают основание для применения его у больных со стенокардией напряжения.
2. Мибикар уменьшает число приступов и повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стенокардией напряжения I—II степени.
3. Мибикар улучшает кровоснабжение интактного миокарда, увеличивая объемную скорость коронарного кровотока и в меньшей степени — поглощение миокардом кислорода. Препарат повышает сократительную способность миокарда, не изменяя при этом величины АД и частоты сердечных сокращений.
4. В дозах 50 и 250 мг/кг мибикар уменьшает экспериментальную ишемию миокарда, вызванную перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии у кошек.
5. Благоприятный эффект мибикара при стенокардии напряжения I—II степени объясняется комплексным воздействием на психоэмоциональную сферу и коронарное кровообращение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зимакова И. Е., Камбург Р. А., Киршин С. В. Фармакол. и токсикол., 1980, 4, 368.— 2. Каверина Н. В., Розонов Ю. Б., Чичканов Г. Г. Современные аспекты фармакологии антиангинальных средств. М., Медицина, 1980.— 3. Камбург Р. А., Зимакова И. Е. Фармакол. и токсикол., 1982, 4, 16.

Поступила 03.02.86.

УДК 616.127—005.8—085.241:547.466—036.8

## ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА СРЕДСТВАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*А. Е. Второв, Л. А. Лецинский, Л. Т. Пименов*

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав.— проф. Л. А. Лецинский), кафедра биохимии (зав.— проф. П. Н. Шарая) Устиновского ордена Дружбы народов медицинского института*

Инфаркт миокарда вызывает серьезное поражение не только мышечной ткани сердца, но и соединительнотканной стромы этого органа [5]. По изменению концентрации структурного элемента коллагена, его своеобразного биохимического маркера — аминокислоты оксипролина — можно оценивать глубину и направленность процессов, происходящих в соединительной ткани вовлеченного в патологический процесс органа [2]. Результаты патоморфологических и биохимических исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня свободного оксипролина в крови в первые дни возникновения инфаркта миокарда [3, 4]. Доказана прямая корреляция между подъемом в циркулирующей крови уровня свободного оксипролина и степенью деструкции коллагена [1, 9]. Белковосвязанные или пептидные формы оксипролина, напротив, прямо связаны с повышением интенсивности синтетических, репаративных процессов в соединительной ткани [4, 8]. Рубцевание пораженного инфарктом сердца сопровождается большой скоростью использования пептидных форм оксипролина на пластические нужды. Динамичность и обратимость реакции образования молодого коллагена, его нестойкость — второй фактор, объясняющий увеличение уровня белковосвязанного оксипролина при разрастании соединительной ткани и рубцевании [10, 11]. Однако прижизненная оценка состояния обмена соединительной ткани, в частности коллагена, при инфаркте миокарда одновременно по уровням свободного и пептидосвязанного оксипролина до сих пор почти не проводилась, при этом использование данного двойного биохимического теста для определения эффективности терапии в литературе вообще не нашло отражения.

Целью настоящей работы являлось изучение в динамике концентрации метаболитов соединительной ткани (свободного и пептидосвязанного оксипролина) у больных инфарктом миокарда на различных этапах внутриспитальной реабилитации при использовании в составе комплексной терапии средств метаболического действия: раствора свободных кристаллических аминокислот — альвезина-нового (ГДР) в комбинации с анаболическим стероидом ретаболилом.

Под наблюдением находилось 86 больных инфарктом миокарда. 54 человека (мужчин — 42, женщин — 12, возраст — 37—60 лет) составили основную группу. У 18 из них был диагностирован трансмуральный инфаркт миокарда, у 22 — крупноочаговый. Явления сердечной недостаточности в той или иной форме имели место у 37 больных. 32 пациента (мужчин — 28, женщин — 4, возраст — 42—60 лет) были включены в контрольную группу. У 23 человек констатировано трансмуральное и крупноочаговое поражение сердечной мышцы, у 13 — сердечная недостаточность. Больным контрольной группы была проведена традиционная комплексная терапия, пациентам основной группы дополнительно были назначены средства метаболического действия.

Альвезин-новый представляет собой раствор, содержащий 9 незаменимых и 4 заменимых аминокислоты; общая концентрация свободных аминокислот — 40 г/л, сорбитола — 100 г/л, 35 мэкв  $\text{Na}^+$ , 35 мэкв  $\text{K}^+$ , 5 мэкв  $\text{Mg}^{++}$ . Аминокислота оксипролин в альвезине отсутствует. Введение препарата осуществляли непосредственно с момента поступления больного в стационар инфузионно со скоростью 25—30 капель в минуту (в течение 4—6 ч), 300—500 мл препарата на одно введение, затем ежедневно в течение 5 суток. Анаболический стероид ретаболил вводили в дозе 50 мг инъекционно 1 раз в 3—4 сут (6—8 инъекций на курс).

У всех обследованных больных дважды в первые сутки ежедневно на протяжении первой недели, а затем 1 раз в неделю в течение всего срока пребывания в клинике в пробах венозной крови определяли уровень свободного и пептидно-связанного оксипролина [7]. Параллельно в пробах венозной крови, взятых из кубитальной вены в те же сроки острого периода, находили активность креатинфосфокиназы (КФК). У больных с локализацией инфаркта миокарда на передней и переднебоковой стенке осуществляли прекардиальное картирование с регистрацией потенциалов на аппарате «Мингограф-34». Из исследования были исключены лица, страдающие системными заболеваниями соединительной ткани, туберкулезом, циррозом печени и острыми воспалительными заболеваниями. Больным обеих групп кортикостероидные препараты не назначали.

Полное исчезновение болей или значительное их ослабление уже в первые 24 ч лечения отмечалось у 88,8% больных основной группы и у 75% больных контрольной. У больных основной группы наблюдалась меньшая длительность болевого синдрома. На 2-е сутки заболевания начальный болевой приступ сохранялся у 2 (3,7%) из них, возобновлялся однократно при продолжительности более 5 мин у 8 (14,8%), неоднократно повторялся у 4 (7,4%). В контрольной же группе ангинозный синдром на 2-е сутки был у 4 (12,5%), рецидивы боли (неоднократные — более 2 раз и длительные — более 5 мин) — у 8 (25%). Количество инъекционных наркотических анальгетиков, применявшихся в первые 2 сут заболевания у одного больного, оказалось в основной группе достоверно меньшим, чем в контрольной.

Было отмечено также некоторое позитивное влияние средств метаболического действия на нарушения ритма. Так, за время первой инфузии аритмия (в основном экстрасистолии) исчезла у 36 (66,7%) больных основной группы и лишь у 13 (40,6%) в контрольной, в течение всего лечебного курса — соответственно у 46 (85,2%) и 19 (59,4%).

Положительный эффект средств метаболического действия наблюдался и при явлениях сердечной недостаточности. Кроме того, суточный диурез увеличился в среднем по группе на 0,7 л по сравнению с аналогичным показателем в контроле.

Ни у одного из больных при инфузиях альвезина-нового не возникали аллергические, пирогенные или токсические реакции, было лишь незначительное снижение аппетита (у 4).

В последующие дни применения средств метаболического действия (2—5-е сутки), а также в отдаленном периоде (5—30-е сутки) у 5 (9,3%) больных основной группы возник рецидив заболевания. Повторный отек легких развился у 3 (5,5%), нарушения ритма на 2—5-е сутки — у 25 (46,3%), на 5—30-е сутки — у 6 (11,1%). Формирование аневризмы сердца отмечено у 7 (13,0%) пациентов. Умерло 5 (9,3%) больных. В контрольной группе рецидив заболевания имел место у 4 (12,5%), повторный отек легких — у 3 (9,4%), нарушения ритма на 2—5-е сутки — у 16 (50%) и на 5—30-е сутки — у 8 (25%). Умерло 4 (12,5%) больных.

При исследовании ЭКГ-картограмм в 20% случаев наблюдалась полная нормализация сегмента  $\Sigma\text{ST}$  в течение 7 суток. У остальных больных ЭКГ-картограммы показали более значительное, чем в контроле, уменьшение суммарного откло-



нения сегмента от изоэлектрической линии и числа отведений с отклонениями сегмента nST (рис. 1).

С целью контроля изменений в зоне некроза и ее распространения была изучена суммарная площадь патологического зубца Q ( $\Sigma SQ$ ) картограммы. У больных основной группы близкое к максимальному (98%) увеличение площади зубца было зарегистрировано уже на 3-и сутки заболевания (рис. 1) с дальнейшей стабилизацией на этом уровне; в контрольной группе увеличение  $\Sigma SQ$  до 97% отмечалось на 5-е сутки заболевания со стабилизацией до 7 суток.

Таким образом, комплексное лечение больных инфарктом миокарда с использованием средств метаболического действия оказывает существенное положительное влияние на клиническое течение, основные осложнения и исход заболевания, что, по-видимому, связано с репаративным действием применявшихся средств, потенцированием синтетических процессов с первых часов заболевания.

Показатели прекардиального картирования ( $\Sigma ST$ , nST) отражали более раннюю нормализацию ЭКГ у больных основной группы, следовательно, не столь длительное и, возможно, менее сильное действие фактора повреждения при инфаркте миокарда при использовании средств, усиливающих синтез белка. Особый интерес вызывает динамика показателя  $\Sigma SQ$ , характеризующаяся ранней стабилизацией.

Изменения концентрации свободного и пептидосвязанного оксипролина крови носили в целом однонаправленный характер как в основной, так и в контрольной группах. Острый период заболевания сопровождался высоким уровнем свободного оксипролина, причем его максимальное значение у больных основной группы отмечалось раньше — на 2-е сутки заболевания (в контрольной — на 3-и сутки) и по абсолютной величине было несколько выше — 4,0 мкг/мл (в контроле — в среднем 3,8 мкг/мл), что, возможно, отражало большую тяжесть заболевания и значительность зоны поражения в миокарде. Нормализация этого показателя (рис. 2А) наступала в основной группе заметно раньше (на 5-е сутки), чем в контрольной (на 7-е сутки). Важно также отметить, что у больных обеих групп обнаружена довольно тесная прямая корреляция концентрации в крови свободного оксипролина и активности креатинфосфокиназы.

Уровень пептидосвязанного оксипролина в основной группе имел тенденцию к повышению на протяжении всего периода наблюдения (за исключением лишь 1-х суток болезни). Особого внимания заслуживает его ранний резкий подъем в крови (7—14-е сутки заболевания), более высокий уровень (на 14—28-е сутки), чем в контрольной группе (рис. 2В), а также опережающее по сравнению с контролем возвращение к исходным, близким к норме, значениям к 35—42-м суткам заболевания.

Результаты велоэргометрической пробы на 25—30-й день инфаркта миокарда показали достоверное повышение толерантности к физической нагрузке у больных основной группы по сравнению с контрольной (соответственно  $56,2 \pm 4,9$  и  $36,3 \pm 8,3$  Вт).

В работе была изучена связь низкой толерантности к физической нагрузке в ходе этой пробы с темпом формирования постинфарктного рубца, маркером которого служит уровень пептидосвязанного оксипролина. Была проанализирована концентрация данного показателя у 8 больных (основная группа) и у 9 (контроль) с низкой (25 Вт) толерантностью к физической нагрузке. В большинстве наблюдений (у 6 больных основной и 8 — контрольной группы) уровень пептидосвязанного оксипролина оказался значительно выше ( $3,6 \pm 0,3$  мкг/мл), чем у больных с более высокой (75 Вт и выше) толерантностью к физической нагрузке ( $2,2 \pm 0,4$  мкг/мл).

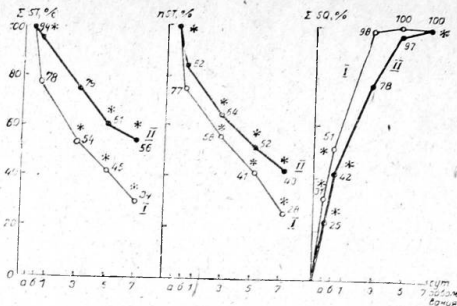


Рис. 1. Динамика сегмента ST и суммарной площади патологического зубца Q картограммы у лиц, получавших специальную терапию (I), и в контрольной группе (II).

Условные обозначения: а — до первой инфузии препарата, б — после инфузии. За 100% принят максимальный суммарный подъем сегмента ST картограммы при поступлении больного. За 100% принята максимальная суммарная площадь патологического зубца Q картограммы.

Звездочка — статистически достоверное снижение показателя по сравнению с максимальным значением ( $P < 0,05$ ).

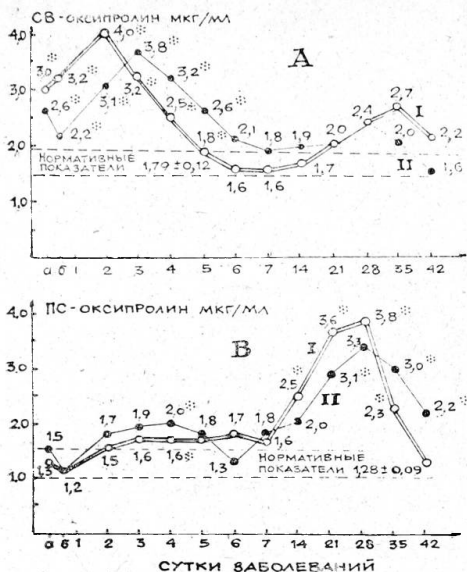


Рис. 2. Динамика свободного и пептидосвязанного оксипролина у лиц основной и контрольной групп. Условные обозначения: А — динамика уровня свободного оксипролина; В — динамика уровня пептидосвязанного оксипролина; I — основная группа, II — контрольная группа; а — до применения альвезина в 1-е сутки заболевания; б — после инфузии. Звездочки — различия между показателями основной и контрольной групп статистически достоверны ( $P < 0,05$ ).

пептидосвязанного оксипролина, что свидетельствует о замедлении рубцевания миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Второв А. Е. Казанский мед. ж., 1983, 5, 339.— 2. Комаров Ф. И., Сучков А. В., Погромов А. П. Клин. мед., 1977, 11, 62.— 3. Мовшович Б. А. Кардиология, 1982, 9, 46.— 4. Мовшович Б. А., Наддачина Т. Я. Там же, 1977, 1, 108.— 5. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М., Медицина, 1981.— 6. Чазов Е. И. Тер. арх., 1977, 4, 3.— 7. Шараев П. Н. Лабор. дело, 1981, 5, 283.— 8. Шараев П. Н., Лещинский Л. А., Пименов Л. Т., Второв А. Е. Фармакол. и токсикол. 1984, 1, 44.— 9. Burstein M., Scholnick H., Martin K. J. Lipid. Res., 1970, 11, 211.— 10. Nogelshmidt M., Struk L. Res. Exp. Med., 1977, 170, 211.— 11. Proctor D., Kivirinko R. In: Atlas on Collagen. New-York, 1968, 2A, 215.

Поступила 12.02.86.

УДК 613.84—02:616.12—073.97

## СТРУКТУРА СИСТОЛЫ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КУРЯЩИХ МУЖЧИН

П. Д. Жунгин, Л. И. Узбекова

Кафедра терапии № 1 (зав. — проф. Л. А. Щербатенко) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Хорошо известны относительно поздние осложнения, возникающие в результате длительного курения, как со стороны легких (хронический бронхит, эмфизема, рак легких), так и сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др.). Мы изучали сократительную способность

правого желудочка у молодых курильщиков. Под наблюдением находилось 33 курильщика в возрасте от 18 до 35 лет и 35 здоровых некурящих мужчин, соответствующих им по возрасту. Все 68 обследованных нами человек прошли полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в терапевтической клинике.

Для решения поставленных задач регистрировали объемную и дифференциальную пульмональные реограммы [2] при синхронной регистрации ЭКГ и ФКГ. Реопульмограммы использовали для фазового анализа структуры систолы правого желудочка. Анализировали следующие фазы систолы правого желудочка: асинхронного и изометрического сокращения; периоды напряжения, изгнания и быстрого наполнения, механическую и общую систолу, внутрисистолический показатель, коэффициент Блюмбергера, индекс напряжения миокарда, реографический индекс, частоту сердечных сокращений.

Исследование проводили в состоянии покоя, а в группе курящих — до и сразу после выкуривания сигареты.

Частота сердечных сокращений в покое у курящих мужчин как 18—24 лет, так и 25—34 лет достоверно не отличалась от этого показателя у некурящих. Однако после выкуривания сигареты у большинства курильщиков наблюдалось учащение сердечного ритма на 3—25 уд./мин, что согласуется с литературными данными [1] и объясняется возбуждающим влиянием никотина на симпатико-адреналовую систему.

У мужчин 18—24 лет с небольшим стажем курения в состоянии покоя обнаружены фазовые сдвиги в структуре систолы, которые свидетельствовали о снижении сократительной функции правого желудочка и повышении периферического сопротивления в легких. Было отмечено удлинение периода напряжения по сравнению с таковым в контрольной группе преимущественно за счет фазы изометрического сокращения ( $P < 0,05$ ). Так, средняя продолжительность фаз асинхронного и изометрического сокращения, а также периода напряжения у курящих составила 0,057 с, 0,075 с, 0,132 с, а в контрольной группе — соответственно 0,053 с, 0,063 с и 0,116 с. Период изгнания был сокращен до 0,278 с ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольными данными (0,288 с). Это сопровождалось статистически достоверным уменьшением механического коэффициента в среднем до 2,1, в контрольной группе — до 2,5 ( $P < 0,01$ ). Колебания продолжительности периода быстрого наполнения и реографического индекса не имели определенной закономерности и были статистически недостоверными.

После выкуривания сигареты сдвиги в структуре систолы правого желудочка стали более выраженными, но сохраняли ту же направленность. Фаза изометрического сокращения удлинялась в среднем до 0,082 с ( $P < 0,01$ ), период напряжения — до 0,147 с ( $P < 0,01$ ); период же изгнания сократился до 0,266 с ( $P < 0,05$ ), коэффициент Блюмбергера снизился до 1,8 ( $P < 0,01$ ).

У курящих 25—34 лет с большим стажем курения фазы систолы правого желудочка изменялись с той же закономерностью, как и в предыдущей группе, но более выражено, за исключением фазы асинхронного сокращения, которая достоверно удлинялась лишь после выкуривания сигареты. Фаза изометрического сокращения была увеличена до 0,08 с, период напряжения — до 0,14 с ( $P < 0,05$ ), период изгнания был уменьшен до 0,27 с ( $P < 0,05$ ), а коэффициент Блюмбергера — до 1,9 ( $P < 0,01$ ). Период быстрого наполнения оказался удлиненным в среднем до 0,057 с, тогда как в группе сравнения он равнялся 0,038 с ( $P < 0,05$ ). Реографический индекс достоверно не отличался от такового у более молодых курящих мужчин (в среднем 2,6 и 2,7).

Сразу после выкуривания сигареты прогрессировали сдвиги в структуре систолы правого желудочка. Средняя длительность фазы изометрического сокращения равнялась 0,095 с ( $P < 0,01$ ), периода напряжения — 0,165 с ( $P < 0,01$ ), периода изгнания — 0,25 с ( $P < 0,05$ ), коэффициент Блюмбергера — 1,7 ( $P < 0,001$ ). Динамики в продолжительности периода быстрого наполнения не было. Отмечалось повышение реографического индекса в среднем от 2,7 до 3,1 ( $P < 0,05$ ).

Кроме того, у курильщиков более старшего возраста (25—34 года) после выкуривания сигареты наблюдалось достоверное снижение внутрисистолического показателя до 73% ( $P < 0,05$ ) и повышение индекса напряжения миокарда до 39% ( $P < 0,01$ ); в группе сравнения эти показатели равнялись в среднем 83% (65% — 100%) и 28% (20% — 43%).

Таким образом, у курящих мужчин установлены изменения в фазовой структуре систолы правого желудочка, усугубляющиеся с возрастом и длительностью курения.

## ВЫВОДЫ

1. У курящих мужчин обнаружено снижение сократительной способности правого желудочка, которое проявляется в удлинении фазы изометрического сокращения и периода напряжения, сокращении периода изгнания, снижении коэффициента Блумбергера. Эти изменения усугубляются с увеличением длительности курения.

2. Непосредственно после выкуривания сигареты изменения в структуре систолы правого желудочка проявляются более отчетливо.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герман А. К., Белинский В. П. Врач. дело, 1983, 2, 78.— 2. Пущарь Ю. Т., Коротков А. А., Овруцкий Я. С., Афанасьева А. С. В кн. Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии, М., 1967.

Поступила 10.03.86.

УДК 616.72—002.77—085.276

## ЛЕЧЕНИЕ ДИУЦИФОНОМ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*М. М. Мангушева*

*Кафедра внутренних болезней лечебного факультета (зав.— доц. И. Г. Салихов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Как и для большинства системных заболеваний соединительной ткани, при ревматоидном артрите вопросы этиологии еще не решены, поэтому обоснованной считается патогенетическая терапия. Поскольку воспаление — наиболее постоянное клинико-анатомическое проявление ревматических болезней, противовоспалительный эффект может быть обобщенно представлен как главная цель антиревматического лечения [9].

В данной работе приводятся результаты исследования терапевтической эффективности диуцифона (2,4-диоксо-6-метил-пиримидинил-5-сульфоамидо)-дифенилсульфона, синтезированного в Институте органической и физической химии имени А. Е. Арбузова КФАН СССР. Диуцифон является оригинальным средством, предназначенным в основном для лечения лепры. Это белый или кремового цвета порошок, не имеющий запаха, горьковатый на вкус, умеренно растворимый в воде, малотоксичный: его ДЛ<sub>50</sub> составляет 2,6 г/кг. Установлено анаболическое действие препарата по увеличению массы печени, селезенки, почек, надпочечников и нарастанию содержания альбуминов в крови [1]. Наряду со специфическим лечебным действием, диуцифон стимулирует процессы клеточного обмена, защитные иммунные реакции организма, увеличивает количество РНК в клетке, что способствует дифференцировке лимфоцитов. В процессе лечения препаратом больных лепрой имело место также увеличение количества эритроцитов, гемоглобина, нормализации белкового обмена [2—4].

Было обращено внимание на то, что у больных лепрой довольно часты симптомы, характерные для ревматических заболеваний. Например, в реактивной фазе лепры в крови обнаруживаются волчаночные клетки и наблюдаются признаки системной красной волчанки. Кроме того, нередко находят в крови вещества, подобные ревматоидному фактору. Положительная динамика указанных проявлений на фоне лечения диуцифоном послужила поводом для применения препарата при лечении ревматических заболеваний. По разрешению Фармакологического комитета Минздрава СССР проведено клиническое испытание препарата при ревматоидном артрите, системной склеродермии и системной красной волчанке в Институте ревматизма АМН СССР и Казанском медицинском институте [3].

У больных ревматоидным артритом и системной склеродермией диуцифон достоверно уменьшал утреннюю скованность, болевой синдром, увеличивал силу кисти. Кроме того, он одновременно оказывал и противовоспалительное действие, механизм которого еще полностью не изучен. Определенную роль в этом, возможно, играет стимуляция препаратом функции коры надпочечников, выявляемая по увеличению уровня кортикостероидов в крови.

Важнейшим структурным элементом соединительной ткани является коллаген, содержащий аминокислоту оксипролин. Установлено, что содержание свободного оксипролина в крови отражает главным образом катаболизм, а уровень связанного с белком оксипролина характеризует прежде всего синтез коллагена [10]. Ряд авторов [5—7] выявили взаимосвязь между содержанием оксипролина в крови и активностью ревматоидного артрита. Отсюда следует, что динамика уровня оксипролина в крови в процессе лечения может служить интегральным показателем противовоспалительное и антипролиферативное действие. В динамике лечения диуцифоном у больных ревматоидным артритом кроме выявления циркулирующих иммунных комплексов методом преципитации полиэтиленгликолем, ревматоидного фактора по латекс-тесту и общепринятых клинико-лабораторных исследований было изучено содержание свободного и связанного с белком оксипролина крови.

Под наблюдением находилось 38 больных ревматоидным артритом в возрасте от 20 до 60 лет с длительностью заболевания от нескольких месяцев до 10 лет и более. Суставная форма полиартрита была диагностирована у 26 больных, системные проявления — у 12. Активность I степени была у 11 больных, II — у 19, III — у 8. Диагноз ревматоидного артрита ставили на основании диагностических критериев АРА, обязательными из которых были наличие утренней скованности, болезненности, припухлости 3—6 суставов, прогрессирование суставного синдрома, увеличенная СОЭ, рентгенологические изменения суставов.

Диуцифон назначали по 600 мг в сутки 5-дневными циклами с однодневным перерывом между циклами на протяжении от 4—6 нед до 3—4 мес. 9 больных принимали этот препарат на фоне лечения преднизолоном в дозе 20 мг в сутки.

Клинические наблюдения выявили заметный лечебный эффект диуцифона: слабее стали боли, уменьшилась выраженность и продолжительность утренней скованности, увеличилась сила сжатия кисти, снизился суставной индекс (табл. 1).

Таблица 1

Динамика клинических показателей у больных ревматоидным артритом при лечении диуцифоном

Показатели	До лечения	После лечения	P
Суставной индекс, баллы . . . . .	24,3±2,2	12,7±1,8	< 0,001
Артралгии, баллы . . . . .	2,3±0,2	1,1±0,1	< 0,05
Длительность утренней скованности, ч	4,8±0,9	2,3±0,4	< 0,05
Число воспаленных суставов . . . . .	9,5±1,0	4,9±0,9	< 0,05
Сила кисти, кг . . . . .	11,2±0,3	17,4±1,1	< 0,001
Время прохождения 30 м дистанции, с . . . . .	27,9±1,6	22,4±1,3	< 0,05

Кроме того, диуцифон способствовал улучшению самочувствия, сна, аппетита, повышению двигательной активности больных. Уменьшение выраженности и продолжительности утренней скованности наступало у большинства больных на 2—3-и сутки. В дальнейшем эффект сохранялся и даже нарастал — на 3—4-й неделе терапии у 23 больных это тягостное ощущение полностью исчезло, а объем движений в суставах постепенно увеличивался. Прием диуцифона в течение 3—4 нед позволил отменить ранее применявшийся преднизолон у 6 из 9 больных и снизить дозу последнего до 5—10 мг в сутки у остальных 3 пациентов. Диуцифон переносился больными хорошо, ни у одного из них не было обнаружено побочных эффектов, лекарственной аллергии. Напротив, при непереносимости противоревматических средств и даже на фоне уже развившейся аллергической реакции в ответ на лечение кризаноном (у 3 больных) диуцифон переносился хорошо и положительно влиял на течение заболевания.

Наряду с клиническим улучшением наблюдалось снижение СОЭ, уменьшение диспротеинемии, а также содержания как свободного, так и связанного с белком оксипролина, причем чем выше был его исходный уровень в крови, тем значительнее он снижался в результате лечения (табл. 2). Под влиянием диуцифона имело место не только угнетение синтеза, но и торможение распада коллагена, о чем свидетельствовало уменьшение уровня свободного оксипролина крови, хотя и выраженное в меньшей степени, чем связанного с белком оксипролина.

Уменьшение свободного и связанного с белком оксипролина крови коррелиро-

## Динамика лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом при лечении диуцифоном (M+n)

Больные ревматоидным артритом	n	Показатели		
		циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. пл.	оксипролин свободный, мкмоль/л	оксипролин связанный, мкмоль/л
С суставной формой	26	$0,083 \pm 0,07$	$5,58 \pm 0,20$	$9,56 \pm 1,0$
		$0,052 \pm 0,002$ $P < 0,001$	$4,23 \pm 0,06$ $P < 0,001$	$6,89 \pm 0,02$ $P < 0,01$
С системными проявлениями	12	$0,098 \pm 0,006$	$6,86 \pm 0,17$	$11,46 \pm 0,4$
		$0,070 \pm 0,008$ $P < 0,05$	$6,07 \pm 0,20$ $P < 0,05$	$9,27 \pm 0,11$ $P < 0,001$
С активностью I ст.	11	$0,072 \pm 0,002$	$4,81 \pm 0,33$	$8,28 \pm 0,29$
		$0,043 \pm 0,006$ $P < 0,001$	$3,72 \pm 0,23$ $P < 0,05$	$6,12 \pm 0,01$ $P < 0,001$
II ст.	19	$0,091 \pm 0,006$	$6,43 \pm 0,07$	$10,97 \pm 0,32$
		$0,059 \pm 0,004$ $P < 0,001$	$4,83 \pm 0,18$ $P < 0,05$	$7,03 \pm 0,28$ $P < 0,001$
III ст.	8	$0,109 \pm 0,01$	$7,42 \pm 0,14$	$12,33 \pm 0,52$
		$0,089 \pm 0,009$ $P = 0,1$	$6,90 \pm 0,07$ $P = 0,05$	$11,09 \pm 0,4$ $P = 0,1$
Всего	38	$0,090 \pm 0,004$	$6,22 \pm 0,19$	$10,52 \pm 0,2$
		$0,066 \pm 0,031$ $P < 0,05$	$5,15 \pm 0,12$ $P < 0,001$	$8,08 \pm 0,05$ $P < 0,001$
Здоровые	40	$0,023 \pm 0,009$	$3,83 \pm 0,52$	$5,71 \pm 0,81$

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения.

вало со снижением содержания циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора. Ослабление клинических проявлений болезни, динамика общепринятых лабораторных тестов, снижение содержания свободного и связанного с белком оксипролина крови позволяют расценивать эффект диуцифона как противовоспалительный. В то же время положительная динамика циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора свидетельствовала о непосредственном влиянии диуцифона на иммунное звено воспаления, в отличие от используемых в ревматологии противовоспалительных препаратов, которые, по мнению ряда авторов [8, 9], не могут активно влиять на нарушенный иммунитет, особенно при иммунокомплексной патологии.

Наиболее выраженное улучшение было получено у больных с активностью процесса I и II степени, при медленно прогрессирующем течении и преимущественно суставной форме. У больных с активностью высокой степени, несмотря на клиническое улучшение (у 5 из 8), не было отмечено достоверной динамики лабораторных тестов. Отсюда следует, что при ревматоидном артрите целесообразно дифференцированное назначение диуцифона с учетом активности, характера течения болезни. Диуцифон может быть использован в виде монотерапии и в комплексе с другими противовоспалительными и гормональными препаратами. При непереносимости базисных средств, противовоспалительных препаратов, а также при необходимости снижения дозы гормонов или их отмены диуцифон является средством выбора. Хорошая переносимость препарата, отсутствие токсических и аллергических проявлений позволяют применять его длительно и в амбулаторных условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голощапов Н. М. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1979, 12, 7.—2. Голощапов Н. М., Ющенко А. А., Костюк Л. Е. В кн.: Ученые записки НИИЛ, 9. Астрахань, 1976.—3. Голощапов Н. М., Сигидин А. А. и др. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1980, 6, 13.—4. Голощапов Н. М., Стекловский В. К., Филипских Т. П., Хромова Е. Б. Вестн. дерматол. и венерол., 1983, 4, 67.—5. Дормидонтов Е. Н.,

Баранова Э. Я., Коршунов Н. И. Тер. арх., 1978, 12, 95.—6. Крель А. А., Фурцева Л. Н. Вопр. мед. химии, 1968, 6, 635.—7. Лиепинь Г. П., Маркович И. В. В кн.: Диагностика и лечение ревматических заболеваний. Ярославль, 1976.—8. Матулис А. А. Тер. арх., 1979, 7, 3.—9. Насонова В. А., Сигидин Я. А. В кн.: Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. М., 1985.—10. Слукский Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М., Медицина, 1969.

Поступила 27.03.86.

УДК 616.441—008.61—085.844.6:546.34

## ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА ЭЛЕКТРОФОРЕЗОМ ЛИТИЯ

Н. М. Петров

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав.—проф. В. В. Трусов) Устиновского ордена Дружбы народов медицинского института*

В комплексной терапии гипертиреозов [1—4, 11], а также в предоперационной подготовке больных токсическим зобом в настоящее время широко используются соли лития [5, 6, 13]. Однако существенными недостатками, ограничивающими пероральное применение лития, являются узкий терапевтический диапазон препарата и выраженная индивидуальная чувствительность к нему. Требуется длительный (не менее 4—6 нед) прием препарата с обязательным контролем уровня литемии на протяжении всего курса лечения.

Поскольку терапевтический эффект лития при тиреотоксикозе многие авторы связывают с его избирательным накоплением в щитовидной железе и конкурентными взаимоотношениями с йодом [9, 10, 12], представляется целесообразным подведение препарата непосредственно к органу-мишени, минуя желудочно-кишечный тракт. Для этого можно воспользоваться методом электрофореза. Физико-химические параметры лития (ионный радиус, заряд, гидратационные и другие свойства) благоприятны для электрофоретического переноса его в ткани. Электрофоретическая проницаемость кожи человека для лития ( $6,36 \pm 0,09$  ммоль/Бл·10<sup>-3</sup>), выше, чем для всех остальных ионов из группы щелочных металлов [7, 8].

Целью настоящей работы была клиническая оценка эффективности электрофореза лития при некоторых заболеваниях щитовидной железы.

Обследовано 28 больных первично-токсическим диффузным зобом в возрасте от 20 до 54 лет (2 мужчин и 26 женщин). У 17 пациентов был тиреотоксикоз легкой степени, у 9 — средней, у 2 — тяжелой. Диффузное увеличение щитовидной железы I—II степени констатировано у 22 человек, III — у 6. Тирогенная офтальмопатия I—II степени наблюдалась у 6 больных. 23 пациентам требовалась консервативная анти тиреоидная терапия, 5 — струмэктомия.

Методика электрофореза лития. Положительный (активный) токонесущий электрод размерами 8×10 см накладывается на область щитовидной железы (струи) поверх прокладки толщиной 1 см, смоченной в 1% растворе хлорида лития. Место наложения активного электрода (передняя поверхность шеи) перед каждой процедурой тщательно обмывается теплой водой с мылом, высушивается салфеткой и для обезжиривания протирается спиртом. Туалет кожи уменьшает сопротивление электрическому току и увеличивает количество введенного вещества. Во время этой процедуры больной лежит на спине. В межлопаточную область спины накладывается отрицательный (пассивный) электрод, прокладка которого смачивается соевым раствором. Дозировка вводимого лития за 1 процедуру определяется по силе тока и продолжительности процедуры с помощью миллиамперметра гальванического аппарата. При этом обязательно учитывается плотность тока, то есть количество миллиампер, приходящихся на 1 см<sup>2</sup> площади электродной прокладки. Плотность тока подбирается индивидуально по субъективному ощущению больного (легкое покалывание под электродом) и, как правило, колеблется от 0,05 до 0,5 мА/см<sup>2</sup>. Длительность процедуры — 20—30 мин. Доза вводимого в ткани лития может быть рассчитана по следующей формуле:  $P = I \cdot t \cdot K$ , где  $P$  — количество миллиграммов  $Li^+$ , вводимого электрофорезом за процедуру;  $I$  — сила тока в амперах;  $t$  — продолжительность процедуры в секундах;  $K$  — константа проницаемости кожи для лития, равная 0,621.

При крайних значениях указанных выше параметров за 1 процедуру в ткани шеи может быть введено с активного электрода от 3 до 45 мг лития; примерно

63% этого количества депонируется в щитовидной железе, остальное попадает в общий кровоток. Следовательно, если необходимо рассчитать продолжительность процедуры при заранее заданных параметрах вводимой дозы лития, то можно воспользоваться формулой:

$$t = \frac{P_{щ.ж.} \times 100}{I \times K \times 63}, \text{ где } P_{щ.ж.} \text{ — количество миллиграммов ли-}$$

тия, которое необходимо депонировать в ткани железы.

Продолжительность курса лечения определялась тяжестью заболевания. При легких и среднетяжелых формах тиреотоксикоза курс составлял 15—20 процедур, при тяжелых — 20—25. Первые 3—4 процедуры проводились через день, последующие — в зависимости от реакции больного через день либо ежедневно.

Помимо объективного наблюдения за состоянием больных, были использованы специальные методы оценки функционального состояния щитовидной железы: тест захвата  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой (через 2, 4, 24 и 48 ч), радиоиммунологическое определение в сыворотке содержания общего ( $T_4$ ) и свободного ( $T_4^{св.}$ ) тироксина, общего трийодтиронина ( $T_3$ ) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) тест-наборами фирмы «Вук—Mallinkrodt» (ФРГ). Контроль уровня лития в сыворотке крови больных во время лечения производили на пламенном фотометре.

Оценивая динамику тиреоидного статуса у больных под влиянием электрофореза лития, следует отметить, что как при легкой, так и среднетяжелой формах тиреотоксикоза применяемый нами метод приводил к вполне отчетливому тиреостатическому эффекту, и лишь при тяжелой степени тиреотоксического зоба лечение не давало желаемого результата (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика клинических симптомов гипертиреоза в процессе лечения электрофорезом лития**

Симптомы	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Слабость, утомляемость	28	100	6	21,4
Раздражительность	28	100	4	14,3
Нарушение сна	28	100	5	17,9
Чувство жара	26	92,9	6	21,4
Повышенная потливость	19	67,9	6	21,4
Сердцебиение	28	100	6	21,4
Боли в сердце	19	67,9	2	7,1
Тремор	17	60,7	4	14,3
Экзофтальм	6	21,4	6	21,4
Потеря массы тела	28	100	9	32,1
Увеличение массы щитовидной железы	28	100	21	75,0

Таблица 2

**Динамика функционального состояния щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом под влиянием электрофореза лития**

Показатели	До лечения		После лечения		P
	абс.	%	абс.	%	
Частота пульса, уд./мин	88,7±3,8		73,1±5,2		<0,05
Поглощение $^{131}\text{I}$ , %					
через 2 ч	20,8±3,1		20,6±3,1		>0,05
через 4 ч	30,2±1,7		25,1±2,1		<0,05
через 24 ч	41,9±2,4		36,5±2,3		<0,05
через 48 ч	43,8±3,7		35,7±1,1		<0,05
Уровень $^{131}\text{I}$ , % на 1 л плазмы					
через 24 ч	0,5±0,1		0,8±0,1		>0,05
через 48 ч	0,6±0,2		1,0±0,3		>0,05
Фактор конверсии, %					
через 24 ч	56,7±1,7		48,3±2,4		<0,01
через 48 ч	64,2±2,1		54,8±2,9		<0,05
$T_4$ , нмоль/л	226,5±25,2		150,6±22,5		<0,05
$T_4^{св.}$ , нмоль/л	31,4±1,0		23,0±2,4		<0,05
$T_3$ , мкмоль/л	465,4±129,0		276,5±102,9		>0,05
ТТГ, мед/л	2,0±0,4		2,9±0,5		>0,05

Из табл. 1 видно, что большинство клинических симптомов заболевания, обусловленных повышенной циркуляцией в крови тиреоидных гормонов, по мере снижения гормональной активности щитовидной железы к концу лечения постепенно исчезает.

Электрофоретическое введение лития в щитовидную железу сопровождалось значительными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе больных. Под влиянием курсового применения электрофореза лития уменьшалось абсолютное количество радиоактивного хода, захватываемого щитовидной железой, достоверно снижался темп поглощения йодидов из крови, снижалась гормональная активность железы (табл. 2). К концу курса лечения прослеживалась достоверная динамика концентраций  $T_3$  и  $T_4$ , свидетельствующая о глубокой депрессии функции щитовидной железы депонированными дозами лития. Конверсия неорганического йода в



белковосвязанный йод была также сниженной ( $P < 0,01$ ). На сканограммах щитовидной железы, снятых после лечения, в большинстве случаев отмечено уменьшение фиксации изотопа к ткани железы (иногда уменьшение накопления изотопа на единицу площади сочеталось с одновременным уменьшением истинных размеров сканографической тени щитовидной железы). В то же время в гистопрепаратах щитовидных желез 6 пациентов, подготовленных к операции с помощью электрофореза лития, была обнаружена высокая концентрация стабильного йода ( $831 \pm 79$  мкг/г), что превышало почти в 2,5 раза концентрацию галогена в железах здоровых лиц ( $336 \pm 43$  мкг/г) и в 1,5 раза в щитовидных железах больных токсическим зобом, не получавших электрофореза лития ( $536 \pm 82$  мкг/г).

Каждущееся несоответствие между концентрацией стабильного йода и данными тестирования с  $^{131}\text{I}$  легко объяснимо. Попадает ли литий в щитовидную железу при данном способе введения? В гистологических препаратах щитовидных желез, взятых нами у 6 пациентов во время струмэктомии, ион лития обнаруживался в концентрации  $0,42-0,56$  ммоль/л; в то же время в аналогичных образцах, взятых у лиц, не получавших лития, его ион определялся лишь в виде следов. Следовательно, во время электрофореза литий проникает в щитовидную железу. Попадая в щитовидную железу, литий угнетает биохимические реакции, участвующие в синтезе и секреции тиреоидных гормонов, что проявляется в блокировании освобождения гормонального йода в органе. Накопление пула йода в железе в свою очередь вызывает еще большее угнетение гормонообразования за счет критического микроокружения фолликулов (эффект Вольфа—Чайкова). Йодзахватная функция органа при этом понижается, что согласуется с нашими результатами. Антигипертиреоидный эффект, проявляющийся сразу же после первых 2—4 сеансов электрофореза лития, максимально выражен в конце курса лечения (после 10—15 процедур) и сохраняется еще в течение непродолжительного времени после отмены процедур. Антигипертиреоидный эффект электрофореза лития проявляется очень быстро (практически уже после первых процедур), что выгодно отличает данный метод лечения от традиционных способов воздействия на функцию щитовидной железы с помощью производных тиоцианида или тиоурацила. Метод позволяет снизить гормонообразование в щитовидной железе до эутиреоидного уровня при легких и среднетяжелых формах токсического зоба. Тяжелые формы заболевания не удается купировать только данным способом, лечение необходимо дополнять традиционной антигипертиреоидной терапией, то есть назначением карбимазола, мерказолила и др.

Метод электрофоретического подведения лития к щитовидной железе может оказываться весьма полезным, когда необходимо избежать нежелательных реакций, встречающихся при других способах введения препарата. Выраженных побочных реакций при лечении электрофорезом лития не наблюдается. Лишь немногие пациенты во время лечения обнаруживали признаки раздражения (кожный зуд, жжение, покраснение кожи) в местах наложения активного электрода. Эти реакции исчезали при уменьшении дозы вводимого препарата, а также при снижении плотности тока во время процедуры электрофореза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинский Л. А., Трусов В. В., Пименов Л. Т. Тер. арх., 1982, 2, 113.—2. Петров Н. М. Пробл. эндокринолог., 1984, 1, 22.—3. Петров Н. М., Трусов В. В. и др. Казанский мед. ж., 1975, 4, 37.—4. Пименов Л. Т. Пробл. эндокринолог., 1982, 1, 26.—5. Слобожанин М. И., Петров Н. М. Казанский мед. ж., 1983, 2, 108.—6. Черенько М. П., Шенотин И. Б. Клин. хир., 1982, 12, 36.—7. Улащик В. С. Теория и практика лекарственного электрофореза. Минск, Беларусь, 1976.—8. Шатров А. А., Гольдман Р. Н., Кошляк Т. Н. Электрофорез лекарственных веществ. Минск, 1972.—9. Verens S. C., Gernstein R. S. et al. J. clin. Invest., 1970, 49, 1357.—10. Brian M., Jean L. F. H., Donald A. W. Pharmacol. a Ther. B. (Oxford), 1968, 3, 305.—11. Gerdes H. Internist, 1975, 16, 557.—12. Lazarus J.-H., Bennie E. H. Acta Endocrinol. 1972, 70, 266.—13. Proye C., Sescat P., Th. Marmousez. Ann. chir., 1982, 36, 1.

Поступила 04.12.84.

## ГЕМОДИНАМИКА В СОСУДАХ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ, ПЕРИТОНИТЕ, ТРАВМЕ И КРОВОПОТЕРЕ

А. А. Назипов

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии (зав.— доц. Ф. Н. Казанцев), кафедра хирургии и онкологии (зав.— заслуж. деят. науки РСФСР и ТАССР, проф. М. З. Сигал) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина*

Ведение анестезиологического пособия в значительной мере связано с коррекцией гемодинамики. В связи с созданием аппарата М. З. Сигала и А. М. Лисина и разработкой метода определения давления в экстраорганных и интрамуральных сосудах полых органов впервые представилась возможность анализа состояния кровообращения во время обезболивания по показателям гемоциркуляции [8].

Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ кровяного давления в брыжеечных и внутриорганных сосудах и показателей кардиогемодинамики при различных видах общей и эпидуральной анестезии, перитоните, травматическом шоке, внутреннем кровотечении и инфаркте кишечника.

У 621 больного во время лапаротомии было измерено систолическое, диастолическое и венозное давление во внутривисцеральных и брыжеечных сосудах желудка, начального, среднего, конечного отдела тонкой кишки, поперечной ободочной и сигмовидной кишки. У 225 больных до начала операции, во время ангиотензиометрии интестинальных сосудов и в конце операции с помощью реографа и поликардиографа были определены объемные показатели и фазовая структура систолы левого желудочка сердца. У 74 больных измерен объем циркулирующей крови с помощью краски Т-1824. У 52 пациентов травматическую и операционную кровопотерю устанавливали гравиметрическим способом.

Влияние общей анестезии на интестинальную гемодинамику изучали у 230 больных с различными хирургическими и онкологическими заболеваниями, не имеющих острой патологии органов брюшной полости. В качестве основного анестетика применяли эфир у 81 пациента (средний возраст —  $53 \pm 1,1$  лет), фторотан у 16 ( $49 \pm 2,9$ ), калипсол у 16 ( $48 \pm 3,0$ ), оксибутират натрия у 26 ( $49 \pm 2,4$ ), седуксен у 44 ( $54 \pm 1,9$ ), дроперидол и фентанил у 41 ( $51 \pm 1,7$ ). Количество вводимых внутривенно препаратов соответствовало общепринятым дозам в расчете на единицу массы тела больного, а допустимая концентрация ингаляционных средств устанавливалась в зависимости от достижения хирургической стадии наркоза. Об адекватности общей анестезии судили по данным электроэнцефалографии, кислотно-основного состояния, показателей кардиогемодинамики и по клиническим признакам [1].

В качестве контрольной использовали группу больных, которым давали препараты для нейролептанальгезии — дроперидол и фентанил. Во время искусственной вентиляции легких применяли закись азота. По данным ряда авторов, изменения центральной и периферической гемодинамики под влиянием этих препаратов минимальны [2], а послеоперационный период характеризуется более ранним восстановлением моторики кишечника, чем под действием других наркотических средств [5].

При проведении нейролептанальгезии были получены следующие показатели кровяного давления в сосудах кишечника: в начальном отделе тонкой кишки систолическое давление равнялось  $12,4 \pm 0,4$  кПа, диастолическое —  $9,0 \pm 0,4$  кПа, венозное —  $4,5 \pm 0,3$  кПа; в среднем отделе — соответственно  $10,4 \pm 0,4$  кПа,  $7,7 \pm 0,3$  кПа и  $3,9 \pm 0,2$  кПа; в конечном отделе — соответственно  $8,9 \pm 0,4$  кПа,  $6,2 \pm 0,3$  кПа и в поперечной ободочной кишке —  $10,4 \pm 0,6$  кПа,  $7,2 \pm 0,4$  кПа,  $3,3 \pm 0,4$  кПа. Систолическое давление в поперечной ободочной кишке —  $10,4 \pm 0,6$  кПа,  $7,2 \pm 0,4$  кПа,  $3,3 \pm 0,4$  кПа. Системное систолическое и системное диастолическое давление, определяемое на сосудах локтевого сгиба у больных всех групп, незначительно отличалось (соответственно от  $15,7 \pm 0,5$  до  $17,3 \pm 0,5$  кПа, от  $10,6 \pm 0,3$  до  $11,4 \pm 0,4$  кПа), кроме тех больных, у которых применяли оксибутират натрия ( $18,9 \pm 0,5$  кПа,  $12,2 \pm 0,3$  кПа;  $P < 0,05$ ).

Сравнительный анализ данных в зависимости от вида наркотического вещества показал, что в брыжеечных и внутривисцеральных сосудах желудочно-кишечного тракта имеются разнонаправленные изменения гемодинамики. Наибольшее снижение кровяного давления при незначительном снижении системного давления наблюда-

лось при фторотановой анестезии: в начальном отделе тонкой кишки систолическое давление снизилось на 18% ( $P < 0,01$ ), диастолическое — на 20% ( $P < 0,01$ ), венозное — на 26% ( $P < 0,05$ ); в среднем отделе — соответственно на 12% ( $P < 0,05$ ), 18% ( $P < 0,01$ ), 19% ( $P < 0,05$ ); в конечном — на 16% ( $P < 0,05$ ), в сигмовидной кишке диастолическое давление — на 26% ( $P < 0,05$ ), венозное — на 54% ( $P < 0,05$ ). Пульсовое давление в начальном отделе тонкой кишки снизилось на 13%.

У больных при проведении эфирного, калипсолового наркоза и атаральгезии статистически достоверное снижение кровяного давления отмечалось преимущественно в среднем и конечном отделах тонкой кишки. Значительные разнонаправленные изменения гемодинамики возникали во время использования оксифутирата натрия, который вызывал выраженные артериальную гипертензию (от 10 до 31%,  $P < 0,05-0,001$ ) во внутрисстеночных и брыжеечных сосудах тонкой и толстой кишки.

Колебания ударного и минутного объема сердца были статистически недостоверными. Однако сопоставление других показателей кардиогемодинамики с интестинальной гемодинамикой обнаружило связь фазовых сдвигов систолы левого желудочка сердца с видом анестезии — удлинение периода напряжения сопровождалось снижением интестинального кровяного давления. Следовательно, глубина нарушения сократительной способности миокарда на уровне хирургической стадии наркоза пропорциональна снижению кровяного давления во время различных видов общего обезболевания.

Эпидуральная анестезия, примененная у 34 гинекологических больных во время операции, на уровне  $L_{1-2}$  вызывала снижение системного артериального давления, объемных показателей сердца, уменьшение периферического сопротивления сосудов и работы левого желудочка сердца. Однако в интестинальных сосудах наблюдались более значительные изменения — снижение всех видов кровяного давления во всех сосудах тонкой и толстой кишки и наиболее резкое — в начальном и среднем отделе тонкой кишки ( $P < 0,01-0,001$ ). Отмечена выраженная разница интрамурального пульсового давления — двукратная в начальном отделе, в 1,4 раза — в среднем и конечном отделах тонкой кишки и в 1,6 раза — в сигмовидной кишке. Оксифутират натрия, примененный внутривенно в общей дозе 82 мг/кг массы тела больного, на фоне эпидуральной анестезии приводил к повышению артериального кровяного давления преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки ( $P < 0,02-0,002$ ).

В литературе имеются сообщения об изменениях системной гемодинамики и микроциркуляции мезентерико-портального русла в зависимости от фаз перитонита [7] и единичные работы с небольшим числом наблюдений в интактной зоне полых органов [8]. Наши исследования были выполнены после удаления очага перитонита и санации брюшной полости у 207 больных с перитонитом различного происхождения.

Хотя течение перитонита зависит от причин его вызвавших (перфоративная язва желудка, деструктивная форма аппендицита, острая кишечная непроходимость и др.), как правило, имеются сходные изменения системной гемодинамики и микроциркуляции, дыхания, водно-солевого равновесия [3]. Распределение больных в зависимости от фаз перитонита проводили по классификации К. С. Симоняна [9]. Реактивная фаза перитонита была у 117 больных (средний возраст —  $36 \pm 1,4$  лет), токсическая — у 49 ( $48 \pm 3,0$ ), терминальная — у 41 ( $61 \pm 2,5$ ).

Реактивная фаза перитонита характеризовалась гипердинамическим типом центральной гемодинамики, по фазовый анализ систолы левого желудочка сердца показал нарушение сократительной способности миокарда. С помощью ангиотензиометрии установлено, что у больных в этой фазе перитонита дистально-проксимальный градиент давления в сосудах тонкой кишки по сравнению с таковым в контрольной группе сглаживается: в начальном отделе систолическое давление увеличивается на 13% ( $P < 0,001$ ), а в конечном — на 43% ( $P < 0,001$ ). Значительно повышалось кровяное давление в сосудах сигмовидной и поперечной ободочной кишки ( $P < 0,01-0,001$ ).

У больных в токсической фазе перитонита гипертензия во внутрисстеночных сосудах (повышение систолического давления на 22%, диастолического — на 26% и венозного — на 42%;  $P < 0,05-0,01$ ) обнаружена лишь в теле желудка с одновременным снижением всех видов кровяного давления в начальном и среднем отделах тонкой кишки (от 10 до 12%;  $P < 0,05-0,01$ ). Такая перестройка гемодинамики в сосудах тела желудка обуславливает его высокую активность в токсической фазе перитонита. Эвакуация желудочного содержимого в результате частой рвоты свидетельствует о сохранении приспособительных механизмов, в то время

как в начальных отделах кишечника моторика, по нашим данным, ослабевает вследствие нарушения гемодинамики.

Подготовка больных к операции и многокомпонентный наркоз приводят у больных в токсической и терминальной фазах перитонита к относительно стойкой системной нормотензии, благодаря улучшению объемной функции желудочков сердца, однако эти пособия не способны улучшить сократительную функцию кардиомиоцитов, нарушения которой выявляются при фазовом анализе поликардиограмм. В терминальной фазе перитонита происходило высокозначимое снижение артериального (от 30 до 38%;  $P < 0,001$ ) и венозного (от 21 до 32%;  $P < 0,01-0,001$ ) давления на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Существенно снижалось пульсовое давление во всех отделах желудочно-кишечного тракта по сравнению с таковым в контрольной группе: на 58, 29, 39, 37, 52 и 54% соответственно очередности измерения. В этих же отделах соотношение системного систолического давления и систолического повышалось в сосудах тела желудка на 24%, в начальном и среднем — на 43%, в конечном отделе тонкой кишки — на 42% и в обоих отделах толстой кишки — на 49%.

Таким образом, реактивная фаза перитонита характеризуется гипертензией во внутрисстеночных сосудах желудка и кишки, а токсическая и, особенно, терминальная фазы — снижением всех видов кровяного давления. Это согласуется с клинической картиной стойкого и глубокого пареза, который наблюдается у больных с гипотензией.

В литературе, посвященной травматическому шоку, нам не встретились работы, освещающие состояние брыжеечной и интраорганной гемодинамики полых органов брюшной полости у больных в зависимости от степени шока. Однако известно, что травма органов брюшной полости вызывает наиболее неблагоприятное течение заболевания в посттравматическом периоде.

Исследования были выполнены во время лапаротомии после операции на органах брюшной полости у 63 больных. У 25 из них (средний возраст —  $33 \pm 2,8$  года) наблюдался шок I степени, у 20 ( $38 \pm 2,6$ ) — II, у 11 ( $34 \pm 3,5$ ) — III и у 7 ( $37 \pm 3,9$ ) — IV степени. При разделении больных по тяжести травматического шока во время поступления в клинику мы придерживались распространенной классификации [4]. Причинами шока были повреждения паренхиматозных и полых органов брюшной полости, головы, грудной клетки и крупных костей скелета.

Противошоковая терапия и общая комбинированная анестезия в значительной степени улучшили состояние центральной и системной гемодинамики у больных с шоком I, II и III степени, однако у пациентов с шоком IV степени дали лишь кратковременное и неполное восстановление этих функций.

Ангиотензиометрические данные у больных с травматическим шоком II—III степени показали, тем не менее, значительное снижение артериального и венозного давления во внутрисстеночных и брыжеечных сосудах желудка (от 74 до 81% от исходного уровня;  $P < 0,05$ ) и тонкой кишки (81—53%;  $P < 0,05-0,001$ ). Сравнение соотношения максимального системного и максимального интрамурального давления в сосудах тонкой и толстой кишки с подобным соотношением в контрольной группе выявило высокозначимую разницу в сторону увеличения у больных с шоком.

При шоке IV степени в сосудах желудка систолическое, диастолическое и венозное давление стало одинаковым, что свидетельствовало об отсутствии пульсирующего кровотока. В сосудах тонкой и толстой кишки пульсовое давление колебалось от 0,4 до 0,9 кПа.

Уменьшение перфузионного давления является фактором, приводящим не только к тяжелым функциональным расстройствам в виде паралича кишечника, но и к глубоким структурным изменениям вплоть до неокклюзионного инфаркта кишечника, наблюдавшегося у больных. Подобные изменения показателей кровообращения имело место у 25 больных с внутренней кровопотерей (с острой генитальной патологией и желудочными кровотечениями). У 12 больных (средний возраст —  $28 \pm 2,0$  лет) кровопотеря была легкой, у 6 ( $34 \pm 3,8$ ) — средней, у 7 ( $53 \pm 5,0$ ) — тяжелой. Попадание крови в брюшную полость, вызывая раздражение интерорецепторов брюшины, способствовало развитию реактивной гиперемии и гипертензивной реакции интестинальных сосудов, выраженной в нижних отделах тонкой кишки (повышалось на 24—35%  $P < 0,01$ ), и было возможным только у больных с I степенью геморрагии. Кровопотеря средней степени уменьшала у больных перфузионное давление во внутрисстеночных и брыжеечных сосудах преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (56—77%;  $P < 0,05-0,01$ ). Тяжелая кровопотеря, несмотря на нормализацию системной гемодинамики, приводила к зна-

чительному и тотальному снижению всех видов кровяного давления на всем протяжении пищеварительного тракта (56—62%;  $P < 0,05—0,001$ ). У больных с геморагиями тяжелой степени в сосудах тонкой кишки существенно повышались соотношения системного систолического давления и систолического ( $P < 0,001$ ) и системного диастолического давления и диастолического ( $P < 0,05—0,001$ ) по сравнению с данными показателями в контрольной группе. Резко сниженным было и пульсовое давление, которое колебалось в различных отделах кишки от 1,3 до 2,0 кПа. В послеоперационном и постгеморрагическом периоде у больных возникали симптомы кишечной непроходимости в результате десинхронизации моторики кишки.

Наиболее тяжелые нарушения центральной, системной и регионарной гемодинамики отмечаются при окклюзионных и неокклюзионных нарушениях мезентериального кровообращения [6]. Ангиотензиометрия сосудов желудка и кишечника проведена нами у 14 больных вне зоны некротического поражения. У большинства больных имелись петли кишечника со сниженным кровяным давлением вплоть до отсутствия пульсирующего кровотока, независимо от вида прекращения кровообращения мезентерико-портального русла. Было также установлено, что эти зоны являются ареактивными по отношению к действию вазопрессоров и новокаиновых блокад.

Полученные данные, характеризующие нарушения интестинальной гемодинамики, следует учитывать при оценке влияния на них анестетиков и при прогнозировании, лечении и профилактике послеоперационных расстройств пищеварения и моторики органов желудочно-кишечного тракта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоярцев Ф. Ф., Куликова Л. А., Исламов Б. И. и др. В кн.: Тезисы докладов III Всесоюзного съезда анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983.— 2. Бунатян А. А., Мешеряков А. В., Флеров Е. В. Кровообращение, 1968, 2, 77.— 3. Зильбер А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М., Медицина, 1984.— 4. Ершова И. Н., Семенов В. Н. В кн.: Экстренная анестезиология. М., 1983.— 5. Лапина Т. А., Никитин А. М., Смирнова В. И. и др. Хирургия, 1978, 4, 58.— 6. Савельев В. С., Спиридонов И. В. Острые нарушения мезентериального кровообращения. М., Медицина, 1979.— 7. Салихов И. А., Уточкин В. М., Нигметзянов Р. А. Хирургия, 1977, 4, 29.— 8. Сигал М. З., Сигал З. М. Интраорганный гемодинамика в полых органах при операциях в брюшной полости. Казань, изд-во Казанского ун-та, 1980.— 9. Симонян К. С. Перитонит. М., Медицина, 1971.

Поступила 26.11.85.

УДК 616.833.15—009.7—089.843:547.262:611.891

## АЛКОГОЛИЗАЦИЯ ГАССЕРОВА УЗЛА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КОРЕШКА ИЗ ВИСОЧНОГО ДОСТУПА ПРИ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Х. М. Шульман

*Кафедра нейрохирургии (зав.— проф. Х. М. Шульман) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, городская клиническая больница № 15 (главврач — Р. И. Тушев)*

Невралгия тройничного нерва — одна из наиболее жестоких и распространенных форм болевого синдрома лица. Этиология ее многообразна. Большинство исследователей характеризуют тригеминальную невралгию как сложный процесс, при котором очаг раздражения в афферентной части нерва вызывает изменения в стволовоподкорковых структурах в виде фокусов патологической активности, проявляющихся пароксизмами [1, 2].

Терапия заболевания является трудной задачей. Комплексное консервативное лечение, включающее антиконвульсантные препараты, оказывается эффективным лишь в 30—60% случаев [2, 5, 7]. Хирургическое лечение тригеминальной невралгии также далеко не всегда обеспечивает стойкий анталгический эффект. Эволюция способов лечения тригеминальной невралгии подробно освещена в известных работах [2, 4]. В последние годы получили распространение наименее травматичные, пункционные способы деструкции гассерова узла и чувствительного корешка тройничного нерва [8—10]. Однако и после упомянутых вмешательств в 8—43% наблюдений отмечаются рецидивы [2, 8], которые обусловлены, по-видимому, погрешно-

стями, заложенными в пункционных методиках. Избежать их невозможно в связи с многообразием топографоанатомических взаимоотношений чувствительного корешка и ганглия тройничного нерва. Этот недостаток корригируется путем оперативного вмешательства под контролем зрения.

Целью исследования являлась разработка способа деструкции гассерова узла и чувствительного корешка из височного доступа, а также оценка его лечебного эффекта при невралгии тройничного нерва.

Методика вмешательства сводится к следующему. Под наркозом с использованием искусственной вентиляции легких выполняется костнопластическая трепанация в височной области. Предпочитаем подковообразный разрез, окаймляющий область прикрепления височной мышцы. Линия разреза кожи над скуловой дугой не должна пересекать проекцию верхней ветви лицевого нерва. Мягкие ткани рассекаются до кости. Из 4 или 5 фрезевых отверстий выпиливается костно-надкостнично-мышечный лоскут и откидывается к ушной раковине в одном блоке с кожно-апоневротическим слоем. Затем дополнительно выполняется резекция нижнего края чешуи височной кости по направлению к основанию средней черепной ямы. Твердая мозговая оболочка вскрывается подковообразным разрезом, основание лоскута обращено кверху. В результате такого доступа можно осмотреть передние отделы пирамиды височной кости, большую часть основания средней черепной ямы, базальную поверхность височной доли мозга.

Перед ревизией указанных образований с целью профилактики травматизации мозга нередко возникает необходимость уменьшить его объем. Для этого кратковременно производим интенсивную гипервентиляцию легких и выводим спинномозговую жидкость посредством поясничного прокола. До мобилизации основания височной доли следует осмотреть место сближения сигмовидного и верхнего каменистого синусов (синусный угол). С большой частотой в этой области обнаруживаются переходящие мозговые вены, повреждение которых может вызвать значительное кровотечение и затруднить дальнейшее выполнение вмешательства. При необходимости указанные сосуды легко коагулируются. Базальная поверхность височной доли мозга прикрывается влажными ватными полосками и отодвигается от основания средней черепной ямы шпателем, который в дальнейшем удерживается помощником или ретрактором. Далее осматривается твердая мозговая оболочка, прикрывающая переднюю поверхность пирамиды височной кости. В области медиального отрезка последней видно поле ветвления узла тройничного нерва. Кзади от него, близко к гребню пирамиды, расположена мекелева полость, границы которой легко лоцируются с помощью пуговчатого зонда.

Следующий этап вмешательства — выполнение алкоголизации гассерова узла и чувствительного корешка тройничного нерва. В зависимости от необходимости преимущественного выключения какой-либо из ветвей V нерва определяется место прокола крыши мекелевой полости. Так, для более глубокой денервации зоны, имеющей отношение к III ветви нерва, крыша мекелевой полости перфорируется иглой у наружной ее границы. При необходимости денервировать территорию, относящуюся к I ветви, вкол иглы смещается к медиальной границе полости. Контролем пункции мекелевой полости, кроме ощущения проваливания, является получение ликвора. Игла в области вкола обкладывается по периметру отжатой влажной узкой марлевой турундой или ватной полоской. В мекелеву полость вводится 0,3—0,5 мл 1% раствора новокаина, спустя 2 мин — 0,3 мл 80° спирта. Операционное поле обильно промывается физиологическим раствором. Из раны выводятся игла, турунда и ватные полоски, прикрывающие базальную поверхность височной доли мозга. Тщательно контролируется гемостаз. Рана в обратном порядке послойно зашивается наглухо.

Для наибольшей достоверности оценки терапевтического эффекта способа проанализированы отдаленные результаты оперативных вмешательств, выполненных по изложенной выше методике с 1966 по 1970 г. При подборе больных для хирургического лечения исходили из принципа нарастающего радикализма, который предполагает комплексное использование арсенала лечебных мероприятий в направлении увеличения их сложности при отсутствии терапевтического эффекта. В течение указанного периода было прооперировано 36 больных (15 женщин и 21 мужчина в возрасте от 28 до 72 лет) с невралгией тройничного нерва, которым не удавалось облегчить страдания систематически проводимой консервативной терапией, многократными алкоголизациями ветвей V нерва, а также термодеструкцией гассерова узла и чувствительного корешка нерва (у 21). Все больные были нетрудоспособными. Продолжительность заболевания колебалась от 5 до 32 лет (5 лет — у 2 больных, до 10 — у 24, свыше 20 — у 10). Правый тройничный нерв был пора-

жен у 29 больных, слева болевые пароксизмы локализовались у 7. Изолированного поражения I ветви V нерва не было, II ветви констатировано у 5 пациентов, III — у 2. Сочетанное вовлечение в процесс I—II, II—III ветвей, I—II—III ветвей тройничного нерва было отмечено соответственно у 2, 23 и 4 больных.

Обследование больных в предоперационном периоде включало изучение соматического и неврологического статусов, рентгенографию черепа (мозгового и лицевого скелетов), визуализацию подболобочных пространств и системы желудочков головного мозга (пневмоцистерно- и пневмоэнцефалографию).

Среди неблагоприятных факторов, непосредственно предшествующих заболеванию, отмечались переохлаждение лица (8), общее переохлаждение (5), заболевание зубов (5), гайморит (3). Косвенным свидетельством этиологической значимости воспалительного процесса являлся арахноидит, обнаруженный у 17 из 26 больных при проведении пневмографии. Часть пациентов (15) начало заболевания не связывала с какими-либо причинами. Сопутствующими процессами были атеросклероз сосудов головного мозга (21) и гипертоническая болезнь (8). Результаты рентгенографического обследования в предоперационном периоде позволили исключить острые воспалительные заболевания придаточных пазух носа, хронические продуктивные процессы в костях лицевого скелета. У значительной части больных (27) обнаружено утолщение и уплотнение кости в зоне выходных отверстий каналов II и III ветвей V нерва на стороне поражения. Локализация указанных изменений коррелировала с местом и числом (по 12 и более в течение 3—5 лет) выполненных алкоголизаций периферических ветвей тройничного нерва. В то же время сужение костных каналов и реактивные изменения их стенок этиологически значимы в возникновении заболевания [2, 3, 6].

Клиническая картина невралгии тройничного нерва у больных соответствовала известным классическим представлениям о заболевании. Она включала болевые пароксизмы, боль невритического характера, выраженные нарушения болевой, температурной и тактильной чувствительности в границах иннервации пораженных ветвей V нерва, вегетососудистый синдром. Таким образом, всех больных оперировали в невритической стадии заболевания.

Приступы невралгии прекратились тотчас после операции у абсолютного большинства больных (32), у 4 пациентов редкие пароксизмы более продолжались в течение еще 3—5 дней. На протяжении нескольких суток пациенты жаловались на головную боль, тошноту, общую слабость, затруднение при раскрытии рта. После алкоголизации гассерова узла и чувствительного корешка V нерва у пациентов на соответствующей половине лица развивались или углублялись расстройства болевой и температурной чувствительности до уровня анестезии; выпадение тактильной чувствительности отмечалось преимущественно в границах иннервации II и III ветвей. Ко времени выписки из стационара у 27 из 36 оперированных глубина нарушений тактильной чувствительности уменьшалась, появлялся роговичный рефлекс, прекращалось слезотечение. Заметно уменьшалась выраженность вегетативных расстройств, исчезали гиперемия кожных покровов и гиперсаливация. В числе послеоперационных осложнений могут быть названы лишь гипостатическая пневмония (2), тромбофлебит нижних конечностей (3), которые были устранены соответствующей терапией. Через 16—27 сут после оперативного вмешательства все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Катамнез известен у 27 пациентов (12 женщин, 15 мужчин), из них 21 пациент был обследован в условиях поликлиники; сведения об остальных 6 больных получены от родственников. Продолжительность отдаленных наблюдений составляет 4—18 лет (до 10 лет — у 6 пациентов, до 15 — у 12, до 18 — у 9).

Рецидивов приступов невралгии после операции не было. Лишь один обследованный спустя 14 лет обращался за медицинской помощью в связи с появлением более невритического характера в зоне иннервации алкоголизированного гассерова узла. Болевой синдром у него легко купировался консервативной терапией. Нарушения болевой чувствительности до глубины анестезии выявлены у 19 из 21 обследованного преимущественно в зонах иннервации II и III ветвей V нерва в областях бывших курковых полей; здесь же по-прежнему отмечались выпадения температурной чувствительности. Тактильная чувствительность и роговичные рефлексы сохранялись у всех обследованных. Неловкость при открывании рта, возникшая в связи с операцией, исчезала в течение 1—1,5 мес. Заметных асимметрий в сокращении жевательной мускулатуры в дальнейшем не определялось, за исключением 3 обследованных с атрофией жевательных мышц, имевшей место в предоперационном периоде.

Лица, не достигшие пенсионного возраста ко времени выполнения хирургиче-

ского вмешательства, через 2—3 мес после него возвратились к трудовой деятельности по специальности.

## ВЫВОДЫ

1. Методика алгоголизации гассерова узла и чувствительного корешка V нерва из височного доступа отличается высокой эффективностью и радикализмом.
2. Достигнутые результаты обусловлены, по-видимому, более полной блокадой периферической афферентации, вызванной деструкцией клеток ганглия тройничного нерва.
3. Алгоголизация гассерова узла и чувствительного корешка V нерва, выполняемая из височного доступа, может быть рекомендована для лечения невралгии тройничного нерва, не поддающейся методам консервативной терапии, включая способы пункционной деструкции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов Н. К., Ерохина Л. Г. Журн. невропатол. и психиатр., 1969, 4, 487.—2. Карлов В. А., Савицкая О. Н., Вишнякова М. А. Невралгия тройничного нерва. М., Медицина, 1980.—3. Красняк О. В. В кн.: Комплексное лечение неврогенных болевых синдромов. Л., 1984.—4. Курбангалеев С. М. Радикальное хирургическое лечение невралгии тройничного нерва. Л., Медгиз, 1961.—5. Машенцев Н. Н., Журавлев В. П., Крупин Е. Н., Новиков Л. Я. В кн.: Комплексное лечение неврогенных болевых синдромов. Л., 1984.—6. Панченко Д. И. Заболевания нервных стволов. Киев, Здоров'я, 1966.—7. Савицкая О. Н. Сов. мед., 1974, 9, 21.—8. Япрынецев С. Ф. В кн.: Вопросы клинико-экспериментальной психиатрии и невропатологии Барнаул, 1974.—9. Jaeger R. J. Oral. Surg., 1958, 16, 3.—10. Keet P. C. S. Afr. med. J., 1982, 61, 4.

Поступила 26.11.85.

УДК 618.5—085

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОБЗИДАНОМ

*Р. А. Осипов, Ф. А. Мифтахова, З. Т. Салаватуллина, Е. Р. Осипова,  
В. В. Трифонов*

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав.—проф. Н. Л. Капелюшник) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина и кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав.—проф. Б. Г. Садыков) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Одной из самых актуальных проблем современного акушерства является слабость сократительной деятельности матки. Ее частота колеблется от 1,6 до 22,2%, составляя в среднем 10% [4]. При этой патологии значительно увеличивается количество оперативных вмешательств, резко повышается опасность возникновения гипоксии плода, гнойно-септических заболеваний у матери и новорожденного. Возрастает перинатальная смертность [7].

Среди многих механизмов регуляции слабости сократительной деятельности матки адренергическим механизмам принадлежит существенная роль. С учетом большой клинической значимости управления адренергической системой матки исследования двух последних десятилетий были направлены на создание препаратов, действующих избирательно на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Один из них — обзидан (анаприлин) — при блокировании  $\beta$ -адренорецепторов косвенным путем уменьшает слабость сократительной деятельности матки [1а, б, 2]. Наряду с усилением сократительной деятельности матки,  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают положительное влияние на нормализацию АД при позднем токсикозе беременных. Однако ряд авторов [6, 7], ссылаясь на большое число противопоказаний, не рекомендуют их для широкой клинической практики. М. Д. Машковский [5] указывает, что основными противопоказаниями для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов является синусная брадикардия, право- и левожелудочковая недостаточность, бронхиальная астма, бронхоспазм, сахарный диабет с кетоацидозом и нарушение периферического кровотока. При большинстве этих заболеваний противопоказана и беременность.

Мы приводим материалы клинических наблюдений за 111 женщинами, которые были лечены обзиданом.



Обзидан выпускается в виде 0,1% раствора по 5 мл или таблеток по 40 мг. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь и относительно быстро выводится из организма. Пик концентрации в плазме наблюдается через 60—90 мин после его приема. При применении обзидана возможны побочные явления в виде тошноты, рвоты, диареи, брадикардии, общей слабости, головокружения.

Обзидан в больших дозах несколько снижает АД, замедляет частоту пульса матери, а также, проникая через плацентарный барьер, и частоту сердцебиения плода. Поэтому параллельно с оценкой сократительной деятельности матки необходим контроль за указанными параметрами. Случаев передозировки препарата мы не наблюдали, но при ее возникновении следует назначать  $\beta$ -адреномиметики (партусистен, алулент или бриканил).

Оценку слабости сократительной деятельности матки производили по баллам [3]. Выраженность данной патологии в 2 балла и менее соответствовала гиподинамии матки и проявлялась первичной или вторичной слабостью родовой деятельности, в пределах 3—8 баллов была характерна для нормодинамии матки, 9—10 — для гипердинамии. Отсутствие нарастания суммы баллов в динамике родов или уменьшение этой величины расценивали как тенденцию к слабости сократительной деятельности матки. В затруднительных случаях слабость сократительной деятельности матки и частоту сердцебиений плода регистрировали с помощью биомонитора ВМТ 9141 (ГДР).

Для исключения диспропорции между размерами таза матери и подлежащей частью плода производили их замеры с помощью антропометрических методов, а при необходимости акушерским эхоскопом.

Амниоскопию делали по показаниям (переношенная и пролонгированная беременность, подозрение на высокий разрыв плодного пузыря или наличие плоского плодного пузыря и т. п.).

Для профилактики и лечения слабости сократительной деятельности матки обзидан был применен у 111 женщин. В возрасте до 20 лет было 3 первородящих, повторнородящих не было, 20—25 лет — соответственно 44 и 9, 26—30 — 16 и 15, 31—35 — 3 и 11, старше 35 лет — по 5 женщин. Всего первородящих — 71 роженица, повторнородящих — 40.

Срочные роды наблюдали у 87 женщин, преждевременные — у 3. Родовызывание в связи с перенашиванием беременности произведено 21 роженице.

В группу высокой степени риска по развитию слабости сократительной деятельности матки вошли 65 женщин, из них возрастных первородящих — 8; с ожирением I—II ст. — 12; с поздним токсикозом беременных — 17; анемией беременных — 9; с наличием крупного плода — 7; с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом — 12. Тенденция к первичной слабости сократительной деятельности матки (отсутствие нарастания суммы баллов в динамике родов) в первые 6 ч отмечена у 25 рожениц.

До начала родостимуляции плодный пузырь был целым у 21 беременной, околоплодные воды отсутствовали — у 69; амниотомия выполнена 21 женщине. Головное предлежание было диагностировано у 106 рожениц, тазовое — у 5. С целью вызывания родов обзидан назначали 21 беременной, для профилактики слабости сократительной деятельности матки — 65 роженицам с высокой степенью риска ее развития, для родостимуляции при своевременно диагностированной слабости (не позднее 6 ч от ее начала) — 12 роженицам.

Обзидан давали внутрь по 10 мг с интервалом 30—45 мин до получения хорошей сократительной деятельности матки, затем препарат отменяли или назначали с большим интервалом. Общая доза не превышала 40—60 мг. Приему обзидана предшествовало создание (до «созревания» шейки матки) эстрогено-витамино-глюкозо-кальциевого фона (микрофоллин по 0,05 г 2 раза в день внутрь; 6 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутривенно с 20 мл 40% раствора глюкозы; 1 мл 6% раствора витамина В<sub>1</sub> внутримышечно; 10 мл 10% раствора хлористого кальция или 10% раствора глюконата кальция внутривенно).

При плановом вызывании родов в 6 ч утра вскрывали околоплодный пузырь. Через 60 мин после амниотомии давали внутрь 60 мл касторового масла, а еще через 1 ч делали очистительную клизму. Если через 2 ч после амниотомии (то есть в 8 ч утра) не развивалась регулярная родовая деятельность, начинали стимуляцию обзиданом по описанной выше методике.

Отсутствие эффекта от обзидана или наступление вторичной слабости сократительной деятельности матки служило показанием для родостимуляции путем внутривенного капельного введения окситоцина общепринятым методом.

Для профилактики и лечения слабости сократительной деятельности матки

**Продолжительность первого периода родов у перво- и повторнородящих женщин, леченных обзиданом**

Продолжительность периода родов, ч	Первородящие	Повторнородящие
4—6	2	9
6—12	36	16
12—18	15	2
20	1	—
Всего . . . . .	54	27

женщине с преэклампсией наложены акушерские щипцы. Дети родились с оценкой по шкале Апгар в 6 и 7 баллов.

2 беременные родоразрешены путем абдоминального кесарева сечения. Показанием для операции явились возраст старше 35 лет и недостаточный эффект обзидана. Новорожденные получили оценку по шкале Апгар в 8 баллов. Матери и дети выписаны здоровыми.

Большой практический интерес для акушеров представляет вопрос о продолжительности родов, особенно 1-го периода. От его ведения зависит величина кровопотери, частота гнойно-септических заболеваний матери и плода, детского и материнского травматизма (табл.).

Как видно, у большинства первородящих продолжительность 1-го периода составляла 6—18 ч, у повторнородящих — 6—12 ч. Продолжительность 2-го периода до 30 мин была у 38 первородящих и у 23 повторнородящих, до 45 мин — соответственно у 16 и 4 рожениц.

Длительность последового периода у 81 роженицы равнялась 7—10 мин. Слушав патологической отслойки плаценты не было. 2 женщинам в связи с дефектом плаценты и начавшимся маточным кровотечением сделана ревизия стенок полости матки; вместе со сгустками крови удалены оставшиеся части последа.

У большинства женщин первая порция крови не превышала 100—200 мл (в среднем 135 мл), вторая — от 50 до 100 мл (в среднем 65 мл). Общая кровопотеря в среднем составила 200 мл. Кровопотеря меньше допустимой была у 17, допустимой — у 59; у 5 родильниц она превышала допустимую, но не более 0,7% от массы тела женщины.

Наблюдения показали, что обзидан является довольно эффективным средством, предупреждающим патологическую отслойку плаценты и гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде.

Учитывая, что обзидан проникает через плацентарный барьер, наряду с оценкой сократительной деятельности матки осуществляли постоянный контроль за частотой сердцебиения плода. Было выяснено, что в дозе 40—60 мг препарат не вызывал достоверных изменений частоты сердцебиения плода. Г. И. Герасимович и И. В. Дуда [1а, б], применив значительно большие дозы (120—150 мг), также не отмечали отрицательного влияния обзидана на плод и новорожденного.

У 111 женщин родились 111 детей. Оценка по шкале Апгар от 2 до 6 баллов дана 4 новорожденным, 7—10 баллов — 107. Через 5 мин все они имели оценку 7—10 баллов. Интранатальной и постнатальной смертности не было. Масса тела до 2000 г была у 2 новорожденных, от 2500 до 4000 г — у 102 и свыше 4000 г — у 7. Все дети выписаны здоровыми.

Применявшиеся дозы обзидана не оказывали значительного влияния на АД и частоту пульса здоровых рожениц. У женщин с поздним токсикозом беременных и гипертензией в родах отмечалось достоверное снижение систолического и в меньшей мере диастолического давления, а также одновременно некоторое урежение пульса. Наблюдения показали, что обзидан более эффективен при излившихся околоплодных водах и «зрелой» шейке матки.

**ВЫВОДЫ**

1. Обзидан является эффективным средством как профилактики, так и лечения слабости родовой деятельности.

обзидан назначали по указанной методике сразу же после создания эстрогено-витамино-глюкозо-кальциевого фона. Амниотомию производили по показаниям.

Родостимуляция только обзиданом была проведена у 81 роженицы, в сочетании с дробным последовательным назначением хинина и окситоцина по схеме Курдиновского—Штейна — у 19, роды которых протекали без осложнений. Только 7 женщинам для завершения родов потребовалось дополнительное капельное внутривенное введение окситоцина (5—10 ЕД в зависимости от массы тела). Одной из них с ожирением II ст. центральной генеза была произведена вакуум-экстракция плода, другой женщины акушерские щипцы. Дети родились с оценкой

2. Обзидан способствует нормальному течению послеродового и раннего послеродового периода, что проявляется своевременным отделением последа и отсутствием патологического кровотечения.

3. Гипотензивный эффект обзидана у беременных с нормальным АД мало выражен. При гипертензии же, связанной с поздним токсикозом беременных, он проявляется отчетливо, что позволяет рекомендовать препарат в комплексном лечении токсикоза.

4. С учетом избирательности действия обзидана его можно комбинировать с другими родостимулирующими средствами.

5. В дозе 40—60 мг обзидан не оказывает вредного влияния на плод.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимович Г. И., Дуда И. В. а) Акуш. и гин., 1984, 5, 39; б) Там же, 1984, 12, 27.—2. Дуда И. В., Герасимович Г. И., Балаклеевский А. И. Там же, 1981, 10, 32.—3. Караш Ю. М. Диагностика сократительной деятельности матки в родах. М., Медицина, 1982.—4. Колганова Р. И., Михайленко Е. Т., В кн.: Родовая деятельность и ее регуляция. М., 1973.—5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1984.—6. Старостина Т. А., Ельцова-Стрелкова В. М., Голощапова Н. В. Акуш. и гин., 1983, 3, 73.—7. Старостина Т. А., Размахнина Н. И. Там же, 1985, 4, 73.

Поступила 10.04.86.

УДК 618.12—002.1—085.33—031.84

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ САЛЬПИНГООФОРИТОВ ВНУТРИКОСТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

*Е. В. Уткин*

*Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав.—проф. В. А. Кулаевский) Башкирского медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ*

Воспалительные заболевания внутренних половых органов по-прежнему являются одной из наиболее важных проблем гинекологии. Из них наиболее трудным для лечения процессом является пельвиоперитонит, который может служить причиной развития в дальнейшем таких осложнений, как гнойное расплавление придатков матки и разлитой перитонит. Особенно тяжелое течение пельвиоперитонита с образованием обширных спаечных изменений характерно для гнойного поражения придатков матки [1]. Опасность развития таких грозных осложнений, как разлитой перитонит, диктует необходимость быстрее купирования воспаления при помощи создания повышенных концентраций антибиотиков.

Эффективным методом достижения этой цели является внутрикостное введение антибиотиков в крыло подвздошной кости, применяемое наряду с внутримышечным и внутривенным введениями. Из внутрикостного депо введенный раствор перемещается в кровеносные сосуды париетальной брюшины и забрюшинных образований, а также в лимфатические сосуды и парааортальные лимфатические узлы [3]. Известно, что концентрация антибиотиков в лимфатической системе сохраняется длительно и на более высоком уровне по сравнению с концентрацией их в кровеносном русле, что обеспечивает пролонгированный эффект. Кроме того, при введении раствора с новокаином в губчатое вещество тазовой кости наряду с их общим эффектом имеет место ударное воздействие высоких доз антибиотика непосредственно на очаг воспаления, поскольку внутрикостные сосуды тесно связаны с внутритазовыми органами и околоорганами венами малого таза [2].

Комплексное противовоспалительное лечение с применением внутрикостного введения антибиотиков было проведено 20 больным в возрасте до 30 лет с острым воспалительными заболеваниями придатков матки. При поступлении у 9 женщин был диагностирован острый пельвиоперитонит, у 6 — острый метроэндометрит и двусторонний сальпингоофорит, у 2 — острый гнойный сальпингоофорит, у 2 — заднебоковой параметрит и у одной — разлитой перитонит. В первый день от начала заболевания поступили три женщины, в первые 5 дней — остальные 17.

При госпитализации все больные жаловались на резкие боли в животе, причем у 3 отмечалась разлитая боль по всему животу, у 4 она иррадиировала в зад-

ний проход и у 5 локализовалась в правой подвздошной области. Кроме того, 5 женщин жаловались на тошноту и рвоту, 3 — на рези при мочеиспускании и 4 — на кровавистые выделения из половых путей. Состояние при поступлении было расценено как тяжелое у одной больной, средней тяжести — у 19. Температура выше 38 была у 6 больных, выше 37,5° — у 9, субфебрильная — у 5.

При объективном обследовании у 17 женщин пальпация живота была болезненной, из них у 10 боль локализовалась в нижних его отделах, у 2 — в правой подвздошной области и у 5 — по всей поверхности живота. У 10 больных констатировано напряжение мышц передней брюшной стенки, у 11 — положительные перитонеальные симптомы.

При двуручном гинекологическом исследовании у 9 женщин определялись инфильтрированные резко болезненные придатки без четких контуров, у 3 — болезненность и выпячивание заднего свода; у 8 пальпировать матку и придатки во время первого осмотра не удалось из-за напряжения передней брюшной стенки и резкой болезненности.

Общий анализ крови показал умеренный лейкоцитоз, нарастание числа палочкоядерных нейтрофилов и уменьшение числа лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов у 14 женщин; СОЭ выше 15 мм/ч было у 13. У 18 обследованных в сыворотке крови констатировано уменьшение уровня альбуминов и увеличение содержания глобулинов за счет  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -фракций. У 10 женщин реакция на С-РБ была положительной. При бактериологическом исследовании у 11 больных была высеяна стафилококковая флора, у 9 — ассоциация 2—3 возбудителей. Средние геометрические титры аутоорганых антител к слизистой маточных труб достигали 1:28,8 и к ткани яичника — 1:38,4. Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов оказалась повышенной в 1,6—2 раза по сравнению с нормой.

С учетом особенностей клинического течения заболевания проводили комплексную противовоспалительную терапию, в которую были включены внутрикостные инфузии антибиотиков. Причем 6 больных были оперированы по экстренным показаниям в первые 24 ч от момента поступления в стационар, остальные 14 лечились консервативно.

Внутрикостное вливание растворов антибиотиков производили 6 оперированным ежедневно во внутреннюю губу гребня крыла подвздошной кости со стороны преимущественной локализации процесса (курс — 3—5 инъекций) [4]. Для введения использовали ампициллин, оксациллин, ампиокс, пенициллин. Их разовая доза равнялась суточной. Антибактериальную терапию сочетали с назначением витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С и Р, противогрибковых и антигистаминных препаратов. Помимо этого, все больные получали инфузионно-трансфузионную терапию (изотонический раствор хлорида натрия, гемодез, реополиглюкин, раствор глюкозы) и после стихания острых явлений воспаления — физиотерапевтическое лечение.

Такая комплексная терапия довольно быстро приводила к улучшению общего состояния больных, уменьшению явлений интоксикации. После первого же внутрикостного вливания все женщины отмечали значительное уменьшение или полное исчезновение боли. В течение первых 3 дней лечения боли полностью прекратились у 15 больных, температура нормализовалась у 14. В первые 5 дней показатели общего анализа крови достигли нормы у 14 женщин, в течение 7 дней — у остальных. К 10-му дню лечения нормализовались биохимические, цитохимические и иммунологические показатели.

Полное рассасывание воспалительных образований при проведении бимануального исследования отмечено к 11—15-му дням лечения. У всех больных наступило клиническое выздоровление. Средняя продолжительность лечения составила 17,1 дня.

Для сравнения 20 женщинам с аналогичными диагнозами противовоспалительное лечение проводили без внутрикостных вливаний антибиотиков. 6 из них также были прооперированы по экстренным показаниям. Болевые ощущения беспокоили этих больных в течение более длительного времени и полностью прекратились лишь к 10—11-му дням лечения. Температура тела снизилась до нормы в первые 5 дней. Показатели крови нормализовались в более поздние сроки — к 18—19-му дням, полное рассасывание воспалительных образований — на 21—22-й дни лечения. Средняя продолжительность лечения больных без проведения им внутрикостных вливаний антибиотиков составила 26,25 дня.

Таким образом, изложенное выше позволяет рекомендовать при тяжелом течении воспалительных заболеваний придатков матки (сальпингоофоритах, пельвиоперитонитах, разлитых перитонитах) метод комплексной противовоспалительной терапии с внутрикостным введением антибиотиков.

1. Краснопольский В. И., Кулаков В. И. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки. М., Медицина, 1984.—2. Липницкая О. Г., Ланцман Ю. В. В кн.: Некоторые вопросы акушерства и гинекологии. Томск, 1971.—3. Торгунаков А. П. и др. В кн.: Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. Иркутск, 1984.—4. Уткин Е. В. В кн.: Тезисы докладов I съезда акушеров-гинекологов Башкирской АССР. Уфа, 1984.

Поступила 24.12.85.

УДК 618.14—007.61—02:616.3

## ДИСРЕГУЛЯТОРНЫЕ ВИСЦЕРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ МАТКИ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Н. И. Петрушкова

Кафедра акушерства и гинекологии (зав.—проф. Л. Ф. Шинкарева), кафедра терапии № 2 (зав.—проф. В. В. Трусов) Устиновского ордена Дружбы народов медицинского института

Изучение нейрогормонально-висцеральных взаимоотношений у больных эндометриозом матки имеет практическое значение в разработке рациональной терапии и профилактики этой сложной и довольно часто встречающейся патологии. В настоящей работе была поставлена задача изучить функциональное состояние пищеварительных желез желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы у 152 больных внутренним эндометриозом матки (1-я группа) и у 50 с рецидивирующей гиперплазией эндометрия (2-я группа). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Для обследования были подобраны такие больные, у которых в анамнезе не было заболеваний системы пищеварения.

Возраст женщин колебался от 22 до 55 лет, у большинства (156) — от 26 до 50. Продолжительность заболевания была различной — от 1 года до 10 лет. У подавляющей части обследованных (129) давность заболевания не превышала 3 лет.

При изучении анамнеза у половины больных были жалобы на тошноту, расстройство стула, метеоризм, периодические боли в эпигастральной области и правом подреберье. Указанные симптомы появились у больных одновременно с клиническими признаками эндометриоза. Каких-либо хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в прошлом не выявлено ни у одной из обследованных.

О функциональном состоянии желудка судили по часовому дебиту свободной соляной кислоты, содержанию пепсина, пепсиногена, уропепсина. Для изучения функционального состояния печени исследовали поглотительно-экскреторную функцию этого органа по пробе с  $^{131}\text{I}$ -бенгал-роз. Внешнесекреторную функцию поджелудочной железы оценивали по концентрации панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом; функцию тонкого кишечника — по всасыванию  $^{131}\text{I}$ -олеиновой кислоты ( $^{131}\text{I}$ -ОК),  $^{131}\text{I}$ -триолетата глицерина ( $^{131}\text{I}$ -ТГ), Д-ксилозы, пробам с йодидом калия и этанолом.

Объем секреции желудка натощак и после стимуляции был одинаково сниженным у больных обеих групп. Более резкие сдвиги в сторону подавления секреторной функции желудка выявлены у них при подсчете часового дебита свободной соляной кислоты (табл. 1).

При одновременном снижении уровня пепсина в желудочном соке у половины женщин 1-й группы и у каждой четвертой больной во 2-й группе имело место повышение содержания пепсиногена в крови (соответственно  $95 \pm 9$  г/л и  $81 \pm 7$  г/л) и уропепсина (соответственно  $4.4 \pm 0.9$  мг/ч и  $3.0 \pm 0.3$  мг/ч). Показатели протеолитической ак-

Таблица 1

### Секреторная и кислотообразующая функции желудка у больных

Группы обследованных	Базальная секреция, мл	Секреция после стимуляции, мл	Часовой дебит НС $\downarrow$ после стимуляции, ммоль/л
1-я . . .	$35,2 \pm 3,5$ $P > 0,05$	$86,3 \pm 3,0$ $P < 0,05$	$49,6 \pm 5,0$ $P < 0,001$
2-я . . .	$20,6 \pm 1,4$ $P < 0,001$	$55,0 \pm 2,6$ $P < 0,001$	$24,5 \pm 3,0$ $P < 0,001$
Контроль	$36,5 \pm 2,9$	$104,4 \pm 6,2$	$120,0 \pm 0,21$

тивности крови и мочи значительно превышали верхние границы нормы ( $50 \pm 6$  г/л и  $2,2 \pm 0,2$  мг/ч), особенно при рецидивирующей гиперплазии эндометрия и в несколько меньшей мере при эндометриозе.

Изменения поглотительно-эксcretорной функции печени у больных эндометриозом матки проявлялись на гаммагепатограммах снижением высоты кривой, увеличением периода максимального накопления, плато и периода полувыведения индикатора. У больных наблюдались нарушения нормального баланса между поглотительной и эксcretорной функциями печени в сторону большого снижения процессов выведения  $^{131}\text{I}$ -бенгал-роз. Наибольшие изменения при оценке функционального состояния печени отмечены у больных с метроррагиями.

Примерно у половины больных внутренним эндометриозом и рецидивирующей гиперплазией эндометрия выявлены расстройства экзокринной функции поджелудочной железы, в частности снижение или повышение концентрации ферментов в спонтанно выделяемом дуоденальном содержимом, общая тенденция к повышению концентрации ферментов в дуоденальном содержимом. Выраженные нарушения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы и динамики выведения ферментов возникали после воздействия физиологического раздражителя (табл. 2).

Таблица 2

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы после стимуляции

Группы обследованных	Динамика выделения ферментов и карбонатной щелочности												
		тип кривой	трипсин			липаза			амилаза			карбонатная щелочность	
			п	$M \pm m$ , %	%	п	$M \pm m$ , %	%	п	$M \pm m$ , %	%	п	$M \pm m$ , %
1-я	нормальный . . . . .	40	$47 \pm 5$	21	$36 \pm 5$	24	$28 \pm 5$	46	$54 \pm 6$				
	патологический	45	$53 \pm 6$	54	$64 \pm 6$	61	$72 \pm 6$	39	$46 \pm 5$				
2-я	нормальный . . . . .	24	$66 \pm 8$	20	$56 \pm 8$	18	$50 \pm 8$	26	$72 \pm 8$				
	патологический	12	$34 \pm 7$	16	$44 \pm 8$	18	$50 \pm 8$	10	$28 \pm 8$				

Патологические изменения проявлялись и в нарушении параллелизма отделения панкреатических ферментов, соотношения динамики выделения ферментов и карбонатной щелочности (диспанкреатизм), причем с большей частотой у больных 1-й группы.

Результаты исследования всасывания этанола показали, что у 26 ( $22,3 \pm 2\%$ ) больных внутренним эндометриозом матки и у 7 ( $20 \pm 7\%$ ) с рецидивирующей гиперплазией эндометрия интестинальная резорбция этанола была замедленной, у остальных больных приближалась к верхней границе нормы. В связи с этим средний показатель резорбции этанола у больных внутренним эндометриозом матки существенно отличался от контроля ( $P < 0,001$ ). У женщин 2-й группы достоверной разницы в показателях не выявлено.

Всасывание йодистого калия в тонком кишечнике оказалось замедленным у 22 ( $19 \pm 2\%$ ) больных внутренним эндометриозом матки и у 2 ( $6 \pm 4\%$ ) с рецидивирующей гиперплазией эндометрия; у остальных приближалось к верхней границе нормы. Поэтому средние показатели интестинальной резорбции йодистого калия у обследованных были ниже контрольных данных ( $P_1 < 0,001$ ;  $P_2 < 0,05$ ).

Тест с  $^{131}\text{I}$ -ТГ был изменен у 18 больных (умеренные нарушения — у 10 женщин, выраженные — у 8). Всасывание  $^{131}\text{I}$ -ОК было замедлено у 13 больных, при этом умеренные нарушения зарегистрированы у 7, выраженные — у 6.

При патологическом выпадении теста с  $^{131}\text{I}$ -ТГ проба с  $^{131}\text{I}$ -ОК оказалась нормальной у 5 больных эндометриозом матки. Нарушение всасывания жиров при нормальной резорбции жирных кислот рассматривается как результат недостаточного гидролиза, обусловленного угнетением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Кроме того, указанная диссоциация проб с мечеными липидами может быть обусловлена недостаточным эмульгированием нейтральных жиров, которое наблюдается при патологии печени и желчевыводящих путей.

У 13 женщин имело место замедление всасывания в кишечнике обоих липидов. Нарушение всасывания как нейтрального жира, так и жирных кислот указывало на поражение непосредственно резорбционной функции кишечника.

Выраженные расстройства резорбции Д-ксилозы отмечены у 6 больных, легкое снижение резорбционных свойств кишечника — также у 6. Кроме того, у 4 пациентов показатели теста с Д-ксилозой находились на нижней границе нормы.

Всасывание  $^{58}\text{Co}$ -витамина В<sub>12</sub> было замедлено у 8 женщин. Средний показа-

тель резорбции витамина В<sub>12</sub> у больных внутренним эндометриозом составлял  $18,2 \pm 1,8\%$  ( $P > 0,05$ ), с нарушением всасывания витамина —  $16,3 \pm 1,6\%$  ( $P < 0,01$ ).

Сочетание нарушений резорбционных процессов в кишечнике и внешнесекреторной функции поджелудочной железы сопровождалось субъективными жалобами больных на расстройство стула, метеоризм и болевые ощущения в области кишечника.

Полученные данные указывают на большую частоту дисфункции главных пищеварительных желез у больных внутренним эндометриозом матки и рецидивирующей гиперплазией эндометрия и подтверждают тесную функциональную связь женских половых органов, эндокринного и пищеварительного аппарата. Изменения в функционировании главных пищеварительных желез при внутреннем эндометриозе и рецидивирующей гиперплазии эндометрия имеют однонаправленный характер, и их следует рассматривать как дисрегуляторные висцеропатии, обусловленные расстройством гормональной регуляции.

Коррекция выявленных нарушений должна предусматриваться в комплексной терапии больных генитальным эндометриозом, особенно в условиях длительного применения синтетических прогестинов. Результаты использования с профилактической и лечебной целью нестероидных анаболических средств (метилурацил, витамин U), а также поливитаминных комплексов при гормонотерапии больных свидетельствуют об их высокой эффективности: в 4 раза снизилась частота побочных явлений со стороны органов пищеварения, прослежена достоверная тенденция к нормализации нарушенных функций органов пищеварения.

Исходя из приведенных результатов мы рекомендуем включение метилурацила, витамина U и поливитаминных препаратов в комплексную терапию синтетическими прогестинами больных эндометриозом и дисгормональными гиперпластическими процессами гениталий.

Поступила 24.12.85.

УДК 618.3—008.6—02:618.33—007.17

## ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ ПЛОДА ПРИ ПОЗДНЕМ ТОКСИКОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Л. К. Фазлеева

*Кафедра детских болезней педиатрического факультета (зав.— проф. Н. А. Романова)  
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени  
С. В. Курашова*

Целью данной работы являлось изучение некоторых показателей иммунологической реактивности у новорожденных с внутриутробной гипотрофией различного генеза и особенностей их развития в течение первого года жизни. Для этого у 141 новорожденного с внутриутробной гипотрофией (основная группа) и у 28 детей нормотрофиков (контрольная группа) оценивали общее состояние при рождении и особенности течения адаптационного периода. У 54 из них изучали иммуноглобулиновый спектр сыворотки крови, уровень циркулирующих иммунных комплексов и отдельных компонентов кининовой системы.

Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини, содержание общих IgE — радиоиммунным методом с помощью наборов фирмы «Фармация» (Швеция), активность калликреина и калликреиногена — по Т. С. Пасхиной и А. В. Кринской [3], уровень циркулирующих иммунных комплексов — по В. Гашковой и др. [8] и Б. А. Молотилу и соавт. [2].

К развитию дистрофических изменений у плода могут привести разнообразные этиологические факторы. По нашим данным, причиной развития внутриутробной гипотрофии у 83 (58,9%) детей были осложнения беременности у матери в виде позднего токсикоза, у 12 (8,5%) — острые инфекционные заболевания матери во время беременности, у 24 (17,0%) матери страдали хроническими инфекционно-аллергическими и гнойно-воспалительными заболеваниями, 12 (8,5%) детей были рождены от молодых (моложе 18 лет) и пожилых (старше 35 лет) матерей. У остальных новорожденных предполагаемый этиологический фактор в развитии пренатальной дистрофии обнаружить не удалось. Профессиональные вредности были выявлены у 30 (21,3%) матерей.

Критериями для диагностики внутриутробной гипотрофии новорожденного служили показатели массы тела и роста, состояние кожных покровов, тургора мягких тканей, подкожного жира, костей черепа и др. [6, 7]. Нами обследованы дети, родившиеся в результате срочных родов с внутриутробной гипотрофией II—III степени. Состояние новорожденных по шкале Апгар в 8—10 баллов было зарегистрировано у 106 (75,2%), 5—7 баллов — у 23 (16,3%), 4 балла и ниже — у 12 (8,5%).

Течение раннего неонатального периода у детей с внутриутробной гипотрофией оценивали по выраженности потери первоначальной массы тела и особенностям ее восстановления, по срокам отпадения пуповинного остатка и заживлению пупочной раны, по выраженности физиологической гипербилирубинемии, токсической эритемы и других пограничных состояний адаптационного периода.

Отклонения в проявлениях пограничных состояний установлены у 9 (32,1%) из 28 детей нормотрофиков 1-й группы, у 37 (63,8%) из 58 новорожденных 2-й группы с внутриутробной гипотрофией, родившихся у матерей с нормально протекавшей беременностью, и у 60 (72,3%) из 83 детей 3-й группы с внутриутробной гипотрофией, матери которых перенесли поздний токсикоз беременных.

У новорожденных 1-й группы уровень IgG в пуповинной крови составлял  $73,7 \pm 4,2$  мкмоль/л, IgM —  $0,12 \pm 0,02$  мкмоль/л, IgA не были обнаружены. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке пуповинной крови равнялось  $61,7 \pm 11,2$  мг/л. У 30,0% обследованных выявлялась низкая активность калликрейна —  $8,8 \pm 1,8$  Е/л. Активность калликрейногена составляла  $270,5 \pm 28,6$  Е/л.

Наблюдались достоверные изменения иммуноглобулинового спектра сыворотки крови у новорожденных 2 и 3-й групп по сравнению с данными контрольной группы; снижение IgG соответственно до  $56,7 \pm 2,6$  мкмоль/л ( $P < 0,001$ ) и до  $60,9 \pm 3,3$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ); повышение содержания IgM до  $0,6 \pm 0,1$  мкмоль/л ( $P < 0,001$ ) и до  $0,5 \pm 0,1$  мкмоль/л ( $P < 0,001$ ). У новорожденных 3-й группы, в отличие от детей 1 и 2-й групп, определялись сывороточные IgA ( $2,4 \pm 0,3$  мкмоль/л).

**Заболеемость детей годовалого возраста, (родившихся в состоянии внутриутробной гипотрофии (%))**

Нозологические формы	Дети от матерей с поздним токсикозом	Дети от матерей с неосложненной беременностью
Сепсис . . . . .	31,3	27,8
Гнойничковые заболевания . . . . .	125,0	194,4
Пневмония, бронхит . . . . .	281,2	83,3
ОРВИ . . . . .	1187,5	1277,8
Отиты . . . . .	121,2	472,2
Ринофарингит . . . . .	187,5	416,7
Детские инфекционные болезни . . . . .	62,5	83,3
Кишечные заболевания . . . . .	156,2	55,5
Врожденные уродства . . . . .	218,7	55,5
Рахит . . . . .	156,2	27,8
Железодефицитная анемия . . . . .	156,2	83,3
Энцефалопатия (постгипоксическая и травматическая) . . . . .	281,2	—
Аллергический диатез . . . . .	218,7	138,9
Транзиторные аллергические реакции . . . . .	250,0	—
Тимогалия . . . . .	156,2	—
Состояние гипотрофии к 1 году . . . . .	310,0	235,3
Прочие . . . . .	31,3	111,1
Общая заболеваемость . . . . .	3930,8	3262,9
Болевшие 4 раза и чаще . . . . .	48,5	39,0
Индекс здоровья . . . . .	15,1	14,0

Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке пуповинной крови новорожденных 2 и 3-й групп по сравнению с их уровнем у нормотрофиков было достоверно выше: у детей с внутриутробной гипотрофией при нормально протекавшей беременности матери (2-я группа) —  $110,2 \pm 10,8$  мг/л ( $P < 0,001$ ), при позднем токсикозе матери (3-я группа) —  $138,5 \pm 16,1$  мг/л ( $P < 0,001$ ).

Частота выявления калликрейна в сыворотке пуповинной крови у новорожденных 2-й группы составила 45,5%, его активность в среднем —  $17,4 \pm 2,1$  Е/л, то есть была в 1,9 раза выше, чем у нормотрофиков ( $P < 0,001$ ). Активный калликреин выявлялся при рождении у половины детей 3-й группы ( $29,9 \pm 4,3$  Е/л), что выше в 3,3 раза, чем у нормотрофиков и в 1,7 раза, чем у детей 2-й группы. Активность калликрейногена у детей 2-й группы ( $296,3 \pm 49,3$  Е/л) и 3-й группы ( $319,5 \pm 19,8$  Е/л) достоверно не отличалась от таковой у новорожденных 1-й группы ( $P > 0,05$ ).

Катамнестическое наблюдение за детьми в течение первого года жизни провели у 69 детей с внутриутробной гипотрофией, 36 из них родились у матерей с поздним токсикозом беременных, 33 — у матерей с физиоло-



гически протекавшей беременностью; у 17 из них в годовалом возрасте определяли содержание сывороточных иммуноглобулинов.

При анализе заболеваемости детей первого года жизни была выявлена зависимость показателей от причин развития дистрофии плода (табл.): при позднем токсикозе матери уровень заболеваемости и процент часто болеющих детей были в 1,2 и 1,3 раза выше, чем при неосложненном течении беременности. Высокую заболеваемость детей на первом году жизни мы связываем с частотой тимомегалии, аллергических проявлений, врожденных пороков развития, рахита, железодефицитной анемии. Число детей, не болеющих в первый год жизни, было одинаковым в обеих группах.

Профилактические прививки не получили 31,0±8,0% детей, родившихся у матерей с нормально протекавшей беременностью, и 54,5±8,3% — у матерей с поздним токсикозом ( $P < 0,05$ ). К 6-месячному возрасту из состояния гипотрофии выведены соответственно 76,0±7,4% и 53,6±8,3% обследованных ( $P < 0,05$ ); к годовалому возрасту гипотрофия сохранялась у 19,0±6,8% и 34,5±7,9% детей ( $P > 0,05$ ). На естественном вскармливании находились 30,0% детей, родившихся у матерей с нормально протекавшей беременностью, и 24,2% — у матерей с поздним токсикозом. Число зубов соответствовало норме у 60,0±8,5% и 36,4±8,0% ( $P < 0,05$ ) детей; овладели навыками самостоятельной ходьбы к году 88,0±5,7% и 60,0±8,2% детей ( $P < 0,01$ ). Приведенные данные свидетельствуют о том, что дети, матери которых перенесли поздний токсикоз беременных, по сравнению с аналогичной группой детей, родившихся у матерей с нормально протекавшей беременностью, отставали в физическом и психомоторном развитии.

В годовалом возрасте у детей с пренатальной дистрофией содержание IgA составило 0,66±0,05 мкмоль/л, IgM—3,8±0,5 мкмоль/л, IgG—61,6±3,6 мкмоль/л, что намного ниже уровня сывороточных иммуноглобулинов у здоровых детей того же возраста [5]. При сохранении состояния гипотрофии к годовалому возрасту содержание IgA и IgM было умеренно сниженным, уровень IgG, наоборот, имел тенденцию к повышению.

У 40,0% детей нормотрофиков содержание общих IgE в годовалом возрасте было высоким — от 11 до 29 кЕ/л (норма — 5 кЕ/л). У 1/3 из них в течение первого года жизни были проявления пищевой аллергии в виде кожных высыпаний, что послужило поводом для отвода профилактических прививок. Следовательно, высокое содержание общих IgE у 75,0% детей сочеталось с клиническими проявлениями аллергически измененной реактивности.

У 5 из 6 детей с нормальным содержанием общих IgE наблюдались транзиторные аллергические реакции (2), аллергический диатез (3), то есть клинические проявления не сопровождался у них повышенным содержанием общих IgE. Это, по-видимому, можно объяснить тем, что у детей раннего возраста нередки псевдоаллергические реакции [1].

Для профилактики осложнений раннего адаптационного периода нами успешно апробирована неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия новорожденных, матери которых перенесли поздний токсикоз беременных. В нее входят в малых дозах дибазол, раствор хлорида кальция, аскорбиновая кислота и димедрол в течение 5 дней.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. В кн.: Экспериментальная и клиническая аллергология. Чебоксары, 1983.—2. Молотиллов Б. А., Маянский А. Д., Поздняк Н. Д. Казанский мед. ж., 1982, 2, 10.—3. Пасхина Т. С., Кринская А. В. В кн. Современные методы в биохимии. М., Медицина, 1977.—4. Сотникова К. А., Деметьева Г. М. и др. Акуш. и гин., 1984, 6, 15.—5. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста. М., Медицина, 1977.—6. Фатеева Е. М. Дистрофия пренатального происхождения в раннем детском возрасте. М., Медицина, 1969.—7. Шабалов Н. П., Мишурина Л. С., Малеева А. Н., Назарова Л. В. Педиатрия, 1983, 6, 56.—8. Гашкова В., Матл И. и др. Чех. мед., 1978, 2, 1.

# ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. Д. Адо, Р. М. Золотарева

*Научно-исследовательская группа по изучению бронхиальной астмы (руководитель — акад. АМН СССР, проф. А. Д. Адо) 2-го Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова*

Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма возникает на основе воспалительных заболеваний: острой и хронической пневмонии, гриппа, бронхита, патологии ЛОР-органов [2]. Бактерии, токсины, продукты распада собственных тканей обуславливают процесс сенсибилизации и в последующем аллергическую реакцию, которая локализуется в тканях бронхиального дерева, вовлекает в процесс в первую очередь периферические структуры вегетативной нервной системы и может вызывать повышенную возбудимость парасимпатического отдела [1а]. Рядом авторов было показано нарушение обмена ацетилхолина в организме больных бронхиальной астмой [3а—в, 5].

Под нашим наблюдением находилось 105 больных (44 женщины и 61 мужчина в возрасте от 20 до 54 лет) и 20 здоровых мужчин 21—22 лет. Продолжительность заболевания — от 1 года до 15 лет. У 19 (18,1%) из 105 больных диагностировали холинергический вариант инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Больные (8 женщин и 11 мужчин) были в возрасте от 25 до 54 лет. Продолжительность заболевания составляла 3—15 лет. Диагноз ставили по результатам аллергологического и клинического обследования (табл.). В соответствии с клинико-патогенетической классификацией [2] легкое течение было у 25 больных с нехолинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы и у 4 больных с холинергическим вариантом; среднетяжелое — соответственно у 41 и 10, тяжелое — у 20 и 5.

Кровь для исследования холинергической активности брали в утренние часы натощак в фазе ремиссии, обострения, во время приступа бронхиальной астмы, а также на фоне лечения холинолитическими препаратами на 10—12-й и 28-30-й дни. Уровень ацетилхолина крови определяли методом газожидкостной хромато-

графии по этанолу, активность истинной и ложной холинэстераз — по конечным продуктам гидролиза мехолина и бутирилхолина на газожидкостном хроматографе.

Активность истинной и ложной холинэстераз у 20 здоровых соответственно равнялась в среднем  $80,7 \pm 1,4$  мг/(ч·л) по мехолину и  $727,0 \pm 8,0$  мг/(ч·л) по бутирилхолину. В цельной крови у здоровых концентрация свободного ацетилхолина составляла в среднем  $113,1 \pm 9,1$  нмоль/л, отношение уровня ацетилхолина к суммарной активности холинэстераз — 0,14. Одновременно у этих больных изучали показатели функционального состояния вегетативной нервной системы по схеме А. М. Вейна и соавт. [4], куда входили орто- и клиностатические пробы, рефлекс Ашнера, проба Боголепова и др.

Исследования состояния холинергической системы крови, проведенные в фазе ремиссии у 25 больных с нехолинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, показали, что уровень ацетилхолина и активность истинной и ложной холинэстераз колебались в пределах нормы. Существенных нарушений со стороны вегетативной нервной системы не выявлено.

В фазе обострения бронхиальной астмы средний уровень ацетилхолина крови у 69 больных составлял  $192,2 \pm 16,2$  нмоль/л, прирост по сравнению с данными

**Распределение больных бронхиальной астмой по клинико-патогенетическим вариантам и этиологическим группам**

Виды микроорганизмов, источников аллергенов	Клинико-патогенетические варианты			
	нехолинергический		холинергический	
	абс.	%	абс.	%
<i>Neisseria perflava</i>	69	100,0	19	100
<i>Staphyl. aur. (alb.)</i>	57	82,6	15	78,9
<i>Klebsiella pneum.</i>	53	76,8	14	73,7
<i>Candida albic. . . . .</i>	23	33,3	6	31,6
<i>Haemoph. infl. . . . .</i>	17	24,6	4	21,0
<i>Streptococcus . . . . .</i>	16	23,2	4	21,0
<i>Proteus vulgaris . . . . .</i>	14	20,3	3	15,8
<i>Pseudodiphtheria . . . . .</i>	9	13,0	2	10,5
<i>Diplococcus crassus . . . . .</i>	8	11,6	2	10,5
<i>Sarcina . . . . .</i>	7	10,1	1	5,3
<i>Micrococ. tetragepus . . . . .</i>	6	8,7	1	5,3
<i>Enterococcus . . . . .</i>	6	8,7	2	10,5
<i>Pneumococcus . . . . .</i>	4	5,8	1	5,3

здоровых — 1,6 раза ( $P < 0,001$ ), активность истинной холинэстеразы —  $65,0 \pm \pm 1,8$  мг/(ч·л) ( $P < 0,001$ ), процент убыли по сравнению с результатами здоровых — 19,5. Активность ложной холинэстеразы также была сниженной ( $P < 0,001$ ). В этой фазе при легком течении отмечалось повышение тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а при тяжелом и среднетяжелом течении — угнетение симпатического и относительное преобладание тонуса парасимпатического отдела.

Более глубокие нарушения обмена ацетилхолина были выявлены у 20 больных при исследовании во время приступа бронхиальной астмы. Средний уровень ацетилхолина равнялся  $234,6 \pm 11,2$  нмоль/л ( $P < 0,001$ ), прирост — 2,1 раза. Отмечено дальнейшее снижение активности истинной холинэстеразы крови —  $61,9 \pm \pm 6,3$  мг/(ч·л) ( $P < 0,01$ ), процент убыли — 23,3. Активность ложной холинэстеразы была также сниженной ( $P < 0,001$ ).

У 17 (16,2%) пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, получавших кортикостероиды, имело место подавление холинергической активности крови как по активности фермента, так и по концентрации медиатора.

У всех 19 больных с холинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы уровень ацетилхолина уже в фазе ремиссии был выше, чем у здоровых и больных с нехолинергическим вариантом болезни. Средний показатель составлял у них  $174,2 \pm 18,8$  нмоль/л, прирост — 1,5 раза по сравнению с данными здоровых и 1,3 раза — у больных с нехолинергическим вариантом ( $P < 0,05$ ). Активность истинной холинэстеразы крови оказалась выше, чем у здоровых и больных с нехолинергическим вариантом течения болезни, средний показатель —  $92,8 \pm 5,6$  мг/(ч·л), процент прироста — 14,9 ( $P < 0,05$ ) и при нехолинергическом варианте болезни — 22,4 ( $P < 0,01$ ); активность ложной холинэстеразы соответствовала контрольным данным ( $P > 0,5$ ). Отношение уровня ацетилхолина к суммарной активности холинэстераз (0,21) указывало на относительное преобладание ацетилхолина (у здоровых — 0,14, у больных с нехолинергическим вариантом — 0,16).

В фазе обострения и во время приступа бронхиальной астмы уровень ацетилхолина в крови превышал показатели у здоровых и больных с нехолинергическим вариантом. Средний уровень в фазе обострения у 19 больных составлял  $242,3 \pm \pm 17,4$  нмоль/л, прирост — 2,1 раза по сравнению с данными здоровых ( $P < 0,001$ ) и 1,2 раза — больных с нехолинергическим вариантом течения ( $P < 0,05$ ). Во время приступа бронхиальной астмы среднее содержание ацетилхолина у 19 больных равнялось  $267,2 \pm 12,3$  нмоль/л, прирост — 2,3 раза по сравнению с уровнем у здоровых ( $P < 0,001$ ) и в 1,3 раза — у больных с нехолинергическим вариантом ( $P < 0,05$ ). Холинэстеразная активность крови соответствовала показателям контрольной группы ( $P > 0,5$ ) и была выше, чем у больных с нехолинергическим вариантом ( $P < 0,001$ ). Средняя активность истинной холинэстеразы в фазе обострения —  $83,7 \pm 3,6$  мг/(ч·л), процент прироста — 28,7; во время приступа —  $78,0 \pm 2,4$  мг/(ч·л), процент прироста — 26,0. Активность ложной холинэстеразы была сниженной ( $P < 0,05$ ).

Изучение функционального состояния вегетативной нервной системы больных с холинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы показало повышение тонуса обоих отделов вегетативной нервной системы с некоторым преобладанием активности парасимпатического отдела в фазе ремиссии. При обострении заболевания отмечалось выраженное преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при легком, среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

В экспериментальных исследованиях [1а, б] было обнаружено торможение аллергической реакции под влиянием атропина. Р. А. Соколинская [7] установила, что под действием центральных холинолитиков (атропина, беллоида), блокирующих также и периферические М-холинреактивные структуры, происходит нормализация содержания ацетилхолина в крови и активности истинной холинэстеразы. Беллоид назначали больным за исключением 17 человек, получавших кортикостероиды по 2 драже внутрь 3 раза в день в течение 30 дней на фоне индивидуализированного комплексного лечения в соответствии со стадией, фазой и тяжестью течения заболевания.

Применение беллоида в течение 10—12 дней у 19 больных с холинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы в период ремиссии привело к снижению уровня ацетилхолина и активности истинной холинэстеразы на 10—15%. Средние величины не отличались от таковых у здоровых ( $P > 0,5$ ). У 25 больных с нехолинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы эти показатели также не расходились с контрольными данными ( $P > 0,5$ ).

На 30-й день лечения у 19 больных с холинергическим вариантом в фазе обострения отмечалось значительное снижение уровня ацетилхолина крови ( $140,2 \pm 16,2$  нмоль/л,  $P > 0,1$ ). Активность истинной и ложной холинэстераз соответствовала данным здоровых ( $P > 0,5$ ). На фоне лечения беллоидом реактивность вегетативной нервной системы у этих больных ослабевала и наступала стабилизация ее функционального состояния. У больных с нехолинергическим вариантом показатели холинергической системы крови и функциональное состояние вегетативной нервной системы улучшались постепенно, к концу лечения, и были более выраженными при легком течении болезни, причем данные статистически недостоверны ( $P > 0,5$ ).

У больных с холинергическим вариантом приступы бронхиальной астмы купировались бронхоспазмолитиками только в сочетании с холинолитическими препаратами, в некоторых случаях только холинолитиками, а у больных с нехолинергическим вариантом — бронхоспазмолитиками без холинолитиков.

Таким образом, холинергический вариант течения инфекционно-аллергической бронхиальной астмы имеет следующие особенности:

1. Холинергический вариант проявляется после 3 лет при общей длительности заболевания нехолинергического варианта от 1 года до 15 лет.

2. У больных с холинергическим вариантом течения наблюдается состояние неустойчивой компенсации [6]: повышение уровня ацетилхолина и активности истинной холинэстеразы уже в фазе ремиссии, при нехолинергическом варианте эти показатели соответствуют данным контрольной группы.

3. Отношение уровня ацетилхолина к суммарной активности холинэстераз у больных с холинергическим вариантом повышено уже во внеприступном периоде (0,21), при нехолинергическом варианте оно мало отличается от таковой у здоровых (0,16).

4. У больных с холинергическим вариантом уровень ацетилхолина крови повышен во все периоды — в фазе ремиссии, обострения и во время приступа бронхиальной астмы. Активность истинной холинэстеразы увеличена в период ремиссии и мало отличается от контрольных показателей в фазе обострения и во время приступа. Активность ложной холинэстеразы соответствует таковой у здоровых в фазе ремиссии и несколько снижена в периоде обострения и приступа, то есть она более мобильна. У больных с нехолинергическим вариантом болезни уровень ацетилхолина в фазе ремиссии аналогичен контрольным данным, повышен в период обострения и приступа бронхиальной астмы, но не у всех больных. Активность истинной и ложной холинэстераз изменяется одноитпно и в основном снижена.

5. При холинергическом варианте заболевания отмечается преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы во все периоды астмы при легком, среднетяжелом и тяжелом течении, при нехолинергическом варианте — в период обострения при среднетяжелом и тяжелом течении.

6. У больных с холинергическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы наблюдается выраженный эффект при применении холинолитического препарата беллоида в фазе ремиссии и обострения при легком, среднетяжелом и тяжелом течении. При нехолинергическом варианте улучшение показателей холинергической системы крови и функционального состояния вегетативной нервной системы более выражено при легком течении болезни.

7. Приступы бронхиальной астмы у больных с холинергическим вариантом течения купируются бронхоспазмолитическими в сочетании с холинолитическими или только холинолитическими препаратами, при нехолинергическом варианте — бронхоспазмолитиками без холинолитиков.

Все изложенное выше позволяет считать рассмотренную патогенетическую разновидность особым холинергическим клинико-патогенетическим вариантом инфекционно-аллергической бронхиальной астмы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. а) Антигены — чрезвычайные раздражители нервной системы. М., Изд-во АМН СССР, 1952; б) Частная аллергология. М., Медицина, 1976.— 2. Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. М., 1969.— 3. Адо А. Д., Давлетшина Р. М., Листвой Н. А. а) Клин. мед., 1978, 4, 47; б) Сов. мед., 1978, 4, 74; в) Казанский мед. ж., 1979, 1, 1.— 4. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова О. А. Вегетативно-сосудистая дистония. М., Медицина, 1981.— 5. Давлетшина Р. М., Листвой Н. А. Казанский мед. ж., 1977, 2, 17.— 6. Кассиль Г. Н., Соколинская Р. А. Физиол. журн., 1971, 2, 248.— 7. Соколинская Р. А. Некоторые вопросы холинергической медиации в норме и патологии. Автореф. канд. дисс., М., 1965.

Поступила 08.01.86.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРОВАНИЕМ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

А. Д. Царегородцев, Н. И. Кузнецова, Л. М. Малышева, В. А. Анохин,  
Д. Ш. Хаертынова

*Кафедра детских инфекций (зав.—проф. А. Д. Царегородцев) Казанского ордена  
Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, инфек-  
ционная клиническая больница № 1 имени проф. А. Ф. Агафонова (главврач —  
З. С. Тавлинова) г. Казани*

Актуальными вопросами детской пульмонологии являются отношение обструктивных проявлений при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) к бронхиальной астме и роль иммунологических механизмов в развитии бронхиальной обструкции при респираторных инфекциях [1, 4, 5].

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка состояния показателей неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста при острых респираторных инфекциях с гладким течением, с первым эпизодом бронхообструктивного синдрома (БОС) и с рецидивированием данного синдрома.

Под наблюдением находилось 89 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями в возрасте от 5 мес до 3 лет. В возрасте от 5 мес до 1 года было 38 детей, от 1 года до 2 лет — 34, от 2 до 3 лет — 17. У 78 детей этиология заболевания определена с помощью иммунофлуоресцентных и серологических исследований (РСК, РТГА), у 11 — по клинико-эпидемиологическим данным. С аденовирусной инфекцией было 27 детей, с гриппом — 16, с респираторно-синцитиальной инфекцией — 28, с парагриппом — 7.

У 59 детей респираторные инфекции протекали с бронхообструктивным синдромом, из них у 22 он рецидивировал (1-я группа), у 37 развивал впервые (2-я группа). У 30 детей течение ОРВИ было гладким без признаков бронхиальной обструкции (3-я контрольная группа).

Рецидивирование бронхообструктивного синдрома во время каждой новой респираторной инфекции наблюдается чаще у детей с аллергически измененной реактивностью. Так, в 1-й группе сопутствующая пищевая или лекарственная аллергия выявлена у 12 из 22 детей, а во 2-й — у 8 из 37 ( $P < 0,01$ ).

В качестве показателей иммунного статуса детей оценивали функциональную активность Т-клеток крови в реакции бласттрансформации лимфоцитов (БТЛ), индуцируемой ФГА [7]. О состоянии гуморального звена иммунитета судили по концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов G, A и M методом радиальной иммунодиффузии [6]. Функциональную активность системы нейтрофильного фагоцитоза оценивали путем постановки теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [2] и определения активности опсоинов сыворотки крови, образующихся по альтернативному пути активации C<sub>3</sub> компонента. Концентрацию C<sub>3</sub> компонента компонента комплемента устанавливали методом радиальной иммунодиффузии [6] с использованием специфической антисыворотки. Исследования проводили в острой фазе болезни (2—4-й дни болезни), в периоде реконвалесценции (через 6—8 дней) и через 1 мес после выписки больного из стационара. Результаты клинических и иммунологических исследований обработаны статистически по Стьюденту и при помощи критерия хи-квадрат [3].

Результаты исследования показателей неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета у больных в острой фазе болезни и в периоде реконвалесценции представлены соответственно в табл. 1 и 2.

В острой фазе ОРВИ у детей (табл. 1) всех 3 групп по сравнению со здоровыми зарегистрировано резкое угнетение функциональной активности ФГА-чувствительных клеток ( $P < 0,001$ ) без существенной разницы между группами больных. В периоде реконвалесценции (табл. 2) активность ФГА-чувствительных лимфоцитов нормализовалась у больных острыми респираторными инфекциями с гладким течением и с первым эпизодом бронхообструктивного синдрома ( $P > 0,05$ ), а у реконвалесценто с рецидивированием синдрома оставалась еще сниженной ( $P < 0,05$ ).

У всех больных острая фаза заболевания сопровождалась повышением концентрации IgM ( $P < 0,05-0,01$ ) без статистически значимой разницы между группами больных. Период выздоровления характеризовался почти одинаковым во всех 3 группах нарастанием концентрации IgG ( $P < 0,05$ ) и IgA ( $P < 0,05-0,02$ ) по сравнению с таковым у здоровых без существенной разницы между группами больных.

Таблица 1

Характеристика показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности в острой фазе острых респираторных вирусных инфекций у детей

Показатели	Группы больных						Здоровые дети (n=11)
	с рецидивированием БОС (n = 22)		с первым эпизодом БОС (n = 37)		с гладким течением (n = 30)		
	M ± m	P	M ± m	P	M ± m	P	
БТЛ с ФГА, %	28,4±3,7	<0,001	33,7±3,0	<0,001	32,5±3,2	<0,001	55,3±3,6
Иммуноглобулины, мкмоль/л							
G	54,8±2,7	>0,1	55,2±2,6	>0,2	56,6±1,8	>0,2	59,4±2,2
A	3,8±0,3	>0,5	3,7±0,2	>0,5	3,7±0,2	>0,5	3,9±0,2
M	1,00±0,07	<0,02	1,03±0,07	<0,02	1,12±0,10	<0,01	0,82±0,04
Спонтанная реакция НСТ-теста, %	8,6±1,4	>0,2	7,3±1,3	>0,5	7,6±2,4	>0,5	5,3±2,3
Стимулированная реакция НСТ-теста, %	12,7±1,3	<0,001	19,4±2,2	<0,01	18,7±2,3	<0,01	28,2±2,0
Индекс опсонизации	0,73±0,034	<0,001	0,82±0,03	<0,02	0,82±0,02	<0,02	1,01±0,06
C <sub>3</sub> компонент комплемента, г/л	0,82±0,03	<0,001	0,92±0,03	<0,001	0,94±0,04	<0,001	1,30±0,07

Активность спонтанной НСТ-редукции была в пределах нормы в течение всего периода наблюдения у больных всех 3 групп. В острой фазе заболевания наблюдалось резкое подавление стимулированной НСТ-редукции ( $P < 0,01-0,001$ ). Параллельно снижалось и содержание опсоинов сыворотки крови ( $P < 0,02-0,001$ ). При этом у больных с рецидивированием бронхообструктивного синдрома активность стимулированной НСТ-редукции и концентрация опсоинов были ниже ( $P < 0,05$  и  $P < 0,02$  соответственно), чем у детей с первым эпизодом данного синдрома. В периоде реконвалесценции активность стимулированной реакции НСТ-теста оставалась еще сниженной у всех больных вне зависимости от наличия синдрома или его рецидивирования ( $P < 0,05-0,02$ ). Опсоническая активность сыворотки крови сохранялась низкой лишь у реконвалесцентов с рецидивированием синдрома ( $P < 0,02$ ), а у детей с гладким течением респираторных инфекций и с первым эпизодом бронхообструктивного синдрома нормализовалась. Как и в острой фазе болезни, активность стимулированной реакции НСТ-теста и уровень опсоинов сыворотки крови у реконвалесцентов с рецидивированием синдрома были достоверно ниже, чем у детей с первым эпизодом синдрома ( $P < 0,05-0,02$ ). Уровень C<sub>3</sub> компонента компле-

Таблица 2

Характеристика показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности в период реконвалесценции острых респираторных вирусных инфекций у детей

Показатели	Группы больных						Здоровые дети (n = 11)
	с рецидивированием БОС (n=21)		с первым эпизодом БОС (n=29)		с гладким течением (n=26)		
	M ± m	P	M ± m	P	M ± m	P	
БТЛ с ФГА, %	43,7±2,4	<0,05	47,4±4,1	>0,05	46,2±3,4	>0,05	55,3±3,6
Иммуноглобулины, мкмоль/л							
G	65,7±2,0	<0,05	65,6±1,4	<0,05	66,6±1,9	<0,05	59,4±2,2
A	4,7±0,3	<0,05	5,1±0,4	<0,02	4,4±0,1	<0,02	3,9±0,2
M	0,99±0,06	<0,05	0,96±0,06	<0,05	0,98±0,07	<0,05	0,82±0,04
Спонтанная реакция НСТ-теста, %	9,4±2,4	>0,2	6,3±2,4	>0,5	8,3±1,2	>0,2	5,3±2,3
Стимулированная реакция НСТ-теста, %	16,5±1,8	<0,001	21,9±2,1	<0,05	23,2±1,2	<0,05	28,2±2,0
Индекс опсонизации	0,82±0,02	<0,02	0,92±0,04	>0,2	0,92±0,02	>0,2	1,01±0,06
C <sub>3</sub> компонент комплемента, г/л	0,95±0,02	<0,001	1,03±0,03	<0,02	1,11±0,06	<0,05	1,30±0,07

та в период реконвалесценции был низким у больных всех 3 групп ( $P < 0,05 - 0,001$ ). У реконвалесцентов с рецидивированием синдрома концентрация  $C_3$  компонента комплемента была ниже, чем у реконвалесцентов с первым эпизодом указанного синдрома ( $P < 0,02$ ).

Следует отметить, что показатели неспецифической резистентности у больных острыми респираторными инфекциями с первым эпизодом синдрома и у больных с гладким течением были примерно одинаковыми ( $P > 0,02 - 0,5$ ) в продолжение всего периода заболевания.

Исследование показателей иммунитета через 1 мес после перенесенной инфекции (табл. 3) показало, что активность стимулированной реакции НСТ-теста, уровень опсоинов и  $C_3$  компонента комплемента были ниже, чем у здоровых ( $P < 0,05 - 0,02$ ), только у детей с рецидивированием синдрома. У детей, перенесших заболевание с гладким течением и с первым эпизодом синдрома, все показатели иммунологической реактивности были в пределах нормы.

Таблица 3

Характеристика показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности у детей через 1 мес после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций

Показатели	Группы больных						Здоровые дети ( $n = 11$ )
	с рецидивированием БОС ( $n = 15$ )		с первым эпизодом БОС ( $n = 18$ )		с гладким течением ( $n = 12$ )		
	$M \pm m$	$P$	$M \pm m$	$P$	$M \pm m$	$P$	
БТЛ с ФГА, %	48,8±3,6	>0,1	50,2±3,1	>0,2	52,3±4,1	>0,5	55,3±3,6
Иммуноглобулины, мкмоль/л							
G	61,2±3,7	>0,2	60,2±2,6	>0,5	61,6±2,7	>0,2	59,4±2,2
A	4,5±0,2	>0,05	4,4±0,5	>0,1	4,0±0,4	>0,2	3,9±0,2
M	0,90±0,05	>0,2	0,91±0,08	>0,2	0,88±0,05	>0,5	0,82±0,04
Спонтанная реакция							
Н-теста, %	8,4±2,4	>0,2	6,5±1,7	>0,5	6,8±1,6	>0,5	5,3±2,3
Стимулированная реакция							
НСТ-теста, %	22,4±1,8	<0,05	25,9±3,4	>0,5	25,3±3,5	>0,2	28,2±2,0
Индекс опсонизации	0,87±0,02	<0,05	0,96±0,02	>0,5	1,00±0,05	>0,5	1,01±0,06
$C_3$ компонент комплемента, г/л	1,07±0,04	<0,05	1,18±0,52	>0,2	1,21±0,08	>0,5	1,30±0,07

Таким образом, выявлены иммунологические различия острых респираторных вирусных инфекций у детей с первым эпизодом бронхообструктивного синдрома и у детей с его рецидивированием. Эти различия характеризуются более выраженной и стойкой депрессией функциональной активности нейтрофилов крови, снижением уровня опсоинов и  $C_3$  компонента комплемента у больных с рецидивированием синдрома. Иммунный статус детей с первым эпизодом бронхообструктивного синдрома не имеет каких-либо отличий от такового у детей с гладким течением респираторных инфекций на всех сроках обследования.

Можно допустить, что низкая функциональная активность нейтрофилов, дефицит опсоинов и  $C_3$  компонента комплемента, выявленные в анамнезе у детей с рецидивированием синдрома, играют немаловажную роль в снижении резистентности организма к новой респираторной инфекции.

#### ВЫВОДЫ

1. У больных острыми респираторными вирусными инфекциями не выявлено зависимости показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности от наличия первого эпизода бронхиальной обструкции.

2. Установлена связь рецидивирования бронхиальной обструкции при острых респираторных вирусных инфекциях с характером иммунологических сдвигов у детей раннего возраста. Наиболее характерными иммунологическими сдвигами являются стойкая депрессия стимулированной НСТ-редукции, низкий уровень опсоинов и  $C_3$  компонента комплемента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ботвиньева В. В. Педиатрия, 1985, 1, 21.— 2. Виксман М. Е., Маянский А. Н. Казанский мед. ж., 1977, 5, 99.— 3. Генес В. С. Таблицы достоверных

различий между группами наблюдений по качественным показателям (пособие по статистической обработке результатов наблюдений и опытов в медицине и биологии). М., Медицина, 1964.— 4. Родов М. Н. В кн.: Материалы VII симпозиума социалистических стран по проблемам пульмонологии. М., 1981.— 5. Таточенко В. К., Рагинский С. В., Споров О. А. Острые заболевания органов дыхания у детей. М., Медицина, 1981.— 6. Mancini G., Carbonare A., Heremans G. *Immunochemistry*, 1965, 2, 235.— 7. Pauly J., Sokal J., Han Tin. *J. Lab. and Clin. med.*, 1973, 82, 3.

Поступила 03.04.85.

УДК 616.61—008.9—053.2—074

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ОБМЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

С. В. Мальцев, В. М. Давыдова, Э. И. Землякова

Кафедра педиатрии № 1 (зав.— проф. С. В. Мальцев) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

В структуре заболеваний почек у детей в настоящее время значительно увеличилось число наследственных и врожденных нефропатий, среди которых третью часть составляют нефропатии, развившиеся на фоне обменных нарушений [3]. Дизметаболические нефропатии относятся к полигенно наследуемым заболеваниям, в их формировании играют роль также воздействия различных факторов внешней среды. В последние годы как самостоятельная нозологическая форма выделена дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, возникающая в ряде случаев при наличии семейной нестабильности цитомембран [2].

Нами обследовано 70 больных нефропатией обменного генеза (51 — с преобладанием оксалурии, 19 — с нарушением обмена мочевой кислоты). Распределение больных по группам проводили по результатам многоэтапного исследования, включающего анализ родословных, неоднократные биохимические исследования, клинкорентгенологические сопоставления. Для характеристики функционального состояния почек определяли клиренс эндогенного креатинина, уровень остаточного азота, мочевины в крови, состояние кислотно-основного баланса. Канальцевую функцию почек оценивали по выведению с мочой кальция, фосфатов, аминокислот, титруемых кислот, пробе Зимницкого. Для выявления обменных нарушений изучали содержание мочевой кислоты в крови и моче, щавелевой и ксантуреновой — в суточной моче.

В результате углубленного обследования у 27% больных была диагностирована дизметаболическая нефропатия и у 73% — вторичный дизметаболический пиелонефрит. У одного ребенка была картина интерстициального абактериального нефрита. Среди больных обменными нефропатиями преобладали девочки (80%).

Нарушение обмена щавелевой кислоты и кальция констатировано в 2,7 раза чаще, чем расстройство обмена мочевой кислоты.

Анализ родословных выявил высокую частоту заболеваний у родственников I и II степени родства детей: заболевания почек в семье были у 61,8% больных с оксалурией и у 78,9% с нарушениями обмена мочевой кислоты. Мочекаменная болезнь встречалась с оди-

Основные клинические признаки и их частота (в %) у детей при дизметаболических нефропатиях

Признаки	Группы детей	
	с оксалурией	с уратной нефропатией
Пол ребенка: девочки . . . . .	67,5	89,5
мальчики . . . . .	23,5	10,5
Наличие заболеваний почек в семье, . . . . .	61,8	78,9
в том числе мочекаменная болезнь . . . . .	31,4	31,6
Наличие изменений в моче в возрасте . . . . .		
до 3 лет . . . . .	37,2	52,6
до 7 лет . . . . .	35,3	15,8
старше 7 лет . . . . .	27,5	26,3
Боли в животе . . . . .	54,9	47,1
Дизурические расстройства . . . . .	35,3	73,7
Пастозность век . . . . .	19,6	10,5
Неврастенический синдром . . . . .	—	31,6
Артериальная гипотония . . . . .	58,8	15,8
Стигмы дизэмбриогенеза (>4) . . . . .	35,3	26,3
Протеинурия . . . . .	62,7	63,2
Лейкоцитурия . . . . .	76,5	78,9
Гематурия . . . . .	80,4	78,9
Оксалатно-кальциевая кристаллурия . . . . .	74,5	42,1
Уратная кристаллурия . . . . .	43,1	68,4
Нижурия . . . . .	72,5	89,5
Высокая относительная плотность мочи . . . . .	66,7	68,4



наковой частотой в семьях детей обеих групп. Почти у половины больных, одинаково часто в обеих группах, в семейном анамнезе наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. В группе больных с нарушением обмена мочевой кислоты чаще были аллергия, сахарный диабет и остеохондроз. Из сопутствующих заболеваний у больных с оксалурией диагностированы заболевания желудочно-кишечного тракта, с уратурией — пищевая и лекарственная аллергия. Заболевания носоглотки были выявлены у 90% больных обеих групп.

Наиболее характерными клиническими симптомами у обследованных были боли в животе, дизурические расстройства, реже — пастозность век и симптомы интоксикации (табл.). Больные с нарушением обмена мочевой кислоты жаловались на упорную головную боль, повышенную утомляемость, плаксивость. Стигмы дизэмбриогенеза (более четырех) выявлены у одной трети больных. Артериальная гипотония констатирована у 58,8% больных с оксалурией.

В осадке мочи почти у 80% пациентов одинаково часто в обеих группах имели место эритроцитурия и у 63% — лейкоцитурия до 1%. Кроме того, у больных с оксалурией в моче преобладали кристаллы оксалата кальция (у 74,5%), в то время как при уратной нефропатии — кристаллы мочевой кислоты (63,4%).

Анализ функционального состояния почек показал сохранность гломерулярной функции почек у всех детей ( клубочковая фильтрация у больных с оксалурией в среднем составляла  $146,9 \pm 6,45$  мл/мин, с уратной нефропатией —  $137,6 \pm 7,0$  мл/мин). Однако у большинства детей отмечались резко выраженная никтурия и высокая относительная плотность мочи при нормальном диурезе и отсутствии глюкозы в моче.

При биохимическом исследовании крови и мочи у больных с оксалурией при нормальном уровне мочевой кислоты в крови ( $0,26 \pm 0,01$  ммоль/л) было обнаружено повышенное выделение оксалатов с мочой ( $31,6 \pm 2,4$  мг/сут), а также мочевой кислоты ( $2,4 \pm 0,1$  ммоль/сут) и кальция ( $56,2 \pm 5,5$  мкмоль/кг). Концентрация камнеобразующих субстанций в моче приближалась у них к данным, полученным у детей с уролитиазом [1], что дает основание отнести этих больных к группе риска по развитию мочекаменной болезни.

У детей с уратной нефропатией было выявлено повышенное содержание мочевой кислоты в крови ( $0,37 \pm 0,02$  ммоль/л), тенденция к снижению мочевой кислоты в моче ( $2,1 \pm 0,2$  ммоль/сут); содержание оксалатов и кальция в моче оказалось в пределах нормы (соответственно  $12,6 \pm 1,7$  мг/сут,  $37,2 \pm 4,0$  мкмоль/кг).

При рентгеноурологическом исследовании у 21% больных обнаружены деформация чашечно-лоханочной системы (гидрокаликоз, пиелоэктазия), нефроптоз и гипотония мочевых путей.

Пиелонефрит на фоне обменных нарушений характеризовался монотонным течением. Антибактериальная терапия способствовала лишь уменьшению лейкоцитурии, но полной нормализации мочевого осадка не наступало, что свидетельствовало о бесперспективности антибактериальной терапии при нефропатиях обменного генеза.

Эта патология педиатрам недостаточно хорошо известна, так как дети направляются в клинику с диагнозами гломерулонефрита, первичного пиелонефрита, гематурии неясного генеза и даже холецистита или дискинезии желчных путей. Ретроспективное изучение анализов мочи по амбулаторным картам показало, что изменения в осадке мочи у  $\frac{2}{3}$  детей с обменными нефропатиями были в возрасте до 7 лет, в том числе у  $\frac{1}{3}$  — до 3 лет, однако диагноз почечного заболевания у них был установлен лишь в возрасте старше 7 лет, чаще в связи с присоединением пиелонефрита. Если учесть, что дизметаболические нефропатии имеют стадийное развитие и вначале проявляются только выделением солей с мочой, незначительной эритроцитурией, диагностика нефропатий на стадии присоединения микробного процесса и развития пиелонефрита является запоздалой. Анализ родословных и выявление кристаллурии при динамическом диспансерном наблюдении за детьми из семей с заболеваниями почек позволяет выявить группу детей с метаболическими нарушениями еще до клинической и даже биохимической их манифестации, что дает возможность своевременно начать профилактические мероприятия.

В связи с тем, что до настоящего времени не уделяется должного внимания изучению родословной больных и у большинства педиатров ограничены возможности биохимического выявления метаболических нарушений, имеет место запоздалая диагностика обменных нефропатий. Для своевременного обнаружения данной группы заболеваний мочевой системы необходимо учитывать семейный анамнез (наличие заболеваний почек в семье), пол ребенка, сочетание болей в животе с дизурическими расстройствами, наличие кристаллурии и незначительной эритроцитурии в осадке мочи, а также высокую относительную плотность мочи и никтурию. При

этом наличие оксалатно- и фосфатно-кальциевой кристаллурии выступает для оксалатно-кальциевой нефропатии более специфичным показателем, чем общая величина почечной экскреции оксалатов.

Для профилактики и лечения обменных нефропатий весьма эффективной является так называемая картофельно-капустная диета в течение не менее 3—6 мес в сочетании с витаминами В<sub>6</sub> в повышенных дозах, А и С (курсы по 2 мес 2—3 раза в год). При гипероксалурии рекомендуется ограничивать или временно исключать продукты с высоким содержанием оксалатов: шоколад, какао, крепкий чай, щавель, шпинат, черную смородину. Детям с уратной нефропатией нельзя давать сельдь, печень, куриные бульоны. Для уменьшения всасывания солей кальция из кишечника показано назначение фитина. С целью поддержания достаточного диуреза дети должны получать обильное питье — до 1,5 л в сутки (в среднем 50 мл на 1 кг массы тела). Питье распределяют равномерно в течение суток, используют напитки из лимона, черноплодной рябины, клюквы, сухофруктов, слабуминерализованные минеральные воды (Смирновская, Славяновская, Нафтуся).

Широко применяется фитотерапия. В лекарственные сборы включаются травы, оказывающие противовоспалительное (зверобой, толокнянка, крапива) и умеренное мочегонное (брусничный лист, цветы василька, листья березы) действие. При нарушении оксалатного обмена рекомендуются отвары овса. Продолжительность курса лечения — 2—4 мес.

Своевременное и настойчивое использование корректирующих мероприятий может предотвратить прогрессирование обменных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Джавад-Заде М. Д., Гамзаева З. К. Урол. и нефрол., 1981, 1, 13.—
2. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. С. Детская нефрология. М., Медицина, 1982.—
3. Игнатова М. С., Клука В., Дегтярева Э. М. и др. Вопр. охр. мат. 1983, 12, 17.

Поступила 01.07.85.

УДК 616.61—053.2—079.4

### К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УРАТНЫХ НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

*Т. Г. Кетова, А. И. Егорова, М. Г. Ганиев, В. В. Разумова*

*Кафедра детских болезней № 1 педиатрического факультета (зав.— проф. А. И. Егорова) Пермского медицинского института*

Уратные нефропатии — патология почек, возникающая при нарушении пуринового обмена или при так называемом подагрическом (мочекислом) диатезе, когда поражение почек обусловлено избыточным поступлением в почки уратов [1, 2]. Уратные нефропатии на самом раннем этапе развития (состояние урикемии и уратурии в детском возрасте) в настоящее время изучены недостаточно [6].

Под нашим наблюдением находился 61 ребенок с уратными нефропатиями. Из них в возрасте от 1 года до 7 лет было 34 ребенка, от 8 до 14 лет — 27. Собственно дизметаболическая нефропатия, характеризующаяся минимальными клинико-лабораторными проявлениями, диагностирована у 13 больных, интерстициальный нефрит дизметаболического генеза — у 18, вторичный пиелонефрит, развившийся на фоне нарушенного пуринового обмена — у 30, пиелонефрит вследствие мочекаменной болезни — у 3.

При анализе структуры клинических форм уратных нефропатий установлено, что с возрастом увеличивается количество осложненных форм. Так, у детей от 1 года до 7 лет собственно дизметаболические нефропатии составляли 29,4%, суммарная доля интерстициального нефрита и пиелонефрита — 70,6%. В группе детей старше 7 лет частота больных интерстициальным нефритом и пиелонефритом достигала 88,9%, а собственно дизметаболические нефропатии были диагностированы лишь у 11,1%.

Среди больных преобладали девочки, причем чаще всего с пиелонефритом. Мочекаменная болезнь диагностирована у 3 мальчиков.

У большинства детей с уратными нефропатиями были различные сопутствующие заболевания. У 59,0% больных имели место клинические проявления аллерги-

ческого диатеза (аденориносинусопатии аллергического генеза, нейродермиты, респираторные аллергозы). У девочек часто наблюдался абактериальный вульвит аллергического характера. У 18,0% детей диагностировано ожирение I—II степени алиментарно-конституционального генеза. Частыми были хронические холециститы, дискинезии желчевыводящих путей, синдром вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, вторичные кардиопатии. У 41,0% больных выявлены аномалии развития органов мочевой системы, не сопровождавшиеся значительными нарушениями уродинамики.

Мочевой синдром характеризовался стойкой уратной кристаллурией, лейкоцитурией, гематурией различной выраженности, протеинурией до 1 г/л. Бактериурия имела место главным образом при пиелонефрите. Клиренс по эндогенному креатинину у всех детей был в пределах нормы. Исследовали уровень урикемии и суточной урикозурии методом Мюллера—Зейферта. При оценке урикемии и урикозурии ориентировались на показатели, установленные Л. Е. Талалаевой [7] у здоровых детей различного возраста. В период обследования дети находились на обычной диете, лишенной продуктов с высоким содержанием пуринов, медикаментозной терапии не получали. У детей обеих групп уровень урикемии и суточной урикозурии в 2—3 раза превышал возрастные нормы.

### Показатели пуринового обмена у детей с различными формами уратных нефропатий

Патогенетические формы	Урикемия, ммоль/л	Уратурия, ммоль/(сут·1,73 м <sup>2</sup> )	Клиренс мочевой кислоты, мл/(мин·1,73 м <sup>2</sup> )	Отношение клиренса мочевой кислоты к клиренсу по эндогенному креатинину, %
Метаболическая . . . . .	0,30±0,06	7,13±0,92	11,28±3,34	15,13±5,25
Смешанная . . . . .	0,29±0,09 <i>P</i> <sub>1-2</sub> >0,05	3,75±0,44 <i>P</i> <sub>1-2</sub> <0,05	7,34±2,53 <i>P</i> <sub>1-2</sub> <0,05	11,08±5,20 <i>P</i> <sub>1-2</sub> <0,05
Почечная . . . . .	0,28±0,34 <i>P</i> <sub>2-3</sub> <0,01	2,21±0,71 <i>P</i> <sub>2-3</sub> <0,01	4,01±5,50 <i>P</i> <sub>2-3</sub> <0,05	5,48±4,52 <i>P</i> <sub>2-3</sub> <0,05

Термин «уратные нефропатии» представляет собой собирательное понятие, поскольку патогенетические пути формирования данной патологии различны. Общим биохимическим признаком является гиперурикемия, что сближает уратные нефропатии с подагрой. В свете представления о существовании при подагре различных механизмов развития гиперурикемии в настоящее время принято разделять ее на 3 формы: метаболическую, смешанную и почечную [10—12]. Дифференцирование этих форм основано на одновременной оценке урикемии, клиренса уратов и суточной урикозурии. При метаболической форме гиперурикемия обусловлена повышенным образованием мочевой кислоты в организме, при почечной — снижением экскреции уратов почками, при смешанной форме — повышенным синтезом мочевой кислоты и пониженным ее выделением.

Оценка гиперурикемии, клиренса уратов, суточной урикозурии проведена у 33 детей с уратными нефропатиями. В основу разделения детей на группы положен показатель суточной урикозурии, рассчитанный на стандартную поверхность тела (1,73 м<sup>2</sup>), поскольку он не зависит от возраста ребенка [13].

Метаболическая форма установлена у 21 больного (1-я группа): суточная урикозурия была у них наивысшей — 4,72 ммоль/(сут·1,73 м<sup>2</sup>) и более. Почечная форма диагностирована у 3 детей (2-я группа); суточная урикозурия составила менее 2,95 ммоль/(сут·1,73 м<sup>2</sup>). Смешанная форма выявлена у 9 детей (3-я группа): суточная экскреция мочевой кислоты — 2,95—4,72 ммоль/(сут·1,73 м<sup>2</sup>).

При оценке распределения детей по полу в различных группах обнаружено следующее: метаболическая форма нефропатии была у 77,8% мальчиков и 58,3% девочек, почечная форма — только у 29,2% девочек, смешанная форма — соответственно у 22,2% и у 12,5%. Таким образом, большинство мальчиков вошли в 1-ю группу, что совпадает с литературными данными, свидетельствующими о более тяжелом течении нарушений обмена мочевой кислоты, высокой частоте уролитиаза у лиц мужского пола [4, 9]. Значительное число девочек в этой же группе можно объяснить тем, что среди клинических форм уратных нефропатий у девочек преобладает пиелонефрит [8], при котором усиливается распад нуклеотидов [3].

Показатели пуринового обмена представлены в таблице.

Уровень урикемии у больных различных групп отличался незначительно. Показатели же клиренса мочевой кислоты, соотношения клиренса мочевой кислоты и эндогенного креатинина были различными. Клиренс мочевой кислоты в расчете на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела у детей выше, чем у взрослых; с возрастом он прогрессивно уменьшается. Поскольку показатель клиренса по эндогенному креатинину, рассчитанный на стандартную поверхность тела, не зависит от возраста, соотношение клиренса мочевой кислоты и эндогенного креатинина также уменьшается с возрастом [13]. В норме у детей клиренс мочевой кислоты колеблется в пределах от 7 до 15 мл/(мин·1,73 м<sup>2</sup>) [6].

Клиренс мочевой кислоты у детей 1 и 2-й групп был в пределах нормы. Однако у детей 1-й группы его значение приближалось к верхней границе нормы, во 2-й — к нижней ( $P < 0,05$ ), в 3-й — был значительно ниже нормы.

Уратные нефропатии являются хроническим заболеванием, начинаются в раннем детстве и при нерациональной терапии приводят к инвалидизации взрослого населения [5]. В связи с этим необходимо стремиться к более раннему выявлению нарушений пуринового обмена у детей, тщательному диспансерному наблюдению за ними, особенно при отягощенном семейном анамнезе. Следует проводить регулярный контроль за основными показателями уратного гомеостаза, своевременную коррекцию терапии.

Очевидно, дифференцирование уратных нефропатий по патогенетическим формам наиболее целесообразно в раннем детстве, поскольку с возрастом, увеличением срока заболевания нарастает количество осложненных клинических форм (преобладание интерстициального нефрита и пиелонефрита над собственно дизметаболической нефропатией), происходит снижение канальцевых функций нефрона. Вследствие этого усложняется определение первоначального патогенетического механизма заболевания. Правильное определение патогенетической формы уратной нефропатии позволяет выбрать верную тактику ведения больного, назначить обоснованное лечение урикодепрессивными (аллопуринол) или урикозурическими средствами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю. Е. Педиатрия, 1984, 12, 3.— 2. Игнатова М. С., Вельтишев Ю. Е. Детская нефрология. Л., Медицина, 1982.— 3. Лопаткин Н. А. Урология. М., Медицина, 1982.— 4. Пихлак Э. Г. Подагра. М., Медицина, 1970.— 5. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Сов. мед., 1984, 10, 26.— 6. Таболин В. А., Лебедев В. П. Метаболические поражения почек. М., Медицина, 1975.— 7. Талалаева Л. Е. Некоторые показатели пуринового обмена у детей, больных сахарным диабетом. Автореф. канд. дисс. М., 1974.— 8. Хамраев А. Х., Ишкабулов Д., Махмудов А., Сам М. И. В кн.: Сборник научных трудов мединститута. Ташкент, 1982.— 9. Кинев К. Подагра. М., 1980.— 10. Delbarré F. Vie. med., 1972, 53, 4707.— 11. Guntler R. Wien. Med. Wschr., 1970, 120, 757.— 12. Ryckwaert A. Rev. Med., 1976, 17, 80.— 13. Stapleton F. B., Linshaw K. et. al. J. Pediatr., 1978, 92, 6.

Поступила 02.04.85.

ЗДК 612.115

## СООТНОШЕНИЕ РЕЦИПРОКНОГО И АУТОАКТИВАЦИОННОГО ПУТЕЙ ИНИЦИИРОВАНИЯ КОНТАКТНОЙ ФАЗЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

*Д. М. Зубаиров, И. М. Баишев, В. Н. Михайлов*

*Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

При соприкосновении крови с поврежденной интимой или с чужеродными поверхностями протезов кровеносных сосудов или клапанов сердца, в аппаратах искусственного кровообращения и гемодиализа в ней происходит инициация внутреннего пути свертывания и кининогенеза. Процесс начинается с активации фактора XII (фактор Хагемана) и включает ограниченный протеолиз прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и фактора XI. Установлено, что фактор XIII, необходимый для эффективной активации прекалликреина и фактора XI, получается путем реципрокной активации:



где XII и XIIa — зимоген и энзиматически активная форма фактора Хагемана, PK и K — прекалликреин и калликреин плазмы крови. Свое образование получающиеся фактор XIIa и калликреин стимулируют посредством положительной обратной связи (реципрокно). Однако для запуска реакций 1 и 2 необходимо инициальное количество фактора XIIa или калликреина. Изучение взаимодействия высокоочищенных препаратов перечисленных белков контактной фазы между собой и различными контактными поверхностями позволило выдвинуть несколько гипотез для объяснения механизма возникновения первоначальной ферментативной активности. Предполагают, что ее источником является конформационное изменение молекулы фактора XII на отрицательно заряженной поверхности [5], следовая активность зимогена фактора XII [7], субстратиндуцированный катализ [8], ограниченный протеолиз молекулы фактора XII следовыми количествами активных плазменных протеаз [13], энзиматическая аутоактивация фактора XII [15]. В нативной плазме крови, представляющей собой многокомпонентную систему, фактор XIIa, необходимый для гемокоагуляции и кининогенеза, может получаться за счет нескольких указанных выше механизмов. Например, полагают, что при дефиците фактора Флетчера (плазменного прекалликреина) фактор XIIa образуется преимущественно аутоактивационным путем [17]:

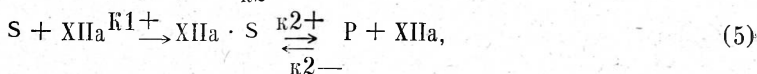
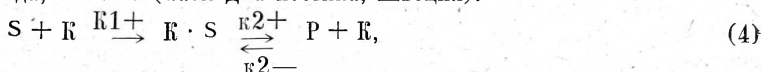


хотя другие авторы отвергают такую возможность [8].

Целью настоящей работы было, во-первых, выяснение вопроса, какая часть фактора XIIa образуется в плазме крови по реципрокному механизму (реакции 1, 2); во-вторых, требовалось установить, какой из двух агентов — ингибитор фактора XIIa из кукурузы или ингибитор калликреина контрикал — более эффективен для торможения активации фактора XII и прекалликреина на контактной поверхности.

В опытах использовали пул бедной тромбоцитами цитратной плазмы, полученной из крови доноров. С целью уменьшения контактной активации крови при ее получении, обработке и хранении применяли фторопластовую посуду и пластиковые дозаторы.

Энзиматическую активность калликреина и фактора XIIa определяли при 37° по разложению искусственного хромогенного субстрата, Н-Д-Про-Фен-Арг-паранитроанилида гидрохлорида, S-2302 (Каби Диагностика, Швеция):



где S — субстрат, P — окрашенный продукт паранитроанилин, регистрируемый спектрофотометрически при 405 нм. Специфические активности калликреина и фактора XIIa по отношению к данному хромогенному субстрату составляют 149 мкмоль/(мин·мг) и 14,4 мкмоль/(мин·мг) [17]. В кювету прибора до общего объема 500 мкл помещали 0,05 М трис-НСl буфер рН 7,8 в 0,012 М NaCl; 0,006 М раствор хромогенного субстрата (для конечных концентраций 50,0; 62,5; 83,3; 120,0 и 240,0 мкмоль соответственно 4,2; 5,2; 7,0; 10,0 и 20,0 мкл) и 50 мкл 13-кратно разведенной буфером плазмы крови. Активатором служила поверхность кварцевого стекла кюветы площадью 3,5 см<sup>2</sup>. Соотношение между объемом плазмы крови и площадью чужеродной поверхности было близко к таковому в аппаратах для искусственного кровообращения и гемодиализа.

Для подавления активности фактора XIIa применяли полученный по методу [9] ингибитор фрагмента фактора XIIa из кукурузных зерен, а для инактивации плазменного калликреина — ингибитор контрикал (ГДР). Значения константы Михаэлиса (Km), максимальной скорости разложения хромогенного субстрата (V макс.), констант ингибирования (K инг.), а также значений I<sub>50</sub> были рассчитаны статистическим методом [3]. Математическое моделирование реакций контактной фазы и разложения субстрата произведено на ЭВМ.

Контакт плазмы крови с поверхностью кварцевого стекла в условиях опыта ведет к образованию калликреина и фактора XIIa и, как следствие этого, к возрастанию крутизны графика разложения хромогенного субстрата (рис. 1 А, Б, В). Последующее замедление разложения субстрата обусловлено в первую очередь его истощением и, по-видимому, инактивацией калликреина и фактора XIIa антитром-

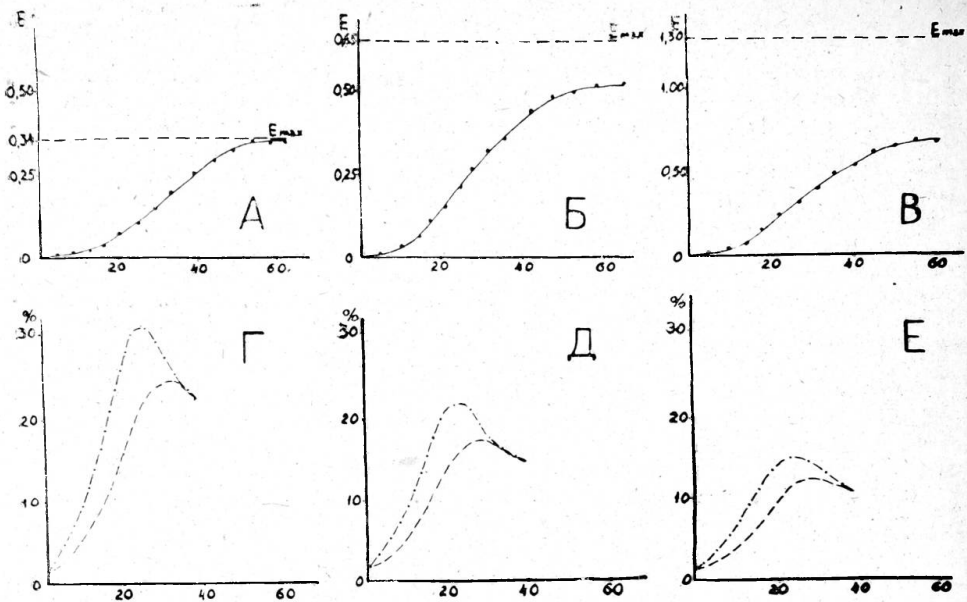


Рис. 1. Рост экстинкции при разложении возрастающих концентраций хромогенного субстрата (А — 62,5 мкмоль; Б — 120,0 мкмоль; В — 240,0 мкмоль). Точки соответствуют экспериментальным данным, непрерывные линии — расчетные, согласно уравнениям 6—9. Горизонтальными штриховыми линиями обозначены максимальные экстинкции при полном разложении субстрата. На Г, Д и Е представлены изменения относительного содержания фактора XIIa ( $\frac{XIIa \cdot 100\%}{XII + XIIa}$  — штриховая линия) и калликреина ( $\frac{K \cdot 100\%}{PK + K}$  — штрих-пунктирная линия), полученные расчетным путем. На горизонтальных осях отложены единицы времени (мин).

бином III, С1-инактиватором,  $\alpha_2$ -макроглобулином и другими плазменными ингибиторами [4].

Измерения скорости образования продукта при различных концентрациях хромогенного субстрата при последующем расчете дали для регистрируемой амидолитической активности значения  $K_m$ , равные 229 мкмоль и  $V_{max}$  — 0,87 мкмоль/мин в пересчете на содержание энзимов в 1 мл неразведенной плазмы крови. Из литературы известно, что для плазменного калликреина  $K_m$  равна 200 мкмоль [10], для фактора XIIa  $K_m$  — 190 мкмоль [15]. Вычисленная из опыта  $V_{max}$  была также сопоставлена с потенциальными величинами  $V_{max}$ , полностью активированных в плазме крови калликреина и фактора XII. Для расчета были использованы приведенные выше значения специфической активности плазменного калликреина и фактора XII и их концентрации в плазме крови, равные соответственно 50 мкг/мл и 30 мкг/мл [6].

Оказалось, что полученная из эксперимента  $V_{max}$  составляет 190% от рассчитанной для фактора XIIa  $V_{max}$  и только 12% — от  $V_{max}$  калликреина. Амидолитическая активность фактора XIIa не может превышать 100%, и при отсутствии вносимых извне ингибиторов нельзя представлять рассчитанную из эксперимента  $V_{max}$  как результат действия только одного из двух рассматриваемых энзимов. Кроме того, известно, что калликреин, в отличие от фактора XIIa, не может получаться аутоактивационно [11, 16], а образуется посредством реакции 2. Следовательно, в изучаемой системе одновременно присутствуют фактор XIIa и калликреин и реакции 1 и 2 протекают с их участием (реципрокная активация).

Для торможения активации фактора XII и прекалликреина в опытах кукурузный ингибитор вводили в плазму до конечных концентраций 0,15; 0,60; 2,40 мг/мл, а контрикал — до концентраций 0,10; 0,40; 1,60 мг/мл или 250, 1000 и 4000 АТрЕ на 1 мл плазмы. Концентрации представлены в расчете на белок в препаратах ингибиторов.  $K$  инг. амидолитической активности составила  $1,3 \cdot 10^{-7}$  моль для контрикала (мономера) и  $9,6 \cdot 10^{-8}$  моль — для кукурузного ингибитора. Получен-

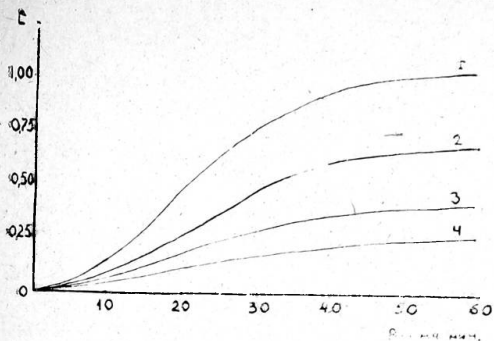


Рис. 2. Рост экстинкции при разложении хромогенного субстрата S-2302 (240,0 мкмоль) при различных концентрациях кукурузного ингибитора: 1 — без ингибитора; 2 — 0,15 мг/мл; 3 — 0,60 мг/мл; 4 — 2,40 мг/мл.

в плазме крови находится в комплексе с высокомолекулярным кининогеном, предохраняющим его от ингибирования плазменными и вносимыми извне ингибиторами [14].

Величина  $I_{50}$  для кукурузного ингибитора составила  $1,46 \cdot 10^{-7}$  моль, а  $I_{50}$  контрикала —  $2,08 \cdot 10^{-7}$  моль, что указывает на несколько большую эффективность ( $P < 0,05$ ) кукурузного ингибитора для торможения амидолиза, отражающего ход контактной активации в плазме крови.

Оба ингибитора в максимальной концентрации имели молекулярное соотношение ингибитор/фермент не менее 400. Создание 100-кратного молекулярного избытка кукурузного ингибитора в плазме крови [2, 12] позволяет имитировать дефицит фактора Хагемана. Но в условиях опыта наибольшие применявшиеся концентрации кукурузного ингибитора или контрикала не могли полностью предотвратить реакции разложения хромогенного субстрата, хотя  $V_{\text{макс}}$  амидолиза снижалась по сравнению с неингибированной плазмой приблизительно в 10 раз (рис. 2). Таким образом, использование специфических ингибиторов фактора XIIa и калликрейна в высоких концентрациях не позволяет полностью исключить их участие в реакциях активации и разложения хромогенного субстрата.

При изучении процесса активации фактора XII непосредственно в плазме крови был использован метод математического моделирования протекающих реакций. Рассматривались только механизмы реципрокной и аутолитической активации фактора XII, для которых известны кинетические константы [17]. Концентрации фактора XIIa, калликрейна и окрашенного продукта — паранитроанилина — рассчитывали на ЭВМ путем многократного применения вычислительного цикла. Расчеты производили согласно уравнениям:

$$\frac{dA}{dt} = K1 \cdot B \cdot \left(1 - \frac{A}{F}\right) + K3A \cdot \left(1 - \frac{A}{F}\right), \quad (6)$$

$$\frac{dB}{dt} = K2 \cdot A \cdot \left(1 - \frac{B}{F}\right), \quad (7)$$

$$\frac{dP}{dt} = (P_{\text{макс}} - P) \cdot (K4 \cdot A + K5 \cdot B), \quad \text{где} \quad (8)$$

$$F = \frac{K_M}{K_M + P_{\text{макс}} + P(\beta - 1)}, \quad (9)$$

$$A = \frac{XIIa}{XII + XIIa}, \quad B = \frac{K}{PK + K}$$

$K1, K2, K3, K4$  и  $K5$  — константы скоростей реакций 1—5, заменяющие выражение вида  $0,0023 \cdot \frac{(K \text{ кат})^n}{(E_M)^n}$ , в котором коэффициент 0,0023 — концентрация фак-

тора XII и калликрейна в условиях опыта, полученная при разведении их плазменной концентрации 0,3 мкмоль в 130 раз.  $(K \text{ кат})^n$  и  $(E_M)^n$  — каталитическая константа и константа Михаэлиса реакций 1—5.  $P$  и  $P_{\text{макс}}$  — текущая и максимальная концентрация паранитроанилина при полном разложении хромогенного субстрата. Эти концентрации связаны с регистрируемой экстинкцией соотношением

ные величины отличаются от известных из литературы констант ингибирования чистых ферментов:  $K$  инг. равна  $1,7 \cdot 10^{-8}$  моль для ингибирования плазменного калликрейна контрикалом [18] и  $K$  инг. —  $2,4 \cdot 10^{-8}$  моль для ингибирования фрагмента фактора XIIa кукурузным ингибитором [9]. Увеличенные в несколько раз по сравнению с литературными значениями величины  $K$  инг. обоих ингибиторов свидетельствуют об уменьшении сродства в комплексе фермент — ингибитор. Это объясняется, по-видимому, тем, что используемый в опыте ингибитор воздействует только на один из двух ферментов. Кроме того, снижение эффективности ингибирования, проявляющееся в росте  $K$  инг. для контрикала, может быть связано также и с тем, что прекаликреин

$P = E \cdot \alpha$ . В выражении  $F$  величина  $K_m$  — константа Михаэлиса реакций 4 и 5;  $\beta = \frac{K_2}{K_1 + K_2}$  — отношение константы скорости связывания продукта с энзимом к константе скорости связывания субстрата с энзимом. Входящие в выражение  $F$  величины  $K_m$ ,  $\beta$ , а также плазменная концентрация 0,3 мкмоль приняты равными для фактора XII и калликрейна.

В условиях опыта концентрации хромогенного субстрата и образующегося продукта (50,0; 240,0 мкмоль) многократно превышают концентрации фактора XII, прекалликреина и их активных форм ( $\sim 0,0023$  мкмоль). Поэтому реакции 4 и 5, в отличие от 1, 2, 3, были записаны с указанием стационарной концентрации промежуточного продукта. Из рис. 1 (А, Б, В) видно, что при возрастании концентраций хромогенного субстрата к 60 мин с образованием паранитроанилина разлагается все меньшая его доля. Данный факт оказалось возможным объяснить эффектом ингибирования по бесконкурентному механизму [3]. Паранитроанилин так же, как и субстрат, может существенно снижать концентрацию фактора XIIа и калликрейна образованием комплекса, для подтверждения этого реакции 4 и 5 были записаны с указанием обратимости стадии образования продукта. Эффект подобного ингибирования связан с концентрацией продукта параметром  $\beta$ .

Специфическая трудность, возникающая при попытке выражения процессов контактной активации и разложения хромогенного субстрата уравнениями 6—9 обусловлена тем, что значения входящих в уравнения параметров не могут быть непосредственно получены из литературы ввиду их существенного разброса (табл.), а также вследствие вероятных колебаний концентраций ферментов в отдельных опытах. Поэтому кинетические параметры определялись с помощью метода Розенброка [1], исходя из минимума допустимой максимальной погрешности для серии

**Расчетные параметры математической модели процессов контактной активации и разложения хромогенного субстрата S-2302 в плазме крови в сравнении с данными для очищенных ферментов**

Параметр	В плазме крови $X \pm S$	Очищенные ферменты, литературный источник
$\frac{(K \text{ кат}) 1}{(K_m) 1}$	$0,544 \pm 0,030 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$0,00091 - 11,6 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
$\frac{(K \text{ кат}) 2}{(K_m) 2}$	$1,90 \pm 0,11 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$0,56 - 39,1 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
$\frac{(K \text{ кат}) 3}{(K_m) 3}$	0	$0,0042 - 0,0046 \text{ мкмоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [17]
(K кат) 4	$12,6 \pm 2,5 \text{ с}^{-1}$	$9,8 - 19,2 \text{ с}^{-1}$ [15, 17]
(K кат) 5	$126 \pm 25 \text{ с}^{-1}$	$120 - 208 \text{ с}^{-1}$ [15, 17]
(K м) 4	(K м) 4 = (K м) 5 = 200 мкмоль	190 мкмоль для фактора XIIа [15]
(K м) 5		200 мкмоль для калликрейна [10]
$\alpha$	$165 \pm 10 \text{ мкмоль/ед. E}$	$185 - 210 \text{ мкмоль/ед. E}$ [15, 17]
$\beta$	$13,4 \pm 1,0$	
(XIIа) <sub>0</sub>	(XIIа) <sub>0</sub> = (K) <sub>0</sub> = $1,50 \pm 0,24 \%$	в чистых препаратах фактора XII и прекалликреина:
(K) <sub>0</sub>	при S = 62,5 мкмоль; (XIIа) <sub>0</sub> = (K) <sub>0</sub> = $1,40 \pm 0,05 \%$ при S = 120,0 мкмоль; (XIIа) <sub>0</sub> = (K) <sub>0</sub> = $0,79 \pm 0,27 \%$ при S = 240,0 мкмоль	(XIIа) <sub>0</sub> = $0,2 - 0,9 \%$ [15] (XIIа) <sub>0</sub> = $0,08 \%$ [17] (K) <sub>0</sub> = $0,1 \%$ [17]

Примечание. ед. E — единица экстинкции;  $(XIIа)_0 = \frac{XIIа \cdot 100\%}{XII + XIIа}$  ;

$(K)_0 = \frac{K \cdot 100\%}{PK + K}$  ; S — хромогенный субстрат.

опытов с тем, однако, условием, чтобы получаемые значения параметров не противоречили литературным данным.



Для каждой группы опытов, проделанных с одной и той же плазмой крови, были рассчитаны серии параметров. Усредненные параметры для опытов с концентрациями хромогенного субстрата 62,5; 120,0; 240,0 мкмоль по сравнению с литературными значениями представлены в таблице. С учетом разброса концентраций ферментов в разных группах опытов все параметры согласуются с соответствующими литературными значениями. Расчетный параметр, характеризующий реакцию аутоактивации фактора XII —  $\frac{(K \text{ кат})}{(K_m)} \cdot 3$ , равен нулю. Это означает, что в условиях

опыта процесс контактной активации в плазме крови может быть описан без учета вклада реакции 3. Наглядным подтверждением данного положения на рис. 1 (А, Б, В) является удовлетворительное совпадение экспериментальных и теоретических кривых роста экстинкции. Более или менее значительный вклад аутоактивационной реакции или каких-либо других механизмов, не учтенных представленной моделью (уравнения 6—9), не позволил бы с помощью известных констант описать данные эксперимента и проявился бы систематическим несовпадением экспериментальных и теоретических графиков. В данном случае систематическое отклонение не превосходит погрешности эксперимента. Оценку относительного вклада в образование фактора XIIа и калликреина (по их действию на хромогенный субстрат) аутоактивационного и других вероятных механизмов, отличных от реципрокной активации (реакции 1 и 2), производили по формуле  $\frac{\Delta E}{E_{\text{макс}}} \cdot 100\%$ , где  $\Delta E$  —

минимальная максимальная погрешность, а  $E_{\text{макс}}$  — наибольшая экстинкция при концентрации субстрата 62,5 мкмоль. Полученная по формуле величина составляла в среднем 7% и была сопоставимой со вкладом аутоактивационной реакции (1—2,4%) в продукцию фактора XIIа калликреином, зафиксированного в системе очищенных факторов (XII+K) [17].

На рис. 1 (Г, Д, Е) представлены рассчитанные графики изменения относительного содержания фактора XIIа и калликреина в течение опыта при концентрациях хромогенного субстрата 62,5; 120,0 и 240,0 мкмоль. Из таблицы и рисунков видно, что с ростом применяемой концентрации субстрата падает относительное содержание активных факторов в начальный момент времени и снижаются уровни максимумов кривых. Поскольку происхождение максимумов связано с уравниванием скоростей образования активных ферментов и их ингибированием окрашенным продуктом реакций 4 и 5, зависимость относительных содержаний фактора XIIа и калликреина от концентрации субстрата достаточно очевидна. Аналогично объясняется и зависимость исходных уровней активных ферментов от концентрации субстрата, хотя сам вопрос о происхождении инициальной ферментативной активности остается открытым.

## ВЫВОДЫ

1. Образование активных ферментов контактной фазы свертывания крови, фактора XIIа и калликреина, при соприкосновении плазмы крови человека с чужеродной поверхностью (кварц) осуществляется преимущественно ( $\geq 93\%$ ) механизмом реципрокной активации, запускаемым следовыми количествами фактора XIIа и (или) плазменного калликреина. Таким образом, основной механизм активации ключевых факторов внутреннего пути гемостаза и кининогенеза идентичен как для очищенных факторов, так и для плазмы крови.

2. Ингибитор фактора XIIа из кукурузных зерен и ингибитор калликреина контрикал даже в очень высоких концентрациях не обеспечивают полного подавления контактной фазы свертывания в плазме крови человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Базара М., Шетти К. Нелинейное программирование. Теории и алгоритмы. М., Мир, 1982.
2. Байшев И. М., Зубairoв Д. М. Гематол. и трансфузиол., 1986, 4, 32.
3. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. М., Мир, 1979.
4. Сыновец А. С., Левинский А. П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. Киев, Здоров'я, 1985.
5. Ratnoff O. D., Saito H. J. Lab. and Clin. Med., 1982, 100, 248.
6. Cochrane C. G., Griffin J. H. Adv. in Immunol., 1982, 33, 241.
7. Greengard J. S., Griffin J. H. Thromb and Haemost., 1981, 46, 1.
8. Heimark R. L., Kurachi K., Fujikawa K., Davie E. W. Nature (London), 1980, 286, 456.
9. Hoijma Y., Pierce J. V., Pisanio J. J. Thromb. Res., 1980, 20, 149.
10. Lottenberg R., Christensen U., Jackson C. M., Coleman P. L. Methods in Enzymology, 1981, 80, 341.
11. Mandl R. J., Kaplan A. P. Journal Biol. Chem., 1977, 252, 17.
12. Ratnoff O. D.,

Moneme V. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1979, 166, 2.—13. Revac S. D., Cochrane C. G., Griffin J. H. J. Clin. Invest., 1977, 59, 1167.—14. Schapira M., Scott C. F., Colman R. W. Biochemistry, 1981, 20, 2738.—15. Silverberg M., Dunn J. T., Garen L., Kaplan A. P. J. Biol. Chem., 1980, 255, 15.—16. Sugo T., Hamaguchi A., Shimada T. et al. Ibid., 1982, 92, 689.—17. Tankersley D. L., Finlayson J. S. Biochemistry, 1984, 23, 273.—18. Yarovaia G. A., Dotsenko V. L., Orekhovich V. N. et al., Clin. chim. Acta, 1979, 93, 321.

Поступила 17.04.86.

УДК 616.124.3—007.61+616.155.191+616.24—008.47 +616.8—009.836.12—056.52]—072.7

## О ЗНАЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПИККВИКСКОГО СИНДРОМА

Э. В. Пак, В. М. Андреев

*Кафедра терапии № 1 (зав.—проф. Л. А. Щербатенко) и кафедра функциональной диагностики (зав.—проф. В. М. Андреев) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина*

Ожирение, как известно, нередко сочетается с атеросклерозом и гипертонической болезнью и характерной для них левожелудочковой недостаточностью. Нарушение жирового обмена в нашем представлении меньше всего ассоциируется с легочным сердцем, то есть с гипертрофией и дилатацией правого сердца, с развитием правожелудочковой недостаточности.

Одна из редких форм легочного сердца, возникающая у больных с ожирением в результате развития альвеолярной гиповентиляции на почве высокого стояния диафрагмы и ограничения ее подвижности, получила название пикквикского синдрома. Название навеяно образом мальчика Джо, одного из героев романа Диккенса «Посмертные записки Пикквикского клуба», страдавшего ожирением и непреодолимой сонливостью [3, 4, 7, 8].

Пикквикский синдром характеризуется выраженным ожирением, сонливостью (дневной), периодическим дыханием во время ночного сна, цианозом, полицитемией, гипертрофией правого желудочка, одышкой, снижением минутного объема дыхания, объема альвеолярной вентиляции, насыщения крови кислородом, гиперкапнией, правожелудочковой недостаточностью. При данном страдании наблюдается так называемое экзогенное алиментарное ожирение с преимущественным отложением жира в подкожной клетчатке передней брюшной стенки. Такой тип отложения жира ведет к повышению внутрибрюшного давления, что вызывает подъем диафрагмы и, как следствие, альвеолярную гиповентиляцию. Содержание кислорода в альвеолярном воздухе при этом снижается, а углекислоты повышается, что обуславливает спазм легочных артериол (рефлекс Савицкого—Трегубова или Эйлера—Лильестранда). Активное сужение легочных артериол, повышение вязкости крови вследствие полицитемии являются основой возникновения легочной гипертензии. Развивается легочное сердце. Альвеолярная гиповентиляция приводит к повышению напряжения углекислоты и падению насыщения артериальной крови кислородом, гипоксия — к эритроцитозу. Сонливость расценивается как симптом гиперкапнии, которая оказывает влияние не только на дыхательный центр, но и на центральную нервную систему в целом. Дневная сонливость — один из основных симптомов, заставляющих больных обращаться к врачам. Выраженность сонливости зависит от степени ожирения [5, 6].

Характерные признаки (ожирение, сонливость, одышка, цианоз), отсутствие при этом заболеваний сердца и легких позволяют заподозрить пикквикский синдром [1, 2]. Но окончательный диагноз устанавливается только при функциональном исследовании: необходимо доказать наличие альвеолярной гиповентиляции. При этом синдроме минутный объем дыхания и объем альвеолярной вентиляции значительно снижены, то есть они менее 100% по отношению к должным величинам, что выявляется при спирографии.

В диагностике осложнения пикквикского синдрома (компенсированного и декомпенсированного легочного сердца) имеют значение ЭКГ и рентгенологическое исследование, определение венозного давления, скорости кровотока, измерение давления в легочной артерии.

В течение последних лет мы наблюдаем за 4 больными с пикквикским синдромом с одинаковой клинической картиной.

Приводим выписку из истории болезни Ж., 54 лет, впервые поступившего в клинику в марте 1977 г. с жалобами на одышку при ходьбе, физической нагрузке, кашель со скудной мокротой, слабость, быструю утомляемость, головную боль и на дневную сонливость, настолько сильно выраженную, что больной мог заснуть во время разговора. Сонливость крайне затрудняла работу шофером и заставила обратиться к врачам. Все описанные выше жалобы появились в последние годы при нарастании массы тела. Больной любит жирную пищу, острые и соленые блюда, мучные изделия. Питается нерегулярно, основной объем пищи приходится на вечерние часы.

Из перенесенных болезней отмечает травму черепа с явлениями сотрясения головного мозга в 8-летнем возрасте.

При поступлении масса тела равнялась 144 кг при росте 173 см, кожные покровы были синевато-багрового цвета (рис. 1). Грудная клетка короткая, подвижность нижних краев легких ограничена. Дыхание везикулярное, несколько ослабленное. Частота дыхания — 28 в 1 мин. Пульс — 96 уд. в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД — 17,3/12,0 кПа. Границы сердца расширены влево на 3 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца глухие, акцент II тона над легочной артерией. Живот резко увеличен в объеме, его окружность 170 см. Печень и селезенка не пальпируются. Венозное давление — 1,4 кПа.

Анализ крови: эр.—  $5,64 \cdot 10^{12}/л$ , Hb — 2,9 ммоль/л, тромбоз.—  $174,84 \cdot 10^9/л$ , л.—  $5,0 \cdot 10^9/л$ , п.— 8%, с.— 61%, б.— 0,5%, э.— 2%, лимф.— 22,5%, мон.— 5,5; СОЭ — 1 мм/ч, гематокрит — 64%. Уровень холестерина — 4,8 ммоль/л,  $\beta$ -липопротеидов — 6,5 г/л, глюкозы — 5,5 ммоль/л; вязкость крови — 10.

При рентгенологическом исследовании: легкие заметно не изменены. Корни широкие, структура их сохранена. Диафрагма высоко расположена, медиальные синусы ее полностью не раскрываются. Сердце широко лежит на диафрагме, талия несколько подчеркнута; сосудистый пучок сердца слегка расширен за счет верхней полой вены. Аорта развратная, широкая, хорошо прослеживается.

ЭКГ: синусная тахикардия. Нормальное положение электрической оси сердца с поворотом вокруг продольной оси по часовой стрелке. Р — пульмональный.

Рентгенография черепа в 3 проекциях: кости свода толстые. Неравномерно уплотнена внутренняя пластинка лобной кости. Несколько усилен сосудистый рисунок каналов диплоэ в теменных отделах. Зона турецкого седла не изменена.

При осмотре больного окулистом выявлено легкое плавающее помутнение стекловидного тела правого глаза. Дно обоих глаз — без изменений.

Электроэнцефалограмма — в пределах нормальных вариаций. Имеется тенденция к десинхронизации корковых потенциалов — общему снижению биоэлектрической активности мозга.

Определение насыщения артериальной крови кислородом ( $HbO_2$ —92%) показало зависимость изменения цвета кожи больного от артериальной гипоксемии и позволило сразу же отклонить все другие причины эритроцитоза. Исследование  $HbO_2$  при нагрузке и дыхании чистым кислородом помогло легко исключить венозно-артериальные шунты как причину гипоксемии. При нагрузке ( $HbO_2$ —95%) и дыхании чистым кислородом насыщение артериальной крови у больного удалось повысить до 98% (при шунтах дыхание кислородом не улучшает оксигенацию крови, физическая нагрузка вызывает резкое снижение  $HbO_2$ ).

Наиболее важным исследованием являлось определение минутного объема дыхания, которое составило всего 78%. Объем альвеолярной вентиляции — 87%, то есть наблюдалась легочная и альвеолярная гиповентиляция (рис. 2). Об альвеолярной гиповентиляции свидетельствовало и увеличение парциального напряжения  $CO_2$  в артериальной крови до 7,3 кПа. Остальные показатели внешнего дыхания были следующими: жизненная емкость легких — 38%, максимальная вентиляция — 36%, остаточный объем — 3,8 л, общая емкость  $\approx$  6,0 л, соотношение последних двух показателей — 51%. Равномерность альвеолярной вентиляции: в конце 7-минутного дыхания кислородом содержание азота в альвеолярном воздухе равнялось 1,9%; мощность выдоха — 2,8 л/с, после эуфилина — 3,2 л/с; скорость прироста парциального давления  $CO_2$  в альвеолярном воздухе — 0,3 кПа/с, рН — 7,44.



Рис. 2. Спирограмма больного Ж. 54 лет.

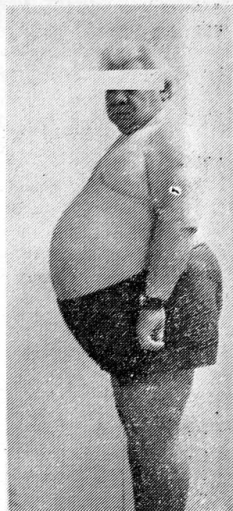


Рис. 1. Больной Ж. 54 лет, с пиквикским синдромом.

Снижение жизненной емкости легких, их максимальной вентиляции, мощности выдоха, увеличение остаточного объема легких, соотношения остаточного объема легких с их общей емкостью, неравномерность вентиляции, а са-

емое главное, альвеолярную и легочную гиповентиляцию можно объяснить ожирением, высоким стоянием диафрагмы.

Таким образом, причиной гипоксемии и гиперкапнии по результатам клинико-инструментальных исследований являлась только альвеолярная гиповентиляция. В связи с этим установлен следующий диагноз: ожирение IV ст., пикквикский синдром, легочно-сердечная недостаточность II ст.

Диагноз был подтвержден и результатами последующего лечения. При терапии диетой с суточной энергоемкостью не более 4187 Дж, мочегонными средствами и кровопусканиями больной похудел за 18 дней на 8 кг. Прошли сонливость, одышка, улучшились показатели внешнего дыхания.

Больной наблюдается нами в течение 8 лет. Масса тела продолжает нарастать (при осмотре в 1985 г.— 160 кг), легочно-сердечная недостаточность прогрессирует. Состояние несколько улучшается при снижении массы тела, что наблюдается в летнее время.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов В. Х. Клин. мед., 1980, 4, 94.—2. Вейн А. М., Лагаш Л. П., Яхно Н. Н. Там же, 1971, 1, 55.—3. Коган Б. Б. Там же, 1962, 4, 27.—4. Коган Б. Б., Даниляк Н. Г., Злочевский П. М. Сов. мед., 1966, 10, 81.—5. Панченко В. М., Злочевский П. М., Емельянов Г. Д. Клин. мед., 1969, 12, 126.—6. Саидов Г. С., Кайлаков А. М. Там же, 1969, 12, 129.—7. Burwell C. S., Robin E. D., Whally R. D. et al. Am. J. Med., 1956, 21, 811.—8. Harvey R. M., Ferrer M. I. Circulation, 1960, 21, 236.

Поступила 03.12.85.

УДК 616.284—002.2:616.28—008.1—031.49

## О НАРУШЕНИИ СЛУХА ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

А. Я. Нугуманов

*Кафедра оториноларингологии (зав.—проф. Л. Г. Сватко) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Известно, что при односторонних патологических процессах внутреннего уха, таких как хронический гнойный средний отит, происходит понижение вестибулярной возбудимости и на противоположной стороне. Это расценивают как компенсаторный процесс, связанный с изменениями в ядерных структурах центральных отделов вестибулярного анализатора противоположной стороны [1].

При исследовании слуховой функции больных, длительно страдающих односторонним хроническим гнойным средним отитом, мы обратили внимание на то что наряду с понижением слуха на больное ухо по смешанному типу нередко имело место снижение слуха и на противоположное ухо по типу нейросенсорной тугоухости. Еще более выраженными эти изменения были при сочетании хронического гнойного среднего отита с лабиринтитом. У больных в возрасте 50 лет и старше понижение слуха на противоположное ухо, превышающее возрастные пороги, встречалось более часто.

При анализе клинического материала какой-либо отчетливой зависимости от формы хронического гнойного среднего отита выявить не удалось, кроме длительного непрерывного или часто рецидивирующего гноеетечения из уха («с детства» или «всю жизнь», то есть десятки лет). Среди обследованных были больные с мезотимпанитом, эпитимпанитом, а также после перенесенных в прошлом санлирующих операций с продолжающимся гноеетечением.

Хронический средний гнойный отит характеризовался упорным, неподдающимся традиционным методам консервативного лечения течением процесса. При отоскопии наблюдались обильные слизистые и слизисто-гнойные выделения, отек и утолщение слизистой барабанной полости, наличие полипов и грануляций. Изложенное выше позволяло предположить аллергический характер патологического процесса в ухе.

Из 689 больных хроническим гнойным средним отитом, леченных в клинике более чем за 2 года, у 334 был односторонний процесс. Из них в разработку вошли 150 историй болезни, поскольку были исключены все случаи, где имелись малейшие указания на перенесенные и сопутствующие заболевания, способные повлиять на функцию внутреннего уха, то есть травмы, инфекции, интоксикации, профессиональные и другие факторы. Кроме того, с целью исключения влияния

возрастного фактора были проанализированы только те истории болезни и аудиограммы, которые принадлежали больным моложе 40 лет.

Согласно выбранным историям болезни, у 43 из 150 больных односторонним хроническим гнойным средним отитом не выявлено признаков поражения лабиринта как больного, так и противоположного уха. Остальные 107 больных условно разделены на 3 группы по критерию повышения порогов костнопроведенных звуков на больное ухо и по выраженности лабиринтных расстройств. В 1-ю группу вошли 49 больных, у которых пороги костнопроведенных звуков достигали 30 дБ, четких указаний на признаки поражения лабиринта не было. 2-ю группу составили 38 человек с показателями костной проводимости более 30 дБ, диагностирован хронический гнойный средний отит, сочетавшийся с латентно протекающим лабиринтитом, а в анамнезе отмечены эпизоды лабиринтных расстройств. В 3-ю группу (20 чел.) включены больные с «обрывами» по костной проводимости или чаще с полной глухотой на больное ухо; имелось указание на хронический гнойный средний отит, осложненный явными формами серозного или гнойного лабиринтита.

У 41 больного 1-й группы обнаружено повышение тональных порогов на противоположное ухо при костном звукопроведении не менее чем на 10 дБ на частоты 4000—8000 Гц. У 34 человек из 2-й группы отмечалось повышение тональных порогов при костном звукопроведении на противоположное ухо. Повышение порогов в зоне речевых частот составляло  $21,37 \pm 2,07$  дБ на больное ухо,  $8,82 \pm 0,98$  дБ — на противоположное. На частоте 4000 Гц пороги костного звукопроведения на больное ухо повышались в среднем на  $24,41 \pm 2,27$  дБ, на противоположное — на  $7,08 \pm 1,06$  дБ. У 13 больных на частоте 2000 Гц имело место снижение аудиометрической кривой костной проводимости в виде зубца Кархарта до 15 дБ. На частоте 8000 Гц повышение порогов на больное ухо в среднем было  $45,0 \pm 2,38$  дБ, на противоположное —  $18,53 \pm 2,33$  дБ.

У 16 больных 3-й группы было значительное повышение костнопроведенных звуков на противоположное ухо. Так, в зоне речевых частот у 5 человек на стороне пораженного уха восприятие звуков полностью отсутствовало, у остальных достигало в среднем  $33,5 \pm 5,0$  дБ, на противоположное ухо — до  $15,4 \pm 2,05$  дБ. У 7 пациентов звуковосприятие на больное ухо на частоте 4000 Гц отсутствовало, у остальных составляло  $50 \pm 4,42$  дБ, на противоположное ухо было повышено до  $16,88 \pm 3,38$  дБ. На стороне пораженного уха восприятие звуков на частоте 8000 Гц полностью отсутствовало, на противоположной стороне —  $25,67 \pm 4,39$  дБ. У одного больного наблюдался «обрыв» аудиометрической кривой.

Таким образом, у 91 (60,7%) из 150 больных было обнаружено поражение противоположного уха (рис. 1 и 2).

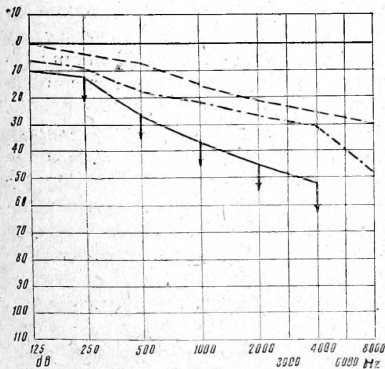


Рис. 1. Усредненные показатели повышения порогов костнопроведенных звуков на больное ухо. Пунктирная линия — 1-я группа, пунктир-точка — 2-я группа, сплошная линия — 3-я группа.

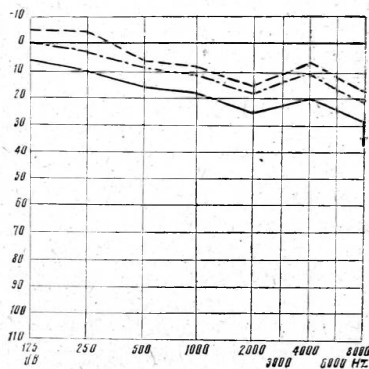


Рис. 2. Усредненные показатели повышения порогов костнопроведенных звуков на противоположное ухо. Обозначения на рис. 1.

У всех больных наряду с нарушениями слуховой функции было выявлено параллельное понижение вестибулярной возбудимости как на больное, так и на здоровое ухо, что было отмечено нами в предыдущей работе [2].

Таким образом, длительное рецидивирующее течение хронического гнойного отита, особенно в сочетании с тяжелыми формами лабиринтитов, приводит к часто-

му и более тяжелому поражению противоположного уха при одностороннем хроническом гнойном среднем отите.

Изложенное выше подтверждает обоснованность современной техники щадящей микрохирургической санации любых форм хронического гнойного среднего отита на возможно более ранних сроках.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Левашов М. М. Журн. ушн., нос., горл. бол., 1979, 5, 29.— 2. Серебрякова С. Н., Нугуманов А. Я. В кн.: Тезисы V Всероссийского съезда оториноларингологов. Ижевск, 1984.

Поступила 01.03.86.

УДК 616.831.4—053.7.005—08

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПУБЕРТАТНОГО СИНДРОМА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ

*И. В. Каюшева*

*Кафедра госпитальной терапии № 2 (и. о. зав.— доц. А. Д. Голубев) Пермского медицинского института*

Гипоталамический пубертатный синдром — распространенное заболевание подросткового и юношеского возраста, которое возникает в периоде формирования физического статуса и личности. Для него характерны поражение межзачаточного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринная дисрегуляция (гиперкортицизм, гиперальдостеронизм, гиперпролактинемия, нарушения продукции гонадотропинов) [1, 26, 3, 4]. Нередко данный синдром ограничивает пригодность юношей и девушек для некоторых профессий, требующих физического и эмоционального напряжения, в частности к военной службе. Между тем при своевременном и систематическом лечении этого недуга возможна реабилитация больных. Следует подчеркнуть, что до настоящего времени нет классификации гипоталамического пубертатного синдрома, что затрудняет как оценку трудоспособности, так и обмен опытом лечения. Мы предлагаем классификацию, которая разработана на основании обследования 677 больных, из них за 211 мы наблюдали в течение 1—22 лет.

Указанный синдром вызывают черепно-мозговые травмы, тонзиллярная инфекция, различные вирусные заболевания. При систематическом перекормливании и конституциональной предрасположенности к ожирению, которые также могут стать провоцирующими факторами, дисфункция гипоталамуса развивается вторично, и ожирение не служит показателем тяжести заболевания. Мы выделяем 3 степени тяжести гипоталамического пубертатного синдрома (табл.).

Гипоталамические нарушения могут со временем исчезать (у 38% больных), вплоть до практического выздоровления (у 16%); сохраняться, не нарастая (у 26%); прогрессировать с появлением новой симптоматики (у 14%). Нередко (у 22%) заболевание приобретает рецидивирующее течение, при котором гипоталамические расстройства то исчезают, то возникают вновь после стрессовых ситуаций, то есть протекает с фазами обострения и ремиссии. Признаками фазы обострения выступают появление или усиление головных болей, нарастание массы тела, несмотря на обычную или меньшую энергоемкость рациона и двигательную активность; покраснение стрий, повышение АД, усугубление менструальных нарушений у девочек. При ремиссии стрии бледнеют, снижается масса тела даже при менее строгом соблюдении субэнергоемкой диеты. Из осложнений синдрома следует выделять поликистозную дегенерацию яичников, которая проявляется длительным (более года) нарушением менструального цикла по типу как олигоопсоменореи, так и гиперполименореи; ановуляторной, рентгенологическими признаками увеличения яичников; гиперпролактинемией, сниженной или повышенной продукцией ЛГ, а также миокардиодистрофией. Приводим нашу классификацию гипоталамического пубертатного синдрома.

1. **По этиологии:** после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, вследствие конституционально-экзогенного ожирения, нейроэндокринной перестройки пубертатного периода, смешанной этиологии.

2. **По клиническому варианту:** с преобладанием ожирения, гиперкортицизма;

## Основные признаки тяжести гипоталамического пубертатного синдрома

Степени тяжести	Жалобы	Ожирение, степень	Внутричерепная гипертензия	Половое развитие	АД	Трофические расстройства	Гормональные нарушения
Легкая	нет	0—I	нет	соответствует норме	нормальное, изредка повышенное	стрии	гиперинсулинизм, гиперкортикотропизм, гиперкортицизм
Средняя	головные боли, тучность	I—III	выявляется рентгенологически	умеренно ускорено или замедлено	транзиторная гипертензия	стрии, цианоз, фолликулит	гиперинсулинизм, гиперкортикотропизм, гиперкортицизм, гипертрофия, гиперпролактинемия
Тяжелая	многообразные	III—IV	выявляется рентгенологически и клинически	резко нарушено (поликистоз яичников, гинекомастия)	стойко повышено	стрии, цианоз, фолликулит, облысение, пигментация	гиперинсулинизм, гиперкортикотропизм, гиперкортицизм, гипертрофия, гиперпролактинемия, выраженный диспитуитаризм, вторичный гипотиреоз

вегетососудистых расстройств, герминативных нарушений — с задержкой полового развития, с ускорением полового созревания.

3. По степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

4. По течению процесса: прогрессирующее, стабильное, регрессирующее, рецидивирующее (фаза обострения или ремиссии).

5. Осложнения: поликистозная дегенерация яичников, миокардиодистрофия, гинекомастия.

Цель терапии гипоталамического пубертатного синдрома — нормализация функции системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы. Принципы комплексного лечения больных следующие.

1. Этиотропная терапия: устранение факторов, которые могут вызвать или поддерживать патологический процесс в межучном мозге.

2. Патогенетическая терапия: улучшение трофических процессов в клеточных структурах центральной нервной системы и в первую очередь гипоталамуса; проведение дегидратационной терапии для ликвидации явной или скрытой внутричерепной гипертензии; назначение курсов рассасывающей и противовоспалительной терапии, так как при данном синдроме, как правило, выявляется резидуальная микроочаговая церебральная симптоматика.

3. Лечение синдромов и осложнений: ожирения, гормональных нарушений, невротоподобного состояния и вегетативных расстройств, артериальной гипертензии.

Возможности этиотропной терапии ограничены, поскольку между воздействием причины и развитием заболевания проходят различные сроки. Необходимо выявлять и устранять очаги инфекции, в частности санировать носоглотку и полость рта. При гипоталамическом пубертатном синдроме ликворная гипертензия, как правило, бывает компенсированной, тем не менее она обуславливает постоянные головные боли, гормональные и обменные нарушения. В качестве дегидратационных средств можно использовать 30% раствор тиосульфата натрия внутривенно по 10 мл, 25% раствор сернокислой магнезии по 10 мл внутримышечно, 40% раствор уротропина по 10 мл внутривенно (курс — 10—12 инъекций). Салуретики надо применять осторожно и только при задержке жидкости в тканях. При обострении синдрома целесообразно принимать глицерин по 30 г внутрь 1 раз в 7—10 дней. Рассасываю-

чая терапия включает курсы биогенных стимуляторов, лидазы, спленина, взвеси плащеты, хлористого кальция подкожно по Воробьеву, йодистого натрия внутримышечно и пр. Улучшение трофики ЦНС достигается назначением глутаминовой кислоты, церебролизина по 1 мл 20—40 инъекций; пираретама по 0,4 г 3 раза в день в течение 2 мес или внутривенно 5 мл 20% раствора (курс — 10—20 вливаний); энцефабола, аминалена (гаммалон), а также препаратов, улучшающих церебральное кровообращение: стугерона, циннаризина, кавинтона (курс — 2—3 мес). Положительно влияют на метаболизм гипоталамуса витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, С.

Диетотерапия данного синдрома не отличается от таковой при других формах ожирения. Целесообразно постепенно приучать больного подростка к субэнергетической диете, чтобы ограничение в еде не было слишком тягостным. Принимать пищу следует 6 раз в сутки со следующим распределением энергоемкости: завтрак — 40%, 2-й завтрак — 10%, обед — 30%, полдник — 5%, ужин — 10%, поздний ужин — 5%. Опыт показал, что лечебное голодание неэффективно, его нельзя признать физиологическим для растущего, формирующегося организма. Разгрузочные дни (мясные, творожные, кефирные, молочные) надо проводить в условиях стационара или в воскресные дни, чтобы не нарастала физическая слабость.

Адипозин в комплексном лечении ожирения при гипоталамическом пубертатном синдроме необходимо назначать по 50 мг в сутки, то есть одну инъекцию. При плохой переносимости дозу следует снижать вдвое или вводить в 2 приема по 25 мг (курс лечения — 20—30 дней). Об осложнениях при лечении адипозинем и их профилактике мы сообщали ранее [2а]. Аноректики показаны только при выраженной булимии или полифагии. С этой целью можно использовать бигуаниды (до еды 1—2 раза в день), поскольку они угнетают центр аппетита гипоталамуса, подавляют всасывание глюкозы в кишечнике, снижают уровень холестерина и β-липопротеидов в крови. Анорексигены — производные фенамина — следует давать больным только в крайних случаях: они не физиологичны для подростков. Лучшим препаратом из этой группы является дезопимон.

Повышение физической активности — обязательное условие успешного лечения ожирения при указанном синдроме. Рекомендуются утренняя зарядка, ходьба, туризм, катание на лыжах, коньках, велосипеде, плавание и т. д. Надо категорически запрещать больным заниматься теми видами спорта, при которых возможны дополнительные травмы черепа или резкие смещения столба ликвора (бокс, борьба и т. п.). Им противопоказано участие в соревнованиях; от уроков физического воспитания в школе их целесообразно освобождать в связи с необходимостью занятий лечебной физкультурой по индивидуальной программе. Больные должны избегать инсоляции, которая вызывает обострение синдрома.

Заместительная гормонотерапия не имеет ведущего значения в лечении: дегидратационная, рассасывающая терапия, улучшение трофики мозга, борьба с ожирением приводят, как правило, к устранению гормональных расстройств. При вторичном гипотиреозе показаны тиреоидные гормоны, доза которых подбирается индивидуально. Тиреоидин и трийодтиронин целесообразно также назначать больным без клинических признаков тиреоидной недостаточности, но при выраженном ожирении и тканевых отеках, поскольку тиреоидные гормоны способствуют выведению жидкости и повышают основной обмен. При нарушении менструального цикла циклическая гормонотерапия неэффективна, так как при данной эндокринопатии она является лишь симптоматической. Не требуется гормональное лечение задержки полового развития у мальчиков — половое становление у них завершается спонтанно, в таких случаях необходимо лечение гипоталамического синдрома.

При выраженном неврозоподобном состоянии у больных гипоталамическим пубертатным синдромом, особенно при нарушении сна, седативные препараты (валериана, пассифлора, пустырник и т. д.) обязательны в комплексном лечении. Транквилизаторы при данной эндокринопатии надо использовать с осторожностью, поскольку они увеличивают гиперпролактинемия. Только при высокой артериальной гипертензии (>21,3/13,3 кПа) требуется специальное назначение гипотензивных препаратов; следует отдавать предпочтение миотропным средствам, салуретикам. β-адреноблокаторы тормозят липолиз [5] и, следовательно, при данной эндокринопатии не показаны. Из-за влияния на гипоталамус резерпин и его производные назначать также нецелесообразно.

Новым способом физиотерапевтического теплового воздействия на межучастный мозг является битемпоральная индуктотермия. Для ее проведения необходимы аппараты УВЧ-66 или УВЧ-30 с приставкой ЭВТ. Частота электромагнитного поля, подаваемого на аппликатор, — 40 МГц, мощность поля — 20—30 Вт, экспозиция при мощности 20 Вт — 10—12 мин, 30 Вт — 8—10 мин (курс — 10—12 сеан-



сов). При указанном синдроме используется трансорбитальное введение йодистого калия, лидазы, эуфиллина, никотиновой кислоты, а также суперэлектрофорез 5% раствора ацетилсалициловой кислоты из 15% раствора диметилсульфоксида.

Тактика комплексной дифференцированной терапии гипоталамического пубертатного синдрома должна быть следующей. Если диагноз заболевания поставлен впервые, то при его легкой форме необходимо кроме режима и диеты применять аминокислоты и провести курс битемпоральной индуктотермии. При заболевании средней тяжести в комплексе включают дегидратационные, рассасывающие средства, аминокислоты, витамины, физиотерапевтическое лечение. При тяжелой форме, кроме того, необходимо лечение осложнений. При средней и тяжелой формах курсы лечения требуется повторять в 1-й год через каждые 3 мес, на 2-й — через каждые 4—5 мес, на 3-й — 1 раз в полгода, на 4-й — 1 курс. Применяемые препараты надо чередовать и постепенно переходить к монотерапии, выбирая препарат в зависимости от симптоматики заболевания и переносимости лекарственных средств. В дальнейшем вплоть до завершения периода пубертации необходимо проводить профилактику обострения заболевания, то есть перед повышенными психоэмоциональными нагрузками (например, экзаменационная сессия) или другими стрессовыми ситуациями показан курс аминокислот, а после перенесенных инфекций — профилактические курсы дегидратационной и противовоспалительной терапии (например, сернокислая магнезия и алоэ). При легкой форме заболевания после курса лечения необходимо наблюдать за пациентом: если регрессия не наступит, то через 6 мес следует лечение повторить. При обострении синдрома необходим повторный комплекс лечения, а также повторные курсы терапии через 4—6 мес. При подборе комплексов терапии важно учитывать этиологический фактор: если в анамнезе были травмы черепа, нельзя назначать тепловые физиотерапевтические процедуры и усиливать дегидратацию. При гипоталамических нарушениях, возникших в результате конституционально-экзогенного ожирения, лечение должно быть направлено на ликвидацию ожирения. При наличии очагов инфекции и синдроме постинфекционного генеза требуется усилить антибактериальную терапию.

Необходимо раз и навсегда отказаться от рентгенооблучения гипоталамо-гипофизарной области при гипоталамическом пубертатном синдроме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А. и соавт. *Вопр. охр. мат.*, 1973, 6, 48.— 2. Каюшева И. В. а) Там же, 1977, 7, 85; б) *Казанский мед. ж.*, 1984, 2, 156.— 3. Палей А. А. В кн.: *Вопросы нейро-гормональной патологии в геронтологии*. Горький, 1972.— 4. Старкова Н. Т. *Клиническая андрология*. М., Медицина, 1973.— 5. Kather H., Simon B. *Deutsche Med. Woch.*, 1980, 105, 26, 936.

Поступила 30.10.85.

## ОБЗОР

УДК 616.12—008.331.1—085.28—06

### ИЗМЕНЕННАЯ РЕАКЦИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЕЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

*Д. Н. Лазарева*

*Кафедра фармакологии № 1 (зав.— проф. Д. Н. Лазарева) Башкирского медицинского института им. XV-летия ВЛКСМ*

Имеющиеся в литературе сведения о реакциях организма на лекарственные вещества при гипертонической болезни в эксперименте и клинике касаются средств как патогенетической терапии (гипотензивные, спазмолитические, седативные и др.), так и тех лекарственных препаратов, применение которых на фоне гипертонии возможно по поводу сопутствующих заболеваний.

С практической точки зрения большой интерес представляют данные об изменении чувствительности больных с гипертонической болезнью к гипотензивным средствам. Установлено, что при этом заболевании усиливается гипотензивный эффект ряда лекарственных средств. Более значительно снижают АД ганглиоблокаторы [7], мефрузид [15], дебризохин [20], дроперидол [6] и др., а также адreno- и симпатолитики. Более выраженную брадикардию и гипотензию у больных гипертонией по сравнению

со здоровыми вызывают  $\beta$ -адреноблокаторы [17, 23], алпренолол [24], тимолол [28], что может быть связано как с изменением фармакокинетики препаратов [22], так и с уменьшением числа  $\beta$ -адренорецепторов. Экспериментально на крысах показано, что в сердце животных с гипертензией понижается число  $\beta$ -адренорецепторов. Это рассматривается как компенсаторная реакция на увеличение симпатической активации сердца при гипертензии [32].

У больных с гипертензией для одинакового со здоровыми учащения пульса необходимо вводить большие дозы  $\beta$ -адреномиметика изадрина [31]. Блокаторы кальциевых каналов также вызывают у них более значительное снижение АД, чем у здоровых, причем нифедипин и верапамил — при однократном и повторном их применении [25, 27]. Гипотензивный эффект фелодипина усиливается при высоком исходном АД [11]. Выраженность увеличения кровотока предплечья под влиянием верапамила у больных эссенциальной гипертензией зависит от высокого содержания адреналина в плазме [16]. У здоровых лиц такого эффекта не обнаружено.

Агонист дофамина — бромкриптин — снижает АД у больных эссенциальной гипертензией более значительно, чем у нормотоников, и, кроме того, сильнее уменьшает прирост норадреналина при переходе из горизонтального в вертикальное положение [30].

Выраженность гипотензивного эффекта и характер действия гипотензивных препаратов у больных с гипертензией меняются в зависимости от стадии и формы заболевания. По данным П. И. Мищенко [8], в I, II и III стадиях гипертензионической болезни резерпин значительно увеличивает скорость почечного кровотока, но у больных со злокачественной формой гипертензии благоприятных изменений кровотока не вызывает.

Антагонист ангиотензина — саралазин — снижает АД более значительно у больных с реноваскулярной гипертензией, чем у лиц с нормотонией, что указывает на его роль в патогенезе этой формы гипертензии [13]. К такому же выводу приходят Броун и соавт. [17], заметившие, что саралазин вызывает снижение АД только у тех больных гипертензией, у которых имеется повышенный уровень ренина и ангиотензина II.

Представляют интерес наблюдения о возможности повышения АД под влиянием саралазина у больных с гипертензией с низкой активностью ренина плазмы, при недостатке натрия в диете, причем у больных с нормальной активностью ренина АД не изменяется, а у здоровых лиц оно снижается [26]. У больных с гипертензией в сочетании со стенозом почечных артерий саралазин снижает АД, а у больных с хронической почечной недостаточностью, односторонней сморщенной почкой, синдромом Кушинга, первичным альдостеронизмом — повышает его [14]. Вероятно, в патогенезе гипертензии при указанных заболеваниях роль ренин-ангиотензивной системы неодинакова. Так, пропранолол у больных с эссенциальной гипертензией и здоровых лиц снижает уровень ренина более существенно, чем у больных с почечной гипертензией, что указывает на независимость уровня базального ренина в плазме от симпатической активности при почечной гипертензии и может иметь значение для дифференциальной диагностики форм гипертензии [30]. Действительно, у больных с почечной гипертензией один пропранолол и в сочетании с фуросемидом снижает уровень АД больше, чем у больных с эссенциальной гипертензией [21]. У больных с повышенной активностью ренина АД снижается больше под влиянием гипотиазида. Возможно, одной из причин изменения действия диуретиков является замедление у больных с гипертензией их выведения [12]. Кроме того, имеет значение, видимо, и неоднотипное влияние фуросемида на метаболизм простагландинов.

Фуросемид повышает экскрецию простагландинов у больных с эссенциальной гипертензией больше, чем у здоровых [11, 28], кроме того, он может увеличивать синтез ПГЕ<sub>2</sub> за счет подавления активности ПЕ<sub>2-9</sub> кеторедуктазы, которая катализирует превращение ПГЕ<sub>2</sub> в ПГФ<sub>2</sub> $\alpha$ .  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызывать неодинаковую гипотензию не только при различных формах, но и в разных стадиях гипертензии. Так, у больных с гипертензионической болезнью IB и IIA стадий и почечной гипертензией лабильного характера преимущественно с гипертензионическим типом кровообращения индерал уменьшает МОС и умеренно повышает периферическое сопротивление. При гипертензии IB стадии и почечной гипертензии стойкого и тяжелого характера препарат наряду с гипотонией снижает периферическое сопротивление и умеренно повышает МОС [5].

Неодинаковую гипотензию и изменение уровня вазоактивных веществ вызывают препараты при однократном и длительном применении. Так, у больных с эссенциальной гипертензией и нормальной активностью ренина каптоприл приводил к снижению АД, концентрации альдостерона и к увеличению активности ренина в крови. У больных с низкой активностью ренина снижение АД происходило без изменения активности ренина и уровня альдостерона. Длительное применение препарата сопровождалось снижением АД независимо от исходной активности ренина крови без изменения уровня альдостерона и активности ренина [19].

Спиронолактон (в дозе 300 мг/кг в сутки в течение месяца) на АД здоровых не влиял, а у больных с эссенциальной гипертензией снижал его на 8,9/4,9 кПа. Катапрессан (клонидин, гемитон) давал наилучший гипотензивный эффект у больных с эссенциальной гипертензией, менее выраженным он был при атеросклеротической и нефрогенной гипертензии [27]. При лечении октадином (исмелином) больных с гипертензионической болезнью в сочетании с неврологическими расстройствами побочные эффекты (общая и мышечная слабость, ортостатический коллапс, брадикардия, понос, сухость

или набухание слизистой оболочки носа) наиболее часто возникают у больных с дисцифальным синдромом, что свидетельствует о более значительном повышении тонуса холинергического отдела нервной системы [4].

Более сильное депрессорное действие при гипертонии оказывают барбитураты. По мнению Н. Н. Буяновой [3], вводить барбитураты больным с выраженным гипертензивным синдромом необходимо особенно осторожно, так как даже при медленном введении у большинства таких пациентов АД снижается на 7—8 кПа.

Больные с гипертонической болезнью очень чувствительны к брадикинину [1]. Иначе они реагируют на введение атропина. У здоровых лиц атропин снижает АД, минутный и ударный объемы сердца, вызывает учащение пульса и умеренное повышение периферического сопротивления, а у больных с выраженной гипертонией подкожное введение атропина повышает АД за счет увеличения периферического сопротивления [2]. Трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин) у больных с эссенциальной гипертонией снижают систолическое АД в большей мере, чем у здоровых; после приема препаратов увеличивается выделение с мочой адреналина, норадrenalина и некоторых метаболитов катехоламинов [18].

При гипертонической болезни венечные сосуды имеют склонность к спастическим реакциям [1]. Так, в изолированных сердцах погибших больных эуфилин часто вызывал сужение коронарных сосудов. Сосудосуживающее действие препарата было особенно выраженным на сердцах людей, умерших от мозгового инсульта. Строфантин в таких случаях обуславливал расширение венечных сосудов.

Метахолин у людей с предрасположенностью к гипертонии давал более заметное, чем у здоровых, повышение АД, учащение сердечных сокращений и сердечного выброса, что является результатом повышенной реактивности симпатической нервной системы у лиц с генетически детерминированной гипертензией [29].

В зависимости от исходного АД может изменяться и характер действия препарата. Так, препараты майского ландыша при повышенном АД снижают его, а при пониженном — повышают [10].

Различное влияние оказывают психотропные средства на функции центральной нервной системы у здоровых и больных с гипертонией. Так, метилдофа у здоровых ухудшает способность обучаться, а у больных, напротив, повышает эти способности, стимулируя мыслительные процессы [9].

Итак, при гипертонии отмечается усиление действия ряда прессорных и гипотензивных средств. Вместе с тем констатированы и парадоксальные изменения АД при назначении изадрина, атропина, папаверина, сальсолина, платифиллина, препаратов ландыша, адреналина (в малых дозах). Различия в степени усиления как депрессорного, так и прессорного эффекта лекарственных веществ обусловлены, вероятно, многообразием патогенетических механизмов возникновения гипертонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. В., Чечулин Ю. С. Очерки по реактивности сердечно-сосудистой системы. М., Медицина, 1965.— 2. Буянов П. В. Воен. мед. журн. 1962, 1, 78.— 3. Буянова Н. Н. Экспер. хир. и анестезиол. 1966, 1, 63.— 4. Виничук С. М. Клин. мед. 1970, 9, 50.— 5. Кавтарадзе В. Г., Микович А. И. Кардиология, 1975, 8, 87.— 6. Кравцов В. Л., Врач. дело, 1973, 7, 4.— 7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1972.— 8. Мищенко П. И. Терх. арх., 1961, 5, 19.— 9. Самойлова З. Т. О действии сосудорасширяющих веществ на почечное и коронарное кровообращение при экспериментальной гипертонии, атеросклерозе и их сочетании. Автореф. докт. дисс. М., 1964.— 10. Сверчкова В. С. В кн.: Фармакология и фитохимия растительных и синтетических препаратов Казахстана. Алма-Ата, Изд-во АН Каз. ССР, 1968.— 11. Abe Keischi, Yasnyima, Chiba Satorn, et al. Prostaglandins, 1977, 14, 513.— 12. Andreasen F., et al. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1978, 14, 4.— 13. Beal Don, Drejovne Carlos, Gillis John S. Res Commun. Psychol. Psychiat. and Behav., 1980, 5, 2.— 14. Beckerhoff R., Vetter W., Furrer I. Dtsch. med. Wochenschr., 1976, 101, 398.— 15. Bergstrom J., Hultman E., Solheim S. B. Acta med. Scand., 1973, 194, 427.— 16. Bokelman D., Kuschke H. G. Arch. Kreisf.-Forsch., 1965, 46, 148.— 17. Brown I. I., Brown W. C. B., Franger K., et al. Austral and N. Z. J. Med. 1976, 6, suppl. 3.— 18. Chodera A., Konkiewicz B., Nowakomska E., Godlewski J. Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm., 1979, 17, 7.— 19. Ferguson R. K. et al. Life Sci., 1982, 30, 1.— 20. Flammer Y., Weidmann P., Gluck Z., Ziegler W. H. Amer. J. Med., 1979, 66, 1.— 21. Gavras H. et al. Clin. Sci., 1981, 61, 7.— 22. Ichizaki Takashi et al. J. Clin. Pharmacol., 1978, 8, 11.— 23. Ishii Hisakazu, Itoh Keizo, Nose Takashi. Eur. J. Pharmacol., 1980, 64, 1.— 24. Kubo Takao, Kuwahara Misako, Misu Yoshimi. Jap. J. Pharmacol., 1984, 36.— 25. Lahe B. Clin. and Exp. Pharm. and Physiol., 1975, 2, 411.— 26. Mac Gregor G. A. Daves P. M. Clin. Sci. and Mol. Med., 1976, 51, 3.— 27. Novelli E., Griollo A. Minerva cardiangiolo., 1973, 21, 748.— 28. Rathaus M., Baseminger S., Bernheim I. Isc. J. Med. Sci., 1980, 16, 2.— 29. Schulte W., Diederich N. V., Eiff A. W., Nens H. Clin. and Exp. Hypertens., 1984, 6.— 30. Skrabal F., et al. Brit. Med. J., 1976, 602, 8.— 31. Tikkanen Y., Fyhrquist F., Tik-

## ОБМЕН ОПЫТОМ И АННОТАЦИИ

УДК 616.14—089.819.1

**В. Е. Григорьев, В. П. Панкова, А. Г. Хисамутдинов, Р. И. Туишев (Казань).  
Опыт использования лифузоля при катетеризации сосудов**

В последнее время для защиты операционных ран и послеоперационных кожных швов от инфекции (вместо наклейки и повязки), кожи от мацерации при свищах, для профилактики пупочного сепсиса у новорожденных довольно широко и с успехом используется аэрозольный пленкообразующий препарат лифузол. Действующим началом препарата является фурациллин, который активен в отношении ряда грамотрицательных и грамположительных микробов.

С целью профилактики осложнений в отделении анестезиологии и реанимации мы проводили клиническое испытание указанного препарата в качестве местного антисептического средства для фиксации катетера, находящегося в подключичной вене.

Методом случайной выборки были сформированы 2 идентичные группы больных из отделений различного профиля: нейрохирургического, хирургического, травматологического, детской хирургии, ЛОР, челюстно-лицевой хирургии. В 1-ю группу вошли 177 больных, у которых при катетеризации подключичной вены был применен препарат лифузол; 187 больным 2-й группы фиксация катетеров проводилась обычным способом с помощью лейкопластыря.

Лифузол рассыпали с расстояния 10—15 см от обрабатываемой поверхности в течение 1—2 с трехкратно, с небольшими паузами (15—30 с) для подсыхания пленки, затем катетер фиксировали пластырем.

Среди больных 2-й группы были зарегистрированы осложнения в виде сепсиса (у 1,6%), инфильтрации в области введения катетера (у 4,8%), мацерации кожи (у 1,1%), причем последняя отмечалась только у больных детского хирургического отделения.

У больных 1-й группы каких-либо инфекционных осложнений, а также мацерации кожи от пластыря и прочих осложнений, связанных с постановкой подключичных катетеров, не было зарегистрировано. Побочных эффектов при работе с лифузолом не выявлено. Данный метод может быть рекомендован в широкой практике отделений анестезиологии и реанимации с целью профилактики осложнений.

УДК 616.127—005.4—085.217.34

**Л. С. Юданова, О. Д. Локшина (Саратов). Влияние нитроглицерина и обзидана на сократительную способность миокарда и гемодинамику у больных с различными типами кровообращения**

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния однократного приема нитроглицерина и обзидана на сократительную способность миокарда по показателям гемодинамики у больных с различными формами ишемической болезни сердца.

Клинико-инструментальное обследование проведено у 52 больных (40 мужчин и 12 женщин) ишемической болезнью сердца в возрасте от 42 лет до 71 года. Среди них было 9 больных со стабильной формой стенокардии напряжения II и III функционального класса, 4 — с прогрессирующей стенокардией, 24 — с острым инфарктом миокарда, 7 — с недостаточностью кровообращения I и IIА степени (из них у 3 было нарушение сердечного ритма). У 15 больных ишемическая болезнь сердца сочеталась с гипертонией. По данным инструментальных исследований были выделены следующие гемодинамические варианты: эукинетический (у 6), гипокинетический (у 17), гиперкинетический (у 21), застойный (у 8).

В исходном состоянии утром натощак, через 5 мин после приема 0,5—1,0 мг нитроглицерина сублингвально и через 60 мин после приема внутрь 80 мг обзидана регистрировали ЭКГ в 12 отведениях, апекскардиограмму и тетраполярную реограмму. Были проанализированы 8 параметров: ударный и минутный объем, сердечный индекс, удельное периферическое сопротивление, объемная скорость изгнания крови, мощность сердечных сокращений, расход энергии на перемещение 1 л минутного объема, конечное диастолическое давление в левом желудочке.

Однократный прием обзидана в обычной дозе снижает нагрузку на сердце и уменьшает потребность в кислороде только у тех больных ишемической болезнью сердца, у которых в исходном состоянии отмечались признаки гипердинамии и удовлетворительные сократительные резервы миокарда. У больных с тяжелым поражением миокарда и исходно низкими показателями сердечного выброса ( $<0,05 \text{ л} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ )

последний повышается, при этом увеличивается конечное диастолическое давление в левом желудочке и потребление кислорода, что следует учитывать при плановом применении  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с недостаточностью кровообращения, особенно при лечении коронарной недостаточности.

Нецелесообразно назначение нитроглицерина больным с зу- и гипокинетическим типом гемодинамики, с исходным низким сердечным индексом ( $<0,05 \text{ л}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ ), так как нитроглицерин еще более его снижает.

Применение обзидана у больных с выраженным и обширным поражением миокарда, с гипокинетическим и застойным типом гемодинамики также нецелесообразно, ибо усугубляет уже имеющиеся застойные явления на периферии. Показанием к назначению обзидана следует считать гиперкинетический тип реакции гемодинамики с исходными высокими показателями сердечного выброса ( $>0,5-0,06 \text{ л}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ ).

Применение нитроглицерина у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики с исходным высоким сердечным индексом ( $>0,05 \text{ л}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ ) благоприятно и экономично для миокарда, так как приводит к снижению расхода энергии.

УДК 616.5—004.1—085.355:577.157

### **А. И. Завьялов (Саратов). Коллалазин в терапии больных ограниченной склеродермией**

В патогенезе склеродермии существенную роль играет интенсивный биосинтез коллагена, что обуславливает развитие фиброзно-склеротических поражений. В связи с этим патогенетически обосновано применение средств, действие которых направлено на снижение синтеза и повышение катаболизма коллагена.

Коллалазин (синонимы: коллагеназа, клостридиоэнзим А) — протеолитический ферментный препарат, получаемый из культуры *Clostridium histolyticum*. Он избирательно действует на коллаген, вызывая его деструкцию. Нами проведено лечение 54 больных (мужчин — 5, женщин — 49) с очаговой склеродермией в возрасте от 5 до 65 лет. Длительность заболевания колебалась от 6 мес до 15 лет.

Методика лечения была следующей: коллалазин в дозе 500 КЕ растворяли в 10 мл дистиллированной воды и смешивали с 10 г ланолинового крема. Вводили препарат с помощью ультразвука интенсивностью 0,4—0,6 Вт/см<sup>2</sup> по лабильной методике со скоростью перемещения озвучателя 1—2 см с продольными и циркулярными движениями. Режим импульсный, продолжительность процедур — 5 мин, курс — 10—15 процедур.

В процессе лечения изменялась окраска очагов поражения, уменьшалась или совсем проходила эритема, кожа становилась мягче. В конце курса у большинства больных исчезали зоны роста очагов. При повторных курсах лечения, проведенных после 1—2-месячного перерыва, регресс очагов поражения продолжался.

Больные приняли от 3 до 5 курсов ультрафонофореза коллалазина, в результате у 5 наступило клиническое разрешение, у 42 — значительное улучшение, у 6 — частичное улучшение, у одного эффекта не было. Исчезновение очагов ограниченной склеродермии отмечено лишь у больных с поверхностными формами заболевания.

Под влиянием лечения уменьшились СОЭ (у 17), лейкоцитоз (у 13), эозинофилия (у 7), а также экскреция с мочой оксипролина (от  $32,5 \pm 0,3$  до  $29,6 \pm 0,2$  мг/сут), гликозаминогликоенов и креатинина.

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности применения ультрафонофореза коллалазина в комплексном лечении больных с ограниченной склеродермией.

УДК 616.248—085.849.19

### **Н. И. Максимов (Устинов). Отдаленные результаты лазеротерапии больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом**

Мы провели курсовое лечение гелий-неоновым лазером ЛГ-75 в условиях поликлиники больных бронхиальной астмой (170 чел.) и хроническим обструктивным бронхитом (90). Воздействие лазерным лучом производилось с учетом опыта рефлексотерапии. Время воздействия на каждую биологически активную точку составило 10 с при мощности облучения 25 мВт (курс — 15—20 процедур).

Анализ отдаленных результатов лечения показал стойкий клинический эффект (с отсутствием приступов и полной или почти полной нормализацией функции внешнего дыхания) в течение года у 37 (33%) из 112 больных бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы, причем в основном у лиц с легким и среднетяжелым течением. У 51 (45,5%) больного выраженный и значительный эффект наблюдали от 6 мес до 1 года; у 21 (18,7%) констатировано улучшение состояния (с сохранением отдельных приступов удушья) продолжительностью от 1 до 6 мес; непосредственно после курсового лечения нормализация функции внешнего дыхания отмечена почти у всех больных. Лишь у 3 (2,7%) пациентов лечение оказалось неэффективным.

Спустя год только у одной из 14 больных атопической бронхиальной астмой возобновились приступы удушья. У остальных пациентов практически срок полной и стойкой ремиссии составил 6—12 мес.

У 61 (89,8%) из 68 больных хроническим обструктивным бронхитом стойкая ремиссия после 1—2 курсов лечения длилась год и более. Только 7 больным лазеротерапия не принесла заметного улучшения.

Непосредственно после лечения у 76% больных хроническим обструктивным бронхитом показатели функции внешнего дыхания в динамике улучшились, у 16,7% — остались без изменения, у 7,3% — несколько ухудшились.

После курсового лечения через год и более у многих больных удалось снизить дозу или полностью отменить прием медикаментов. В особенности следует заметить, что из 26 больных, получавших поддерживающие дозы глюкокортикоидов, в итоге терапии удалось полностью освободить от приема этих гормонов 15 больных. Из оставшихся 11 пациентов, продолжавших прием глюкокортикоидов, после лазеротерапии удалось снизить ежедневную дозу глюкокортикоидов наполовину еще у 5 человек. Таким образом, у большинства больных длительный прием гормонов был полностью прекращен.

На протяжении года после лазеротерапии совсем не пользовались листами нетрудоспособности 30% больных бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы и 56% с хроническим обструктивным бронхитом. На 100 работающих больных сокращение временной нетрудоспособности составило 2820 дней.

УДК 617.7—007.681—073.178

### Е. С. Ханпетова, В. В. Ляхович, В. В. Бакуткин (Саратов). О применении разгрузочной периметрической пробы при глаукоме

Переход от консервативного к оперативному лечению глаукомы — один из ключевых вопросов офтальмологии. В последнее время предложены пробы для прогнозирования послеоперационного течения глаукомы. Целью данных проб является контроль за состоянием зрительных функций при общей гипотензивной терапии. В широкой практике наиболее часто применяется разгрузочная периметрическая проба В. Н. Маринчева (1971), которая считается положительной, если после приема глицерола из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела больного расширяется поле зрения и повышается острота зрения.

В данной работе были изучены возможности разгрузочной периметрической пробы в зависимости от стадии глаукомы и степень расширения границ поля зрения по меридианам при проведении пробы.

Под наблюдением находились больные (женщин — 21, мужчин — 27) с первичной открытоугольной (39 чел.) и с закрытоугольной (9) глаукомой. С развитой стадией заболевания было 18 больных, с далеко зашедшей — 30. Возраст больных составлял  $68 \pm 3,5$  года. На фоне местной гипотензивной терапии среднее внутриглазное давление перед пробой у больных с развитой стадией глаукомы равнялось  $4,3 \pm 0,3$  кПа, в далеко зашедшей стадии —  $4,7 \pm 0,4$  кПа. Поле зрения исследовали на проекционном периметре, диаметр метки — 3 мм, по 8 меридианам в следующей очередности: 1 — назальный, 2 — верхненазальный, 3 — верхний, 4 — верхнетемпоральный, 5 — темпоральный, 6 — нижнетемпоральный, 7 — нижний, 8 — нижненазальный.

Больным назначали глицерол из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела через 1 ч и диакارب (0,25 г) при отсутствии нормализации внутриглазного давления. Через 3 ч еще раз измеряли внутриглазное давление, остроту зрения и поле зрения. У 18 больных с развитой стадией глаукомы внутриглазное давление после разгрузки снизилось до  $3,4 \pm 0,3$  кПа, у одного больного оно не изменилось. Острота зрения улучшилась у 5 больных, осталась прежней — у 13.

У 30 больных в далеко зашедшей стадии глаукомы внутриглазное давление составило  $3,3 \pm 0,4$  кПа. Острота зрения после пробы повысилась у 19 пациентов, осталась прежней — у 11. У 3 пациентов проба оказалась отрицательной (внутриглазное давление не снизилось, зрительные функции не улучшились).

Данные, полученные при проведении пробы, показали, что независимо от стадии глаукомы происходило улучшение зрительных функций на фоне нормализации внутриглазного давления. Однако оценка пробы только по улучшению остроты зрения недостаточно точна. У 5 больных со II стадией и у 11 — с III стадией заболевания центральное зрение осталось прежним.

Наиболее достоверным критерием положительной пробы является расширение границ поля зрения, которое наблюдается по всем меридианам, но в назальном, верхненазальном квадрантах оно наиболее, и суммарное расширение границ поля зрения происходит за счет этих квадрантов.

УДК 616.61—002—085.38.015.2

### Е. В. Шахов, Ю. А. Арлимов (Горький). Гемосорбция в комплексном лечении гнойного пиелонефрита

Проведено 37 сеансов гемосорбции 16 больным (7 мужчинам, 9 женщинам) с острым воспалительными заболеваниями почек, из них 10 — в комбинации с гемодиализом. Больные были в возрасте от 21 года до 62 лет. Заболевание было вызвано нарушением уродинамики и высокопатогенной микрофлорой (табл.). Длительность

## Применение гемосорбции при пиелонефрите различной этиологии

Причины пиелонефрита	Число больных	Количество гемосорбций	Количество гемосорбций с гемодиализом
Обтурирующие камни мочеточников . . . . .	6	9	—
Нефрактомия . . . . .	4	9	—
Обострение хронического пиелонефрита, терминальная почечная недостаточность	3	3	10
Резекция мочевого пузыря по поводу опухоли	2	4	—
Некротический цистит . . . . .	1	2	—
Всего . . . . .	16	27	10

острого пиелонефрита и нарушения пассажа мочи и верхних мочевых путей до момента применения гемокарбоперфузии составляла 5—26 дней. В этот период больным назначали интенсивную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. С целью улучшения пассажа мочи проводили катетеризацию почек, уретеролитотомию, цистостомию, нефростомию. Сеансы гемосорбции начинали на 5—39-е сутки после оперативных вмешательств на мочевых путях.

Состояние всех больных было тяжелым в связи с выраженной интоксикацией и гипертермией. Клиническими проявлениями интоксикации являлись тошнота, сухость во рту, общая слабость, плохой сон, отсутствие аппетита, тахикардия. У 3 пациентов констати-

рована токсическая энцефалопатия в виде психоза и судорожных подергиваний мышц. При физикальном обследовании отмечалась болезненность в области почек.

Из крови 6 больных высеян стафилококк, у 5 — кишечная палочка, у 3 — палочка синезеленого гноя; у 2 кровь была стерильной. Из мочи высеивались протей, кишечная палочка, клебсиелла. Лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличенная СОЭ, гипоальбуминемия, пиурия, альбуминурия, метаболический ацидоз были у всех больных. О выраженности интоксикации свидетельствовали тест парамециозного времени (6—10 мин) и токсическая зернистость нейтрофилов, которая констатирована у 9 больных.

При проведении операций экстракорпоральной гемокарбоперфузии использовали роликовый насос массообменник на основе перфузионной насадки с шелевым фильтром (НПР-1, ФП-1) и стандартного стеклянного флакона с гемосорбентом СКН. При комбинации гемосорбции и гемодиализа у больных с терминальной почечной недостаточностью массообменник последовательно соединяли с диализатором пластинчатого типа. Аппарат к больному подключали с помощью артериовенозного шунта на предплечье или подкожной артериовенозной фистулы (у больных с терминальной почечной недостаточностью). Продолжительность операции колебалась от 1 до 4 ч при скорости кровотока 100—150 мл/мин и объеме перфузируемой крови от 7 до 30 л. Во время операции проводили общую и дозированную гепаринизацию из расчета 200—400 ед гепарина на 1 кг массы тела. С целью усиления детоксикации и улучшения реологических свойств крови за 1—2 ч до сеансов гемосорбции больным переливали 400 мл реополиглюкина и 250 мл протеина либо 200 мл 10% раствора альбумина.

Особенностью гемосорбции у больных с гнойно-септическими процессами является склонность к спеканию гранул сорбента на основе массообменника. Для предотвращения этого осложнения осуществляли размывку колонки с сорбентом 0,9% раствором хлорида натрия с гепарином каждые 30—40 мин ведения гемосорбции (10 000 ед гепарина на 1 л раствора хлорида натрия). Количество гемоперфузий (1—4), производимых больным до достижения клинического эффекта, зависело от характера инфекционного процесса, его выраженности, общего состояния больного, динамики лабораторных показателей. Сеансы гемосорбции проводили с интервалами в 1—4 дня. Эффективность гемосорбционной детоксикации оценивали по клиническим данным, динамике морфологического состава крови, изменению токсичности плазмы, результатам посева крови и мочи. После гемосорбции все больные отмечали улучшение самочувствия, появление аппетита, нормализацию сна. Через 1—2 сут снижалась температура тела, ослабевали боли в пояснице, проходили явления токсической энцефалопатии. Токсичность плазмы уменьшалась в 2—3 раза, исчезал токсический гранулоцитоз, снижался лейкоцитоз, нормализовались формула белой крови и показатели кислотно-щелочного состояния. В контрольных посевах крови и мочи роста бактерий не определялось уже после проведения 1—2 сеансов гемосорбции. При комбинации гемосорбции и гемодиализа особенно заметно происходило снижение в крови уровня азотистых шлаков. Концентрация мочевины в этом случае падала на 40—50%, креатинина и мочевой кислоты — на 60—65%. Электролитный состав крови существенных изменений не претерпевал. В периферической крови наблюдалось умеренное уменьшение количества тромбоцитов (на 10—12%) и эритроцитов (на 8—10%), число которых восстанавливалось до исходного через 1—2 сут. В 3 случаях имело место тромбирование системы сорбента через 40—60 мин после начала операций и в 3 — кратковременный озноб. Других осложнений не было.

13 больных в удовлетворительном состоянии выписаны из стационара, 3 умерли. На аутопсии у последних были выявлены необратимые дегенеративные изменения внутренних органов.

Таким образом, гемосорбция способствует более быстрой ликвидации генерализованной инфекции и местного воспалительного процесса, оказывает выраженный деток-

фракционный эффект и позволяет снизить летальность у больных с тяжелыми формами пиелонефрита.

УДК 616.33/34—053.4—036.2

**Н. А. Черкасова, З. Х. Бжассо, В. П. Булатов, К. Е. Красноперова (Казань).  
Гастроэнтерологические заболевания среди детей школьного возраста**

Проведен сплошной осмотр 4070 школьников г. Казани в возрасте от 7 до 14 лет. У 340 детей были выявлены симптомы поражения органов пищеварения. Кроме этих больных выделено 290 детей, у которых в анамнезе были отмечены факторы риска гастроэнтерологических заболеваний. У 40% обследованных отмечались гастроэнтерологические заболевания у родителей, у 63% — хронические очаги инфекции, у 36,9% — перенесенные острые желудочно-кишечные и паразитарные заболевания. Длительные нарушения режима и качества питания (большие перерывы между приемами пищи, еда всухомятку, обильные ужины и т. д.) имели место у 72% детей. Травмирующие психику ситуации в школе и дома констатированы у 15,3% обследованных. У части из них было сочетание нескольких указанных выше факторов. Все дети этой группы были охвачены диспансерным наблюдением со стороны школьного врача и обеспечены диетическим питанием в школе. С их родителями была проведена санитарно-просветительная работа по профилактике гастроэнтерологических заболеваний.

220 (64,7%) из 340 детей с признаками поражения органов пищеварения были госпитализированы для уточнения диагноза и лечения. Остальных детей обследовали и лечили амбулаторно.

Анализ возрастно-половых показателей показал, что большинство школьников (59,5%) были в возрасте от 9 до 12 лет, среди обследованных преобладали девочки (62,2%). Подавляющая часть детей (81,4%) при поступлении в больницу жаловалась на боли в животе, 60% — на тошноту, изжогу, рвоту, 20% — на раздражительность, эмоциональную неустойчивость.

При объективном обследовании были отмечены сухость кожи, тени под глазами, пониженное питание (более чем у 50% детей). При пальпации живота боли локализовались в эпигастриальной области, в правом подреберье, у 63,1% детей были положительные «пузырные» симптомы.

В больнице, кроме подробного сбора анамнеза, объективного обследования и общепринятых лабораторных исследований крови, мочи, кала, всем больным проводили фракционное желудочное зондирование по Лепорскому, 5-фракционное дуоденальное зондирование с микроскопией желчи и исследованием ее биохимического состава. У части больных были выполнены холецистография, рентгеновское исследование желудка, двенадцатиперстной кишки и по показаниям ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря.

Подробное клиническое обследование больных показало, что в структуре заболеваний первое место занимают болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (у 42,3%), причем нормальная и повышенная кислотообразующая функция желудка была у 27,2% больных, пониженная — у 15,1%.

Число детей с гастродуоденитами составляло 23,4%, с дискинезиями желчевыводящих путей — 23,8%; с холециститом — 12,1%. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки была выявлена у единичных больных, сочетанное поражение желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря — у 4. У большинства детей были сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, гайморит, энтеробиоз, лямблиоз, токсико-аллергическая кардиопатия.

Таким образом, хронические заболевания органов пищеварения среди школьников г. Казани довольно распространены. Группа детей с высоким риском заболевания должна быть также охвачена диспансерным наблюдением и обеспечена диетическим питанием в школе и дома.

УДК 616.995.132.8

**Д. Г. Юльметьева, Е. В. Подпорина (Казань). Случай токсокароза**

Токсокароз — тканевый гельминтоз зоонозной природы. Вызывается заболеванием перманентной миграцией личинок собачьих и кошачьих аскарид во внутренних органах человека и сопровождается высокой эозинофилией. Личинка паразитов не адаптируется к человеческому организму, никогда не достигает зрелой стадии, очень длительно мигрирует, попадая в различные органы и ткани с образованием в них специфических эозинофильных гранулем и васкулитов аллергической природы.

В связи со сложностью диагностики, стойкостью эозинофильного синдрома, полиморфизмом клинической картины при токсокарозе считаем необходимым привести наше наблюдение.

Б., 26 лет, поступила в пульмонологическое отделение 10.12.84 г. с жалобами на общую слабость, потливость, боли в мышцах, отсутствие аппетита, редкий сухой кашель, одышку при физической нагрузке, головокружение, зуд кожи, периодически возникающую сыпь в виде крапивницы с локализацией на коже шеи, тыльной по-



верхности локтевых сгибов; субфебрилитет, похудание; иногда приступы удушья, купируемые ингаляцией астмопента.

Больна 10 лет. Заболевание началось без видимой причины с появления перечисленных жалоб. При рентгенологическом исследовании легких был выявлен инфильтрат, по поводу которого была направлена в противотуберкулезный диспансер с диагнозом «инфильтративный туберкулез». Через 2 нед после госпитализации на контрольной рентгенограмме инфильтрат не был обнаружен, и с диагнозом «эозинофильная пневмония» больная была выписана под наблюдение участкового терапевта. Через 1,5—2 мес самочувствие нормализовалось.

В 1976 г. с теми же клиническими проявлениями вновь была госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, где проводилось дообследование: диагноз инфильтративного туберкулеза был отвергнут. Выписана с диагнозом «эозинофильная пневмония». Состояние постепенно в течение 2 мес улучшалось. Чувствовала себя хорошо до 1979 г., беспокоила лишь периодически возникающая крапивница. В том же году в связи с возобновлением заболевания была обследована в аллергологическом отделении, где диагностирована аллергия. В последующем больная была госпитализирована вновь в аллергологическое отделение, затем повторно в связи с инфильтратом в легких — в туберкулезный диспансер. Однако ввиду отсутствия данных, подтверждающих специфический процесс, была выписана под наблюдение аллерголога и терапевта.

В течение 8 мес. 1981 г. чувствовала себя больной, беспокоили слабость, потливость, утомляемость, крапивница, зуд кожи, приступы экспираторного удушья. Принимала астмопент, солутан; получала противовоспалительную, десенсибилизирующую терапию. Все рецидивы заболевания сопровождались высокой СОЭ, гиперэозинофилией, лейкоцитозом, субфебрильной температурой. В связи с очередным обострением осенью 1984 г. больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение с диагнозом «хроническая эозинофильная пневмония». Наследственность отягощена: у отца — бронхиальная астма, у матери — приступы удушья, купирующиеся эуфиллином. Эпидемиологический анамнез без особенностей. За границей не была.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, отмечаются стойкий субфебрилитет, бледность кожных покровов, периферические лимфоузлы не увеличены, суставы не изменены, грудная клетка нормостеническая, эластичная. Частота дыхания — 16 в 1 мин, границы легких, подвижность нижних краев легких — без изменений. Перкуторно ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. АД — 16,0/10,6 кПа, пульс — 74 уд. в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Границы сердца не изменены, тоны сердца правильного соотношения. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: Hb — 1,9 ммоль/л, л. —  $11,8 \cdot 10^9$ /л, п. — 2%, с. — 49%, э. — 19%, б. — 1%, лимф. — 26%, мон. — 3%; СОЭ — 54 мм/ч. Посевы крови стерильные. С-РБ + 3, содержание сialовых кислот — 0,300 ед. опт. пл., гликемия — 5,25 ммоль/л, уровень общего белка — 89,2 г/л, альбуминов — 46%, глобулинов:  $\alpha_1$  — 5,5%,  $\alpha_2$  — 14,5%,  $\beta$  — 12%,  $\gamma$  — 22%.

Анализ мочи: отн. пл. — 1,025, белок и глюкоза отсутствуют, лейкоциты — 1—2 в поле зрения, клетки эпителия — 2—3 в поле зрения.

Яйца глистов при неоднократном исследовании кала не обнаружены. При двукратном исследовании дуоденального содержимого яйца и личинки гельминтов не выявлены.

Мокрота белая, слизистая; при микроскопии: лейкоциты — 5—10 в поле зрения, эозинофилы — 5—8 в поле зрения, обильная кокковая флора; ВК не обнаружены. Туберкулезные пробы отрицательные. LE-клетки не найдены.

Рентгенография грудной клетки показала уменьшение объемов верхних долей обоих легких. На фоне повышенной воздушности легочной ткани констатировано диффузное обогащение легочного рисунка за счет уплотнения интерстиция в зоне S<sub>1-2</sub> слева и S<sub>3-4</sub> справа, уплотнение стенок бронхов крупных калибров. Индурированные поля — в зоне S<sub>1</sub> справа. Косто-диафрагмальный синус свободен. Сердце — без особенностей. На бронхограммах левого легкого — явления интерстициального фиброза верхней доли. Рентгеноскопия патологии желудочно-кишечного тракта не выявила.

Осмотр оториноларингологом: хронический фарингит.

ЭКГ: синусная тахикардия — 100 в 1 мин, полувертикальная позиция электрической оси сердца по Вильсону. Легкая депрессия ST в I, V<sub>3-4</sub> отведениях; систолический показатель в норме. По данным функции внешнего дыхания определялась умеренная обструктивная вентиляционная недостаточность.

В связи со стойкой гиперэозинофилией, лейкоцитозом, субфебрилитетом, эозинофильными инфильтратами в легких рецидивирующего характера, обширным анамнезом было высказано предположение о паразитарной природе заболевания. Проведены серологические реакции с паразитарными антигенами на тканевые гельминтозы. Серологическая реакция с токсокарозным антигеном произведена на кафедре патологии и терапии тропических болезней Центрального института усовершенствования врачей. Реакция энзим-меченных антител (РЭМА) с токсокарозным антигеном получена положительной в титре 1 : 200, что позволило сделать заключение о носительстве ток-

сокар. Проведена специфическая терапия минтезолом по 25 мг/кг 3 раза в день в течение 7 дней.

После лечения состояние улучшилось, приступы удушья прекратились, исчезли сыпь и крапивница. Эозинофилия значительно уменьшилась, нормализовались показатели крови. Анализ крови: Нв — 1,9 ммоль/л, л. —  $6,8 \cdot 10^9$ /л, п. — 2%, с. — 64%, лимф. — 21%, мон. — 9%, э. — 4%, СОЭ — 15 мм/ч; уровень сиаловых кислот — 0,180 ед. опт. пл. С-РВ — 0. Белковые фракции: содержание альбуминов — 56%, глобулинов:  $\alpha_1$  — 5%,  $\alpha_2$  — 9%,  $\beta$  — 12%,  $\gamma$  — 18%. Реакция энзим-меченных антител с токсокарозным антигеном отрицательная.

Своеобразие данного случая состоит в том, что в течение 10 лет осуществлялся синдромный, но не нозологический подход к трактовке заболевания. Большая длительность периода наблюдалась аллергологами, фтизиатрами, терапевтами с диагнозами: общий аллергоз, туберкулез легких, эозинофильные инфильтраты в легких, хроническая пневмония. Обращает на себя внимание волнообразность течения процесса, сопровождающегося субфебрилитетом, увеличением СОЭ, воспалительной реакцией крови, гиперэозинофилией, похуданием больной. Отмечается наследственная отягощенность.

С учетом длительности эозинофильного синдрома наша дифференциальная диагностика состояла в исключении коллагенозов, опухолей, паразитозов, лекарственных аллергозов. Среди этого круга заболеваний большее место занимают тканевые паразитозы, одной из форм которого является токсокароз, обусловленный миграцией в организме человека личинок собачьих и кошачьих аскарид.

Данное наблюдение подтверждает трудность диагностики токсокароза, и при наличии стойкой эозинофилии, синдрома Лёффлера, полиморфизма клинической картины необходимо иметь в виду носительство токсокар, выявляемое специфическими серологическими реакциями.

УДК 616.517—018.2

#### А. П. Суворов (Саратов). Об изменении состава соединительной ткани в очаге поражения кожи при псориазе

Изучено содержание хондроитинсерной, глюкуроновой кислот, гексозаминов, фукозы и N-ацетилнейраминовой кислоты, а также активность трипсиноподобных протеаз в тканях папулы (биопсированная из очага поражения кожи, включающая сосочковый слой дермы, базальный и шиповидный слои эпидермиса) и в паракератотических чешуйках 104 больных псориазом (из них у 53 диагностирована стадия прогрессирования, у 37 — стабилизации, у 14 — регрессирования). В качестве контроля использовали кожу и чешуйки 25 здоровых лиц.

Результаты исследований показали низкое содержание хондроитинсульфатов и глюкуроновой кислоты в тканях папулы и паракератотическом слое. Одновременно в биопсированной из очага поражения коже установлено повышение содержания гексозаминов, фукозы и N-ацетилнейраминовой кислоты. В верхнем слое эпидермиса статистически достоверным было только увеличение уровня N-ацетилнейраминовой кислоты. Существенные количественные сдвиги гексозаминов и фукозы здесь отсутствовали (табл.).

#### Содержание хондроитинсульфатов, глюкуроновой кислоты, гексозаминов, фукозы и N-ацетилнейраминовой кислоты в эффлоресценциях псориаза

Показатели	Кожа			Чешуйки		
	n	M ± m	P	n	M ± m	P
Хондроитинсульфаты, ед/г	16	2,0 ± 0,1	<0,001	15	1,0 ± 0,03	<0,001
	40	1,4 ± 0,1		50	0,6 ± 0,03	
Глюкуроновая кислота, мкмоль/г	15	23,7 ± 0,5	<0,001	15	2,3 ± 0,1	<0,001
	40	17,5 ± 0,7		44	1,5 ± 0,1	
Гексозамины, мг/г . . . . .	22	5,2 ± 0,3	<0,001	10	4,7 ± 0,4	<0,05
	48	8,1 ± 0,3		70	3,8 ± 0,3	
Фукоза, мкмоль/г . . . . .	12	0,52 ± 0,12	<0,001	13	0,73 ± 0,06	>0,05
	52	1,07 ± 0,06		65	0,73 ± 0,07	
N-ацетилнейраминовая кислота, мкмоль/г . . . . .	12	5,2 ± 1,2	<0,001	15	4,2 ± 0,3	<0,001
	47	16,5 ± 1,1		60	8,4 ± 0,6	

Примечание. В числителе — показатели здоровых, в знаменателе — больных псориазом.

Накопление продуктов гидролиза углеводной части гликопротеидов проявлялось более отчетливо в острой фазе болезни, чем в периоде стабилизации и регрессирования, и в элементах сыпи, чем в периферической крови.

Кроме того, в паракератотическом слое больных псориазом ( $n=34$ ) установлена высокая активность трипсиноподобных ферментов —  $18,9 \pm 1,8$  нмоль/(мин·мг) белка, в контрольной группе —  $12,7 \pm 2,3$  нмоль/(мин·мг) белка ( $P < 0,05$ ). Обнаружено, что содержание хондроитинсульфатов в элементах сыпи находится в обратной зависимости ( $r = -0,54$ ;  $P < 0,01$ ), а уровень N-ацетилэйраминовой кислоты — в прямой ( $r = +0,65$ ;  $P < 0,01$ ) от активности трипсиноподобных энзимов.

## СОЦИАЛЬНАЯ ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.89—008.441.13

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛКОГОЛИЗМА

*И. С. Болотовский*

*Кафедра психиатрии (зав.— проф. Д. Г. Еникеев) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина*

Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по преодолению пьянства и алкоголизма» и Указ Президиума Верховного Совета СССР «Об усилении борьбы с пьянством и алкоголизмом» (май 1985 г.) являются важными государственными документами в борьбе с этими отрицательными социальными явлениями.

Следует различать понятия «пьянство» и «алкоголизм», поскольку по своей сущности они далеко не одинаковы, и это следует иметь в виду при проведении различных противоалкогольных мероприятий. Указанное различие отмечено и в приведенных выше партийных документах. Употребляет алкоголь большое число людей, но из общего числа пьющих хроническими алкоголиками становятся от 3 до 6% (Углов Ф. Г., 1985).

Профилактика алкоголизма должна начинаться с искоренения порождающего его пьянства, однако алкоголиков нельзя отождествлять с пьяницами. Пьянство — это систематическое, неумеренное употребление алкогольных напитков, морально-этическая распушенность с утратой контроля над своим поведением и действиями с теми или иными социальными последствиями; алкоголизм же — это болезнь. Хронический алкоголизм — заболевание, вызванное нарушением процессов обмена веществ в организме в результате злоупотребления спиртными напитками и сопровождаемое комплексом патологических расстройств: а) наркоманический синдром (наркоманическая зависимость и синдром измененной реактивности); б) соматоневрологические нарушения; в) отклонения со стороны психической сферы (характерологические нарушения, интеллектуально-мнестические расстройства, алкогольные психозы); г) социальные последствия.

Отсюда вытекает, что борьба с пьянством — это прерогатива администрации предприятий и учреждений, общественности, органов санитарного просвещения, общемедицинской сети, правовых органов. Борьбу же с алкоголизмом следует вести прежде всего наркологической службе, и первой ее задачей является лечение.

Потребление алкоголя, злоупотребление им необходимо отнести к числу основных факторов риска алкогольной болезни. Комплексная оценка социальных и медицинских критериев позволяет выявлять угрожаемый в отношении развития алкоголизма контингент «преалкоголиков». В настоящее время акцент противоалкогольной борьбы сместился от помощи хроническим алкоголикам к выявлению лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Алкоголизм определяется тремя составляющими: 1) специфическими свойствами алкоголя; 2) индивидуальными биологическими и личностными особенностями; 3) социальным окружением личности. Профилактические мероприятия могут быть эффективными лишь при воздействии на эти три фактора.

Существует прямая связь между ростом потребления алкоголя и увеличением числа больных алкоголизмом среди населения. Основные пути профилактики потребления алкоголя можно свести к контролю за предложением и спросом, включающему следующие мероприятия: ограничение производства, ввоза, продажи спиртных напитков; широкий круг пропагандистских и воспитательных мероприятий на производстве, в семье, школе, армии.

Актуальной задачей советского здравоохранения является разработка научно

обоснованных мер по укреплению психического здоровья трудящихся, профилактики нервно-психических заболеваний, в частности хронического алкоголизма. В широком плане предупреждение пьянства и алкоголизма определяется координацией действий государственных и хозяйственных органов, партийных и общественных организаций, торговли, органов Министерства внутренних дел, здравоохранения. Профилактическое направление советской медицины теоретически и организационно предусматривает необходимость следующих трех видов профилактики по терминологии ВОЗ: первичной (превенция); вторичной (выявление начальных стадий; приостановление дальнейшего развития болезни; предупреждение и купирование рецидивов; борьба с хронизацией болезненного процесса); третичной (восстановление социального статуса и трудоспособности больных).

Первичная профилактика, направленная на предупреждение развития заболевания, использует в равной степени меры как медицинского характера, так и социальные и социально-гигиенические мероприятия, способствующие оптимизации экономических и социальных условий. К первичной профилактике можно отнести выявление лиц с повышенным риском заболевания или с инициальными признаками нарушений нервно-психического функционирования, близкими к болезни, а также меры предупредительного лечения и коррекции.

Вторичная профилактика, основанная преимущественно на специфической медицинской деятельности, представляет собой раннее выявление нервно-психических больных и активное проведение всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий.

Третичная профилактика включает рациональное сочетание лечебных и социально-реабилитационных мероприятий, в том числе и по защите прав и законных интересов больных с соблюдением преемственности в попечении о больных по схеме «диспансер—стационар—диспансер».

Наиболее важным стратегическим направлением борьбы с пьянством и алкоголизмом является проведение в широком масштабе первичной профилактики алкоголизма с учетом конкретных факторов, определяющих генез злоупотребления алкоголем. Первичная профилактика алкоголизма основывается на мерах социального, медицинского и прежде всего психогигиенического предупреждения расстройств у различных контингентов населения и нацелена на оптимизацию экономических и социальных условий.

Итак, первичный этап профилактики включает следующее: 1) борьбу за трезвость; 2) предупреждение пьянства; 3) предупреждение алкоголизма. Она проводится по четырем кардинальным направлениям.

I. Широкая воспитательная работа среди населения. В нее входят повышение культурного уровня, формирование противоалкогольного общественного мнения, организация культурного досуга населения, особенно молодежи, оптимизация труда и пр. Каковы основные аспекты этого направления? Особое значение приобретают сегодня идеологическая работа, средства массовой информации, призванные помочь каждому осознать цели и задачи нашей общей борьбы, понять в ней свое место. Трудно переоценить в этом плане роль воздействия общественного мнения. В течение долгих лет у нас было распространено отношение некоей терпимости к пьяницам, даже сочувствия им. Антиалкогольная пропаганда велась стихийно, не затрагивала острых вопросов, не носила наступательного характера.

Одно из основных направлений первичной профилактики алкоголизма — формирование трезвеннических установок у подрастающего поколения. Большую роль в раскрытии внутренних, психологических закономерностей и причин пьянства играют художественная литература (например, «Серая мышь» В. Липатова) и живопись.

Партия особо подчеркивает необходимость улучшения организации досуга, прежде всего молодежи, создания условий, обеспечивающих разумное использование свободного времени. Принятые меры по преодолению пьянства и алкоголизма предусматривают существенное укрепление материальной базы культурно-просветительной и физкультурно-массовой работы.

II. Санитарно-гигиеническое воспитание населения. Это направление предусматривает повышение санитарной грамотности и культуры населения, пропаганду здорового образа жизни и искоренение вредных для здоровья привычек. Центральное место в решении данных задач отводится антиалкогольной пропаганде, перестроенной в соответствии с сегодняшними требованиями. Она включает развенчание связанной с алкоголем символики, актуализацию воздержания от алкоголя как нормальной, полноценной и общественно полезной позиции, разъяснение вреда, наносимого алкоголем, снижение терпимости населения к моральному

и материальному ущербу, наносимому обществу употреблением алкоголя. Одна из задач — критика порочных суждений о «культуре питья», об «умеренных» дозах, которые не только безвредны, но чуть ли не полезны. На местах санитарно-просветительную работу проводят дома санитарного просвещения, общественные организации, общество «Знание», Союз обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, народные университеты, средства массовой информации (печать, радиовещание, телевидение). Определенную роль в антиалкогольной пропаганде играют общества трезвости, прошедшие в нашей стране большой и славный путь.

III. Общественные меры борьбы с пьянством и алкоголизмом. Они включают тесные контакты наркологической службы с комиссиями по борьбе с пьянством при исполкомах народных депутатов, при Советах Министров союзных и автономных республик. В системе здравоохранения работу по координации и организации борьбы с пьянством и алкоголизмом возглавляют постоянно действующие комиссии по борьбе с алкоголизмом. Эффективной организационной формой привлечения общественности являются противоалкогольные комиссии на предприятиях, в колхозах и т. п. К общественным формам борьбы с пьянством и алкоголизмом относится деятельность профсоюзных организаций, товарищеских судов, общественных пунктов охраны порядка. Одна из важных задач общественности — связь, преемственность с наркологическими службами в выявлении лиц групп риска.

IV. Административно-законодательные меры (юридический аспект). В нашей стране юридический аспект касается законодательных актов, которые можно разделить на три группы. Первая — определяет порядок производства и продажи алкогольных напитков (ряд ограничений по продаже; запрещение рекламы). Вторая — включает вопросы уголовного и административного права. Они регулируют ответственность граждан за преступления и проступки, связанные с потреблением алкоголя, пьянством и алкоголизмом: самогонарение; вовлечение несовершеннолетних в пьянство; лишение родительских прав; ограничение дееспособности злостных пьяниц и алкоголиков и установление над ними попечительства (ст. 16 ГК РСФСР); меры воздействия за появление в нетрезвом виде в общественных местах; наказание за управление транспортом в нетрезвом состоянии и т. д. Третья группа законодательных актов касается принудительного лечения по решению суда, когда больной отказывается от противоалкогольного лечения и нарушает общественный порядок. Изменения и дополнения, внесенные в антиалкогольное законодательство в 1985 г. для усиления его роли, имеют большое профилактическое значение.

Вторичная профилактика алкоголизма включает следующие направления: 1) раннее выявление и активное лечение лиц, страдающих хроническим алкоголизмом; 2) предотвращение срывов ремиссий и рецидивов, противорецидивная терапия, борьба с хронизацией алкогольной болезни.

Сравнительная оценка существующих активных и пассивных методов показывает, что выявление больных в основном (около 75%) осуществляется пассивным путем — за счет самостоятельной обращаемости больных за наркологической помощью. Как правило, это больные уже во 2 и 3-х стадиях болезни. Лечебно-профилактические учреждения органов здравоохранения могут сыграть на этом этапе одну из основных ролей как в обнаружении больных алкоголизмом на ранних стадиях заболевания, так и в привлечении их к противоалкогольному лечению. Для этого необходимо совершенствовать наркологическую осведомленность врачей-интернистов, разработать рекомендации по методике выявления впервые заболевших и лиц с повышенным риском возникновения алкоголизма.

Практически все больные алкоголизмом или лица в преκлинических стадиях заболевания обращаются за врачебной помощью в поликлиники, ЦРБ, медсанчасти, здравпункты, в дерматовенерологические и противотуберкулезные диспансеры в связи с различными соматическими заболеваниями. При сборе нозологического анамнеза (при гастритах, язвенной болезни, гепатитах, сердечно-сосудистых нарушениях и пр.) врач в ряде случаев не может не обратить внимания на этиологическую обусловленность этих заболеваний алкоголизацией. Различные телесные повреждения, черепно-мозговые травмы, отравления также нередко связаны с алкоголем. Анализ диспансерной статистики показывает, что не менее 40% женщин еще до взятия их на учет по поводу хронического алкоголизма состояли на учете у гинеколога. Поэтому в женских консультациях необходимо уточнять личностный и семейный анамнез.

По статистике примерно пятая часть злоупотребляющих спиртными напитками составляют лица в состоянии алкогольного опьянения, обратившиеся к службе ско-

рой медицинской помощи. Около 60% таких вызовов были сделаны по поводу травм и других несчастных случаев, 30% — в связи с глубокой алкогольной интоксикацией, 10% — с обострениями хронических заболеваний. Особое внимание в условиях участка следует обращать на семью как основной источник информации о лицах, злоупотребляющих спиртными напитками.

Большие задачи профилактического и лечебного порядка стоят перед специализированной наркологической (амбулаторной и стационарной) службой. Основное звено наркологической службы на современном этапе — наркологический диспансер, введенный в номенклатуру лечебных учреждений МЗ СССР. Важнейшее первичное звено специализированной помощи — наркологический кабинет, который опирается на фельдшерские наркологические пункты и общественные наркологические посты. Наркологический участок имеет характер участковой бригады, в которую входят врач-нарколог, несколько фельдшеров — помощников нарколога и общественные посты, формирующиеся в основном за счет актива общества Красного Креста и Красного Полумесяца. Такая структура участкового звена дает возможность более активно выявлять ранние стадии алкоголизма, обеспечивать весь курс комплексной терапии во внебольничных условиях, осуществлять повседневной контакт с общественными организациями, партийными и советскими органами обслуживаемой территории и проводить совместные мероприятия. В настоящее время важна дальнейшая децентрализация наркологической помощи — выход в поликлиники, медсанчасти, медвытрезвители, сельские районы.

Неверным представляются попытки реализовать программы охраны психического здоровья с помощью лишь психиатрической и наркологической служб. Особенностью наркологической службы является то, что вся ее работа строится на основе тесного взаимодействия лечебно-профилактических, наркологических, психиатрических учреждений с деятельностью других ведомств и организаций общественно-государственного звена. Необходимо расширить наркологическую помощь населению, осуществлять ее на добровольных началах, анонимно и принудительно. Наиболее радикальные результаты достигаются на ранних стадиях предупреждения пьянства.

Третичная профилактика проводится силами прежде всего специализированной наркологической службы, органов Министерства внутренних дел, социального обеспечения и др. и направлена она на социально-трудовую и медицинскую реабилитацию больных, страдающих хроническим алкоголизмом. Это прежде всего профилактика инвалидности и реабилитация инвалидов. В реабилитации и реадaptации больных алкоголизмом большое значение придается трудотерапии. Имеется в виду не трудовая занятость, которая представляет собой какое-либо занятие сниженного уровня, а полноценный профессиональный труд. Примером являются наркологические отделения при промышленных предприятиях, где больные даже в далеко зашедших случаях сохраняют производственные и общественные связи, живут полноценной жизнью трудового коллектива, интересами рабочих участков, бригад.

Анализ причин рецидивов хронического алкоголизма показывает, что они часто обусловлены не только возникшей психической зависимостью, но и оставшимися для больных неразрешенными психологическими и микросоциальными проблемами. С целью санации окружающей среды мы активно воздействуем на семью больного, обучая родственников правильному поведению с больным, умению заполнять их досуг полезной деятельностью с выявлением положительных интересов, а также осуществлению над ними контроля. Необходимо помочь больному в создании вместо спиртного новой иерархии мотивов, в переключении интересов, потребностей на новые объекты, не связанные с алкоголем, с ритуалом выпивки. Такими мероприятиями могут быть занятия коллективным садоводством и огородничеством, различными ремеслами, туризм, коллекционирование и др.

«Социальные» или «терапевтические» клубы (иногда их называют клубами «бывших пациентов», а на Западе — «анонимных алкоголиков») также начинают играть большую роль в реабилитации наркологических и психических больных. Работу в них можно рассматривать как своеобразное сочетание поддерживающей психотерапии, лечение занятостью и развлечениями (поддерживающая психосоциотерапия). Накоплен достаточный опыт по проведению третичной профилактики алкоголизма с помощью антиалкогольных клубов в Москве, Прибалтике, Горьком, некоторых других городах. Заслуживает внимания опыт клуба трезвости «Феникс» (руководители В. Н. Попов, Б. Е. Бьков), открытого в 1983 г. при Казанском дворце культуры строителей.

Для принудительного лечения и трудового перевоспитания лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, в системе Министерства внутренних дел СССР организованы специальные учреждения — лечебно-трудовые профилактории. В них сосре-

доточиваются самые тяжелые контингенты больных. Принудительное лечение является гуманной мерой, направленной на восстановление у больных алкоголизмом здоровья, трудоспособности, семейных и социальных связей, на предупреждение преступлений и других антисоциальных поступков. При совершении того или иного правонарушения принудительное лечение от алкоголизма осуществляется в соответствии со ст. 62 УК РСФСР в местах лишения свободы. Следует отметить и ограничение дееспособности (ст. 16 ГК РСФСР), устанавливаемое над лицами, злоупотребляющими алкоголем, и наркоманами, ставящими свою семью в тяжелое материальное положение.

В плане реабилитации хронического алкоголизма необходимо иметь в виду и врачебно-трудовую экспертизу этого контингента больных, проводимую относительно редко, дифференцированно и с учетом особенностей каждого случая.

Поступила 05.03.86.

УДК 616.314.17—008.1—084.3

## ОПЫТ РАБОТЫ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО КАБИНЕТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

*Ф. Г. Гасимов, Г. В. Нигматуллина*

*Кафедра терапевтической стоматологии (зав.— доц. Ф. Г. Гасимов) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, стоматологическая поликлиника № 5 г. Казани*

Большая распространенность и прогрессирующее течение болезней пародонта диктуют необходимость диспансерного наблюдения за такими больными. Мы располагаем более чем 10-летним опытом специализированного лечения этой категории пациентов. Работа в пародонтологическом кабинете осуществляется двумя специально подготовленными врачами и медицинской сестрой. В этом кабинете больные проходят лабораторное и рентгенологическое обследование, получают лечение; здесь же находится картотека диспансерного учета.

В зависимости от диагноза и характера течения процесса в пародонте больные разделяются на 3 диспансерные группы: 1-ю группу составляют больные с генерализованным пародонтизом I и II степени с частыми диффузными обострениями. Обычно это лица, отягощенные хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Такие больные получают противорецидивное лечение 3 раза и более в году. Страдающие хронической сопутствующей патологией лечатся у соответствующих специалистов. Срок очередного курса лечения отмечается в диспансерной карте (Ф-30). Во 2-ю группу входят больные, страдающие генерализованным пародонтизом I—II степени с относительно благоприятным течением процесса, редкими обострениями локализованного характера. Больные получают противорецидивную терапию 2 раза в год, затем направляются для дальнейшего наблюдения к участковому стоматологу.

В 3-ю группу включены больные с хроническим катаральным и гипертрофическим гингивитом, а также переведенные из 1 и 2-й групп, у которых лечение вызывает полную ремиссию. Эти больные находятся под наблюдением участковых стоматологов в течение года. Лечебную помощь, включая ортопедическую, они получают по показаниям.

Больным, страдающим пародонтозом и генерализованным пародонтизом III степени, лечение в полном объеме проводится в пародонтологическом кабинете.

Таким образом, врач-пародонтолог оказывает диагностическую и лечебную помощь первичным больным, а также дифференцирует их по группам. Под диспансерное наблюдение и на лечение сроком до 2 лет он берет только часть больных I и II группы и по мере достижения ремиссии направляет их к участковому стоматологу. Вопросы перевода больных из одной группы в другую решаются с учетом склонности пародонтита к обострениям, а также состояния десны и альвеолярного отростка, глубины пародонтальных карманов, состояния прикуса и зубных протезов.

Работа врача-пародонтолога при такой организации труда складывается из ежедневного приема не более 3 больных, обратившихся первично, и 10—12 продолжающих лечение. Один день в месяц выделяется для приема диспансерных больных, находящихся на учете у пародонтолога. На курс лечения одного больного, без учета

физиотерапии, в зависимости от диагноза, приходится от 3 до 10 посещений (табл. 1). При такой нагрузке в течение года один врач-пародонтолог в состоянии охватить лечебной помощью примерно 600 человек. Из этого числа 10—12% составляют больные с воспалительными процессами слизистой оболочки рта (табл. 2).

Таблица 1

Некоторые показатели объема работы врача-пародонтолога

Годы	Число посещений в смену		Число посещений на курс лечения		
	всего	первичных	с генерализованным пародонтитом	с гингивитом	с острыми стоматитами
1984	14,5	2,8	6,1	4,4	2,9
1985	14,4	3,1	5,8	4,2	2,2

Таблица 2

Удельный вес различных заболеваний пародонта (в %)

Годы	Пародонтоз	Генерализованный пародонтит	Гингивиты	Острые и хронические стоматиты
1984	7,3	48,7	30,9	13,1
1985	10,2	53,6	27,7	12,5

Такая структура больных с пародонтальной патологией и ограниченность врача-пародонтолога во времени по обеспечению их лечебной помощью диктуют необходимость направления большей части больных для дальнейшего наблюдения к участковому стоматологу. Таким образом, при той большой распространенности болезни пародонта, которая отмечается повсеместно, и преобладании больных с генерализованным пародонтитом, требующих значительного объема лечебной помощи, врач-пародонтолог может оказать ее немногим более 500 больных в год. Из них 100—120 пациентов, относящиеся главным образом к 1-й диспансерной группе, должны находиться под его наблюдением. Все остальные больные состоят на учете у участкового стоматолога и в обязательном порядке проходят обследование 1 раз в год.

Эффективность лечебных мероприятий во многом зависит от надежности устранения пародонтальных карманов и своевременного протезирования зубов.

Все больные обучаются гигиеническому уходу за полостью рта, пальцевому массажу и гидропроцедурам. Непременным компонентом лечения пародонтита является кюретаж, снятие зубных отложений с полировкой шеек зубов. При пародонтите II и III степени и гипертрофическом гингивите производится раскрытие очага деструкции путем иссечения десны с последующим выскабливанием пародонтальных карманов и склерозированием тканей десны. Своевременное удаление подвижных и смещенных зубов, лишенных костного ложа, создает благоприятные условия для сохранения смежных зубов. В период обострения пародонтита наряду с местной терапией больные назначают антибиотики (олеандомицин, эритромицин, ампициллин и др.) внутрь в течение 2 нед в сочетании с витамином С.

По данным обследования через год стабилизация процесса в пародонте была достигнута у 72 больных, получивших 2—3 курса лечения, причем при хроническом гингивите и пародонтите легкой степени — у 91,3%, при пародонтите средней тяжести — у 80,6%, при прогрессирующем генерализованном пародонтите тяжелой степени — у 42,3%.

Опыт показывает, что пародонтологический кабинет при соответствующем оснащении и обеспечении специально подготовленными врачами и вспомогательным персоналом должен стать районным центром по организации и оказанию лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта. При проведении этой работы на основе диспансеризации требуется активное участие участковых стоматологов.

Поступила 03.02.85.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ФИБРОНЕКТИНА<sup>1</sup>

Р. И. Литвинов

*Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового  
Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Фибронектин плазмы крови представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 450 кД, состоящий из двух почти идентичных полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями. Концентрация фибронектина в плазме крови взрослых людей в норме равна 0,3—0,4 г/л [25]. Плазменный фибронектин синтезируется гепатоцитами и, возможно, эндотелиальными клетками. По химическому строению и иммунологическим свойствам он сходен с тканевым, который образуется преимущественно клетками соединительной ткани и входит в состав экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновых волокон. Главными установленными функциями фибронектина являются участие в адгезии и распластывании клеток на фибриллярных субстратах, регуляция их подвижности, структурная организация интерстициального матрикса, опсоническая активность в реакциях фагоцитоза. Фибронектин участвует в физиологических реакциях и патологических процессах, протекающих прежде всего в рыхлой и оформленной соединительной ткани, в крови, а также во всех других органах и тканях, по которым рассредоточена система мононуклеарных фагоцитов, где протекают реакции коллагенобразования, репаративная регенерация и воспалительные процессы, происходят элиминация и обезвреживание эндо- и экзогенных патологических микро-частиц, в том числе микроорганизмов. Необычайная широта спектра биологической активности фибронектина, с одной стороны, существенно затрудняет комплексное изучение его функций и создание стройной системы представлений о его биологической роли, а с другой — порождает необоснованную надежду на то, что с помощью препаратов данного белка удастся скорректировать и нормализовать чуть ли не любую функцию организма при самой разнообразной патологии. Эта надежда зиждется на многочисленных данных о патогенетической роли фибронектина, который подвергается качественным и количественным изменениям при очень многих заболеваниях [4].

Обсуждение перспективы применения лечебных препаратов фибронектина имеет смысл ограничить только такими патологическими состояниями, при которых он играет специфическую и существенную роль.

### Экспериментальное обоснование инфузионной терапии препаратами фибронектина

Стало общепринятым, что основная роль в поддержании устойчивости организма к экстремальным воздействиям принадлежит фиксированным и подвижным фагоцитам, объединяемым в ретикулоэндотелиальную систему (РЭС). Представление о важной биологической роли РЭС основывается на большом количестве экспериментальных моделей, в которых функция РЭС «выключается» введением в кровотоки коллоидных частиц, фагоцитируемых макрофагами. Вызываемая таким образом блокада РЭС значительно увеличивает чувствительность животных к травме, кровопотере и эндотоксемии. Причиной блокады РЭС раньше считалось перенасыщение фагоцитов поглощенными частицами и связанная с этим дисфункция клеток. Позднее представление о механизме блокады РЭС изменилось: важная роль стала отводиться недостатку гуморальных факторов фагоцитоза (опсонинов), присутствующих в крови и ответственных за опознание чужеродных частиц, их адсорбцию на поверхности фагоцитов и включение механизмов активного захвата и обезвреживания. Если для иммуногенных частиц главными опсонинами выступают иммуноглобулины и белки системы комплемента, то для связывания с искусственными коллоидами, поглощаемыми клетками РЭС, необходимы неиммунные опсонины, имеющие другую природу и свойства. Можно считать установленным, что основным неиммунным, неспецифическим опсономом в крови (возможно, и не только в крови) является фибронектин. В результате многочисленных экспериментальных исследований выявлена прямая функциональная взаимосвязь между уровнем фибронектина в крови и поглотительной способностью РЭС. Уменьшение концентрации фибронектина в крови сопровождалось дисфункцией РЭС, а увеличение, включая введение экзогенного фибронектина, коррелировало с возрастанием поглотительной способности [35]. Нами установлены взаимосвязанные изменения ультраструктуры клеток Купфера, концентрации активного фибронектина в крови и поглотительной способности РЭС при ожоговом шоке [5]. Совокупность данных свидетельствует о том, что функциональное состояние РЭС обусловлено взаимодействием клеточных

<sup>1</sup> Сокращенный вариант лекции, прочитанной на I Всесоюзном семинаре «Фибронектин плазмы и клеток крови» (Москва, 1986 г.).

элементов с гуморальными факторами, включающими опсоническую активность фибронектина. Следовательно, восполнение дефицита данного белка в крови должно стимулировать функцию РЭС и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям. Однако возникает вопрос: в какой мере результаты экспериментальных исследований отражают опсоническую роль фибронектина в адаптационных реакциях у человека? В экспериментах по изучению поглотительной способности РЭС фибронектин выступает в роли опсонина по отношению к искусственным коллоидам, которые не образуются в кровотоке в реальных клинических условиях. Существуют ли природные частицы, которые, с одной стороны, способны связываться с фибронектином, а с другой — подлежат элиминации клетками РЭС?

Известно, что шоковые состояния всегда сопровождаются внутрисосудистой активацией системы гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома. Функция РЭС является одним из важнейших факторов защиты микроциркуляторного русла от фибриновых и тромбоцитарных агрегатов, поддержания жидкого физиологического состояния крови [1, 2, 20]. В реализации антитромботического действия РЭС важная роль принадлежит фибронектину. Можно предполагать, что данный белок участвует в элиминации из кровотока таких тромбогенных частиц, как фибрин, его растворимые олигомеры и продукты протеолитического расщепления, активированные тромбоциты и тромбопластин. Антитромботическое действие фибронектина было прямо показано в экспериментах с введением экзогенного очищенного фибронектина, который уменьшал летальность от тромбоземболии, вызванной инфузией тромбина и АДФ, и приводил к частичной нормализации показателей гемостаза [21]. Конечно, механизм антитромботического действия данного белка связан не только с функцией РЭС, так как он тормозит агрегацию тромбоцитов [24], ускоряет активацию плазминогена [15], увеличивает чувствительность сгустка к действию плазмина [28], стимулирует секрецию активатора плазминогена макрофагами [22]. Изложенное дает веские основания считать, что лечение экстремальных состояний препаратами фибронектина окажет положительное влияние на состояние системы гемостаза, будет препятствовать микроциркуляторным расстройствам, предупреждая и устраняя последствия внутрисосудистого фибрино- и тромбообразования.

Наряду с патологическими тромбогенными частицами, которые образуются непосредственно в крови, при механической и термической травме в кровоток поступают продукты деструкции тканей, которые также могут служить объектами фибронектин-зависимого фагоцитоза. Поскольку кожа и другие ткани содержат много коллагена, можно считать, что из участков повреждения в кровоток попадают частицы, содержащие нативный или денатурированный коллаген, а также его фрагменты, к которым фибронектин обладает высоким сродством. Сравнительное изучение экстрактов нормальной и обожженной кожи показало, что в обожженной коже есть вещества, способные проникать в кровоток и связываться с данным белком. Продолжительность их циркуляции в комплексе с фибронектином не превышает 8 ч после ожога, что указывает на быструю элиминацию, скорее всего, клетками РЭС [12]. Существуют и другие косвенные доказательства того, что после ожоговой травмы и шока фибронектин некоторое время циркулирует в крови в комплексе с неидентифицированными веществами. Высокое сродство этого белка к актину, входящему в состав цитоскелета и сократительного аппарата мышечной ткани, дает основание полагать, что при повреждении в кровоток поступают фрагменты клеток и мышечных волокон, содержащие нативный или денатурированный актин и являющиеся еще одним потенциальным объектом фибронектин-зависимого фагоцитоза.

Представляется важным оценить способность фибронектина элиминировать микроорганизмы и таким образом участвовать в борьбе с септициемией и сепсисом, осложняющими течение многих хирургических заболеваний, в частности травматической и ожоговой болезни. Известно, что он преимущественно связывается с поверхностью грамположительных кокков: золотистого стафилококка, стрептококков групп А, С и G, пиогенного стрептококка и значительно хуже взаимодействует с грамотрицательной микрофлорой, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*. Поскольку связывание с объектом фагоцитоза является обязательным условием реализации опсонической активности, фибронектин-зависимый фагоцитоз более вероятен для грамположительных микроорганизмов. Тем не менее, данные литературы о способности фибронектина усилить фагоцитоз *Staph. aureus* и других кокков противоречивы и не позволяют сделать определенных выводов. По-видимому, будет правильным считать, что для микроорганизмов опсоническая активность фибронектина (если она вообще существует *in vivo*) несопоставимо мала по сравнению с активностью иммуноглобулинов и комплемента, которым принадлежит решающая роль в осуществлении противомикробной защиты. В то же время нельзя исключать, что фибронектин может стимулировать обезвреживание микроорганизмов косвенным путем, например в качестве коопсонина в кооперации с IgG и C3-компонентом комплемента [8]. Во всяком случае, пока нет достаточных оснований ожидать, что препараты фибронектина окажутся эффективными в борьбе с инфекцией. Что касается положительных результатов его применения у больных с сепсисом, которые будут изложены ниже, то эти результаты относятся не только к противомикробному действию фибронектина, а в основном к снятию последствий септического шока, сходного в своих основных проявлениях с другими экстремальными состояниями.

Таковы существующие предпосылки для инфузионной терапии препаратами фиб-

ронектина, основанные на экспериментальных данных. Выбор патологических моделей шока обусловлен тем, что критические состояния сопровождаются самой глубокой гипофибронектиемией и при этом наиболее отчетливо прослеживается связь концентрации фибронектина в крови с функциями организма, причем особенно тесно с активностью РЭС. Заместительная инфузионная терапия препаратами фибронектина в эксперименте оказывала благоприятное воздействие на выживаемость животных, погложительную способность РЭС, состояние гемостаза и ряд других систем организма при экстремальных шоковых состояниях. Есть все основания предполагать, что препараты фибронектина могут оказать лечебный эффект и в клинических условиях.

### Клинический опыт инфузионной терапии препаратами фибронектина

Изучение концентрации фибронектина в крови больных людей показало, что его уровень изменяется при самых разных патологических состояниях в сторону как увеличения, так и уменьшения [11, 39]. Во многих случаях содержание его в крови на высоте болезни становится меньше нормы, однако это снижение, как правило, носит умеренный характер и не может служить основанием для заместительной терапии препаратами фибронектина. В полном соответствии с результатами экспериментальных исследований наиболее выраженная гипофибронектиемия выявлена у больных, находящихся в тяжелом состоянии вследствие обширных ожогов [17, 23], особенно осложнившихся сепсисом [9, 13]. Резкое падение уровня фибронектина в крови обнаружено у больных с травматическим, геморрагическим, токсико-инфекционным шоком [31, 40] и ДВС-синдромом различной этиологии [27, 39]. В тяжелых случаях на высоте патологического процесса уровень его в крови уменьшается по сравнению с нормой на 50% и больше, что расценивается как глубокая гипофибронектиемия и служит показанием для заместительной терапии препаратами фибронектина.

Первым препаратом, который был использован в клинических условиях для восполнения дефицита данного белка в крови, стал криопреципитат плазмы, в котором содержание фибронектина в 5—10 раз больше, чем в исходной плазме; по данным Хиллс и соавт. [18], его содержание в криопреципитате колеблется от 1191 до 3480 мкг/мл. Было показано, что введение криопреципитата 6 больным на высоте сепсиса, вызванного обширными хирургическими вмешательствами, травмой или ожогом, приводило к достоверному восстановлению уровня фибронектина в крови, который сохранялся в течение 24 ч после введения [33, 38]. Клинически в этих наблюдениях через 12—48 ч после введения криопреципитата без применения антибиотиков отмечалось исчезновение лихорадки и других проявлений сепсиса параллельно с нормализацией функции внешнего дыхания, снижением лейкоцитоза и улучшением психического состояния. В течение 24—48 ч после инфузии криопреципитата уровень фибронектина в крови повторно снижался, достигая первоначальных значений.

В группе 9 больных с тяжелой травмой и снижением концентрации фибронектина в крови на 50—85% было изучено влияние криопреципитата на функцию легких и состояние периферического кровообращения [36, 37]. Установлено, что в течение 48 ч после инфузии криопреципитата у 7 из 9 больных существенно уменьшились внутрилегочное шунтирование и объем мертвого пространства. Исключение составили 2 больных с диагностированными тромбоэмболическими осложнениями, у которых уровень фибронектина в крови был особенно низким. Спустя 4 ч после введения криопреципитата методом плетизмографии было обнаружено увеличение органного кровотока без возрастания объема сердечного выброса. Уже через 30 мин после введения препарата существенно повышалось потребление кислорода тканями. Все выявленные положительные изменения в состоянии периферического кровообращения и дыхания совпадали с возрастанием уровня фибронектина в крови до нормальных и субнормальных значений.

В работе Аннест и соавт. [6] описано применение криопреципитата для лечения 11 больных (1 — с сочетанной травмой, осложненной пневмотораксом, и 10 — с послеоперационным сепсисом) с одновременным изучением гемодинамических показателей и функции почек. Значения АД и параметры сократительной функции миокарда не изменились, однако было обнаружено существенное увеличение клиренса креатинина к 14—20 ч после инфузии, которое сохранялось в течение всего времени наблюдения вплоть до 66 ч. В этом исследовании подтвердилось преходящее увеличение органного кровотока через 4 ч после введения криопреципитата с возвратом к исходному (до лечения) уровню к 35—44 ч. К сожалению, в работе не приводятся сведения о том, какие медикаменты применялись параллельно с введением криопреципитата. Описан еще один случай применения криопреципитата у больного с ожогом, осложненным пневмонией и сепсисом (pseudomonas), когда после инфузии препарата (на фоне лечения карбенициллином) значительно улучшалась функция легких и уменьшалось содержание молочной кислоты в крови [32]. Доза криопреципитата во всех описанных наблюдениях составляла 10 ЕД в объеме 250 мл однократно.

Приведенные примеры призваны демонстрировать эффективность применения криопреципитата как источника экзогенного фибронектина, с действием которого авторы связывают положительные результаты лечения. Однако научная значимость описанных наблюдений снижается несколькими существенными обстоятельствами. Во-первых, криопреципитат, наряду с фибронектином, содержит в сконцентрированном ви-

де фибриноген, фактор VIII и некоторые другие белки, поэтому вызываемый криопреципитатом эффект, строго говоря, может быть и не связан с фибронектином. Во-вторых, в приведенных клинических наблюдениях отсутствовала группа сравнения, в которой бы компенсация дефицита фибронектина не проводилась. В-третьих, как справедливо замечают Мошер и Гроссман [26], интерпретация клинических данных у тяжелобольных на фоне комплексного интенсивного лечения является очень трудной задачей и может носить субъективный характер. Как бы в ответ на эти возражения, Саба и соавт. [34] — авторы описанных выше исследований по лечению криопреципитатом — провели работу, в которой параллельно использовали криопреципитат с высоким ( $2,139 \pm 0,161$  мг/мл) и низким ( $0,116 \pm 0,025$  мг/мл) содержанием фибронектина. Последний препарат был получен из плазмы, обедненной фибронектином, и служил в качестве плацебо. Исследование выполняли двойным слепым методом на больных с тяжелой травмой, осложненной и не осложненной сепсисом. Установлено, что концентрация фибронектина в крови у больных избирательно нормализовалась инфузией криопреципитата с высоким содержанием этого белка, тогда как криопреципитат из плазмы, обедненной фибронектином, не восстанавливал уровень иммуно-реактивного и биологически активного фибронектина в крови. Это исследование в дополнение к предыдущим убедительно показывает, что криопреципитат действительно является препаратом активного фибронектина и его можно использовать для восполнения опсонического дефицита в крови, однако всех вопросов, связанных с доказательством эффективности заместительной терапии препаратами фибронектина, эта работа не решает.

Наряду с криопреципитатом, источником данного белка может быть концентрат фактора VIII, в котором количество фибронектина колеблется от 2376 до 415% от его содержания в плазме крови. У 12 больных гемофилией, которым вводили концентрат фактора VIII, наблюдали подъем уровня фибронектина в крови до 139% от исходного уровня [16]. Самым доступным источником активного фибронектина является плазма крови, с помощью которой также можно поддерживать его концентрацию в крови. 5 больным в течение 48 ч после обширного ожога вводили свежезамороженную плазму по схеме, которая исключала гиперволемию и в то же время обеспечивала поддержание нормального уровня фибронектина в крови на протяжении 7 дней после ожога. Для сравнения 5 больным в таком же количестве вводили белковый препарат без фибронектина, приводя объем жидкости в обеих группах к единице ожоговой поверхности. К сожалению, результаты лечения, о которых авторы судят по летальности (2 случая в контрольной группе и 1 — в основной), не позволяют сделать определенный вывод о связи уровня фибронектина в крови с выживаемостью после обширного термического ожога.

Несмотря на обнадеживающие результаты, по данным приведенных исследований нельзя считать полностью доказанным, что восстановление уровня фибронектина в крови является единственным компонентом лечебного действия белковых смесей, содержащих этот белок. Доказательства его лечебного эффекта, по-видимому, могут быть получены только при использовании препаратов очищенного фибронектина, когда действие примесей исключается. Такие исследования тоже были проведены, хотя пока они единичны. Так, Хоровиц и соавт. [19] вводили очищенный фибронектин 21 больному с тяжелой травмой, у которых его уровень в крови был резко снижен. Средний объем введенного раствора фибронектина составлял  $2,93 \pm 1,2$  л. При дозе 0,5 г на 70 кг массы тела его уровень в крови поднимался с 65 до 106% от нормы и незначительно снижался до 92% через 24 ч. Никаких побочных эффектов после инфузии фибронектина не наблюдалось. К сожалению, авторы не приводят каких-либо клинических или иных параметров, которые позволили бы оценить эффективность применения очищенного фибронектина. Можно только предполагать, что новый и малоизученный препарат, каким является чистый фибронектин, вводился больным по жизненным показаниям на фоне комплекса лечебных мероприятий, поэтому изучить его эффективность в этих условиях не представлялось возможным. Ценность данной работы состоит в том, что она содержит указание на терапевтическую дозу фибронектина, обеспечивающую поддержание его нормальной концентрации в крови.

Клиническая апробация препарата фибронектина у больных с септическим шоком проведена группой французских авторов [30], которые вводили внутривенно раствор очищенного фибронектина в дозе 17—20 мг/кг. Общее количество введенного фибронектина колебалось от 1072 до 1600 мг, продолжительность инфузии составляла 6 ч. Каждому больному было проведено от 5 до 12 инфузий препарата с отчетливым положительным клиническим эффектом. Эти работы имеют большое значение для обоснования лечебного применения препарата фибронектина. В ближайшие годы следует ожидать новых сообщений о результатах клинического применения очищенного фибронектина, которые должны внести ясность в вопрос об эффективности и целесообразности его использования с заместительной целью.

В связи с лечебным применением фибронектина следует упомянуть о гипотезе Браун [10], согласно которой возможно развитие патологических состояний с высокой активностью протеаз в крови, при которых резко возрастает количество продуктов деградации фибронектина. Фрагменты, обладающие частичной реакционной способностью фибронектина, могут связываться с его лигандами, конкурируя с соответствующими доменами интактных молекул. Не обладая присущей фибронектину

поливалентностью, фрагменты его молекулы ингибируют взаимодействие объектов фибронектин-зависимого фагоцитоза с клетками и таким образом препятствуют реализации опсонических свойств фибронектина. Исходя из этого заместительная терапия препаратами фибронектина на фоне высокой протеолитической активности крови будет неэффективной, если введение препаратов не сочетать с антипротеазными средствами. У этой гипотезы есть еще одно практическое следствие: показания к заместительной терапии препаратами фибронектина следует определять по его уровню, выявляемому в крови с помощью комбинаций методов, которые позволяют дифференцировать продукты деградации и интактный фибронектин.

Следует признать, что в настоящее время клинический и экспериментальный опыт заместительной инфузионной терапии препаратами фибронектина пока еще ограничен. Вместе с тем благодаря проведенным исследованиям определен круг патологических состояний, при которых можно ожидать успеха от его применения, и получены первые весьма обнадеживающие результаты. Дальнейшая работа в указанном направлении оправдана и обещает быть успешной.

### **Возможность местного применения фибронектина для стимуляции репаративных процессов**

Многочисленными исследованиями показано, что фибронектин играет важную роль в воспалительных и восстановительных реакциях, которые протекают в тканях в ответ на их повреждение. Наиболее полно изучено его участие в заживлении кожных ран, которые сравнительно просто моделируются и легкодоступны для изучения. Нормальная кожа состоит из эпидермиса, отделенного базальной мембраной от подлежащей соединительной ткани, образующей дерму. Сразу после повреждения кожного дефект заполняется сгустком крови, содержащим фибрин и тромбocyты. Вскоре после образования сгустка в рану выходят нейтрофилы, которые предназначены прежде всего для борьбы с раневой инфекцией. Позднее в рану мигрируют моноциты, которые очищают рану от тканевого детрита и секретируют вещества, стимулирующие миграцию и биосинтетическую активность фибробластов. Моноциты вытесняются фибробластами и эндотелиальными клетками, выходящими в рану из субдермального слоя. Фибробласты синтезируют строму грануляционной ткани, которая васкуляризуется эндотелиальными клетками и перичитами. Наконец, грануляционная ткань замещается рубцом и покрывается неоэпидермисом, образуемым кератиноцитами, которые мигрируют от краев раны. Весь процесс протекает в течение 1—2 нед и завершается перестройкой рубца, в ходе которой уменьшается содержание фибробластов в ране и происходит ее полноценная эпителизация. В приведенном описании процесса репарации кожи, хотя и упрощенном, выделены основные стадии, которые протекают при участии фибронектина.

При образовании сгустка крови фибронектин включается в его состав под действием фактора XIIIa, обеспечивая полноценную адгезию и распадывание клеток на волокна фибрина. Наличие фибронектина и особенно его фрагментов в ране служит хемотактическим сигналом для миграции нейтрофилов, макрофагов и фибробластов. Важную роль в заживлении играет опсоническая активность фибронектина, в частности в кооперации с иммуноглобулинами и комплементом. Фибронектин стимулирует секрецию фагоцитами фактора роста фибробластов и обеспечивает ориентированную адгезию и распадывание фибробластов на фибрине и коллагене, необходимую для пространственной организации коллагеновых волокон и всего интерстициального матрикса. Хемотактические и адгезивные свойства данного белка распространяются и на эндотелиальные клетки, а также на кератиноциты. Особенно отчетливо положительная связь фибронектина с процессом эпителизации поверхностных дефектов показана на роговице глаза [7].

Косвенным доказательством специфического участия фибронектина в заживлении ран служит закономерный характер изменения концентрации фибронектина в раневом отделяемом в динамике раневого процесса [3].

Приведенные данные послужили основанием для изучения влияния экзогенного фибронектина на заживление кожных ран в эксперименте. Процесс заживления контролировали гистологически, а также по данным тензиометрии, то есть по прочности сращения краев раны, определяемой силой разрыва. Показано, что заживление ран протекало значительно более благоприятно под влиянием фибронектина, чем альбумина, который использовали в качестве плацебо. Уже на 3-й день после операции прочность сращения краев раны была заметно выше в опыте по сравнению с контролем. Эта разница сохранялась до 7-го дня после операции, а затем значения выравнивались, отражая переход процесса из стадии очищения раны в стадию формирования рубца. Результаты тензиометрии подтверждают гистологическими данными, согласно которым фибронектин стимулирует процесс коллагенообразования в области раны на ранних стадиях заживления. Можно заключить, что экзогенный фибронектин при местном применении оказывает специфическое стимулирующее влияние на заживление кожных ран, особенно в фазе очищения раны и перехода в стадию пролиферации.

Известна еще одна работа по изучению влияния местного применения фибронектина на заживление кожных ран в эксперименте [14]. В отличие от наших данных, обнаружено увеличение прочности склеивания краев раны под влиянием фибронектина

на поздних сроках заживления, начиная с 7-го вплоть до 21-го дня после операции. Это различие объясняется тем, что в указанной работе фибронектин вводился в рану в виде суспензии белкового осадка, тогда как в наших опытах — в виде раствора. Очевидно, механизм действия экзогенного фибронектина и характер его влияния на заживление ран при местном применении зависят от того, в какой лекарственной форме он используется. Раствор фибронектина, обладающий хемотактической и опсонической активностью, стимулирует заживление ран в фазе воспаления и начинающейся пролиферации, а его осадок, имитирующий свойства нерастворимого тканевого фибронектина, способствует формированию соединительнотканного матрикса на поздних стадиях образования рубца, его перестройки и эпителизации. Стимулирующее влияние экзогенного фибронектина на репарацию было показано также при лечении трофических язв роговицы [29]. Есть основания предполагать, что он будет оказывать положительное влияние на процессы заживления и эпителизации поверхностных дефектов кожи и слизистых оболочек различной локализации.

Таким образом, существует экспериментальное обоснование возможности местного применения фибронектина, которое, наряду с инфузионной заместительной терапией, образует еще одно перспективное направление исследований по проблеме создания и лечебного применения препаратов этого белка.



Обсуждение перспектив лечебного применения препаратов фибронектина подразумевает два вопроса: нужен ли он как лекарственный препарат и, если да, то возможно ли в ближайшем будущем создание такого препарата? Основываясь на всем, что сегодня известно, и не преуменьшая имеющиеся сложности и неясности, мы утвердительно отвечаем на оба вопроса. Пока трудно сказать, в какой лекарственной форме и по каким показаниям препараты фибронектина будут применяться в качестве лекарственных средств, однако думается, что это дело не очень далекого будущего.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Мельников А. П., Лукоянова Т. И. Казанский мед. ж., 1984, 3, 213.—2. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Ахметшина М. К. и др. Физiol. журн. СССР, 1978, 4, 524.—3. Кочнев О. С., Измайлов С. Г., Литвинов Р. И. и др. Казанский мед. ж., 1986, 3, 178.—4. Литвинов Р. И. Там же, 1984, 3, 203.—5. Харин Г. М., Литвинов Р. И. Патол. физиол. эксперим. терапия, 1985, 2, 93.—6. Annett S. J., Scovill W. A., Blumenstock F. A. et al. J. Trauma, 1980, 20, 726.—7. Berman M., Manseau E., Law M., Aiken D. Invest. Ophthalmol., 1983, 101, 1046.—8. Bevilacqua M. P., Amrani D., Moseson M. W., Bianco C. J. Exp. Med., 1981, 153, 42.—9. Brodin B., Schneek H., Schildt B., Liljedahl S.-O. Acta Chir. Scand., 1984, 150, 5.—10. Brown R. A. Lancet, 1983, 2, 1058.—11. Coulaud J. M., Tenaillon A., Beyne P. et al. La Ricerca Clin. Lab., 1982, 12, 137.—12. Deno D. C., McCafferty M. H., Saba T. M., Blumenstock F. A. J. Clin. Invest., 1984, 73, 20.—13. Ekindjian O. G., Marien M., Wassermann D. et al. J. Trauma, 1984, 24, 214.—14. Falcone P. A., Bonaventura M., Turner D. C., Fromm D. Plast. Reconstr. Surg., 1984, 74, 809.—15. Gilboa N., Kaplan J. E. Thrombos. Haemostas., 1985, 54, 639.—16. Gomperts E. D., Izadi P., Berg D. Jbid., 1981, 46, 55.—17. Grossman J. E., Demling R. H., Duy N. D., Mosher D. F. J. Trauma, 1980, 20, 967.—18. Hills L. P., Collazo J. T., Steele B. W. et al. Clin. Chem., 1982, 28, 1634.—19. Horowitz M. S., Horowitz B., May J. R. et al. Thrombos. Haemostas., 1985, 54, 248.—20. Kaplan J. E. In: Physiology of the reticuloendothelial system. Saba T. M., Altura B. (eds.), Raven Press, New York, 1980, 111.—21. Kaplan J. E., Snedeker P. W., Baum S. H. et al. Thrombos. Haemostas., 1983, 49, 217.—22. Karnovsky M. L., Lardins J. K. J. Immunol., 1978, 121, 809.—23. Lanzer M. E., Saba T. M., Scovill W. A. Ann. Surg., 1980, 192, 776.—24. Moon D. G., Kaplan J. E. Thrombos. Haemostas., 1981, 46, 84.—25. Moseson M. W., Umfleet R. A. J. Biol. Chem., 1970, 245, 5728.—26. Mosher D. F., Grossman J. E. La Ricerca Clin. Lab., 1983, 13, 43.—27. Mosher D. F., Williams E. M. J. Lab. Clin. Med., 1978, 91, 729.—28. Niewarowska J., Cierniewski C. S. Thrombos. Haemostas., 1983, 50, 28.—29. Nishida T., Ohashi Y., Awata T., Manabe R. Arch. Ophthalmol., 1983, 101, 1046.—30. Pierrot M., Habbit B., Allain J. P. et al. Presse Med., 1985, 14, 79.—31. Pott G., Lohmann J., Zündorf P., Gerlach U. Dtsch. med. Wschr., 1981, 106, 532.—32. Robbins A. B., Doran J. E., Reese A. C., Mansberger A. K. Am. J. Surg., 1981, 142, 636.—33. Saba T. M., Blumenstock F. A., Scovill W. A., Bernard H. Science, 1978, 201, 622.—34. Saba T. M., Blumenstock F. A., Shah D. M. et al. Ann. Surg., 1984, 199, 87.—35. Saba T. M., Cho E. J. Reticuloendothel. Soc., 1979, 16, 171.—36. Saba T. M., Jaffe E. Am. J. Med., 1980, 68, 577.—37. Scovill W. A., Annett S. J., Saba T. M. et al. Surgery, 1979, 86, 284.—38. Scovill W. A., Saba T. M., Blumenstock F. A. et al. Ann. Surg., 1978, 188, 521.—39. Stat-

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

3 ДК 615.28

### ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПОДБОРА И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Ш. Б. Файзуллин, М. С. Мусин*

*Кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова), кафедра патологии с курсом фармакотерапии (зав.— проф. М. М. Миннебаев) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Достижения фармации, фармакологии последних лет и бурное развитие химико-фармацевтической промышленности значительно расширили арсенал применяемых лекарственных средств, число которых продолжает увеличиваться. С внедрением в практику новых лекарственных препаратов возросли возможности этиотропной и патогенетической терапии. Однако одновременно с увеличением эффективности лекарственной терапии она стала менее безопасной. В последние годы участились случаи побочных эффектов, вызванных лекарственными средствами, которые по тяжести нередко превосходят основное заболевание. Часть ятрогенных осложнений вызвана стремлением врача к комплексному воздействию на причину и основные звенья патогенеза болезни путем комбинированного применения лекарственных препаратов.

Как показали наблюдения, в современной клинике больной получает в среднем одновременно 4—8 лекарств, а иногда их число доходит до 10—12 [4, 7, 12]. Не акцентируя внимания на положительных сторонах комбинированной фармакотерапии, остановимся на ее трудностях и недостатках.

Одной из особенностей комбинированной фармакотерапии является взаимодействие различных лекарств, которое подчас имеет нежелательные и непредвиденные последствия и служит причиной более 20% осложнений [4, 7, 12]. Иными словами, существует проблема несовместимости лекарственных средств.

Реакция организма на вводимое лекарственное вещество или комбинацию представляет собой интегральный результат взаимодействия веществ с организмом, при этом процесс взаимодействия лекарственных веществ с клетками, тканями, органами, физиологическими системами целого организма включает длинную цепь причинно-следственных переходов, при которых индивидуальные врожденные или приобретенные свойства организма оказывают определенное, иногда решающее влияние как на судьбу введенных лекарственных средств, так и на их фармакодинамику [2]. Поступление препарата в кровь и его терапевтический эффект зависят от физических, химических, биохимических и физиологических процессов, которые обеспечивают всасывание химических соединений, их взаимодействие с белками и ферментами элементами крови, распределение по органам и тканям, биотрансформацию и выведение из организма [1]. Чем больше веществ входит в комбинированный препарат или смесь, назначаемую врачом, тем сложнее между ними взаимоотношения, возникающие в организме. Все многообразие типов взаимодействия сводится в конечном счете либо к синергизму, либо к антагонизму лекарственных препаратов.

Синергизм — это однонаправленное действие двух и более лекарственных веществ, которое может проявляться в двух вариантах: в виде суммирования или потенцирования фармакологических эффектов. Если конечный эффект двух сочетаемых препаратов складывается из их индивидуального воздействия, то такое явление носит название аддитивного действия, или суммирования. При потенцировании общий эффект от действия комбинации превышает сумму эффектов индивидуальных компонентов смеси.

Различают прямой синергизм, когда вещества действуют на одни и те же структурно-функциональные образования клеток и тканей, и косвенный синергизм при воздействии препаратов на разные органы или их отдельные участки. Усиление диуреза при совместном применении сердечных гликозидов и диуретиков может быть примером косвенного синергизма. Явление синергизма представляет большой практический интерес. При желании получить лечебный эффект определенной силы врач может достичь его назначением малых доз нескольких препаратов, действующих в одном направлении. В таких случаях уменьшается токсическое влияние применяемых соединений с одновременным возрастанием лечебного эффекта комбинации.

Антагонизм — это устранение или ослабление всех или некоторых фармакологических эффектов сочетаемых препаратов. Если лекарственные вещества проявляют разнонаправленное действие на одни и те же структуры и функции организма, то раз-

вивается прямой функциональный, или, как его еще называют, физиологический антагонизм. Наглядным примером служит влияние пилокарпина и атропина на круговую мышцу радужки глаза.

По аналогии с синергизмом различают прямой и косвенный функциональный антагонизм в зависимости от того, действуют ли применяемые препараты на одни и те же или на различные «мишени». На физиологическом антагонизме основано применение лекарств в качестве антидотов при острых отравлениях [8, 10].

Синергизм и антагонизм лекарственных средств лежат в основе фармакологической несовместимости лекарственных препаратов, которая возникает в результате реакции организма на одновременное воздействие нескольких веществ, изменяющих функции многих физиологических систем в одинаковом или противоположном направлении. В основе фармакологической несовместимости лежат чаще всего явления антагонизма лекарственных средств, в частности так называемая метаболическая несовместимость. Установлено, что ряд препаратов, таких как производные барбитуровой кислоты (особенно фенобарбитал), тестостерон, эстрадиол, амидолирин, бутаднион, иминзин, хлорированные инсектициды и некоторые пищевые добавки стимулируют образование микросомальных ферментов, ответственных за метаболизм лекарственных веществ. Эти препараты получили название индукторов ферментов. При назначении индукторов микросомальных ферментов совместно с другими ксенобиотиками может уменьшиться их фармакотерапевтическая активность. Метаболическая несовместимость может иметь в своей основе и противоположный эффект — угнетение активности микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества. Ингибиторы микросомальных ферментов усиливают эффекты лекарственных средств, применяемых одновременно с ингибиторами. К ингибиторам, или репрессорам, микросомальных ферментов относятся вещества, угнетающие синтез ДНК и РНК, например актиномицин D, антибиотики группы тетрациклина, ингибиторы моноаминоксидазы и некоторые другие. Ингибиторы моноаминоксидазы, тормозящие разрушение катехоламинов, тирамина и серотонина, нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами и одновременно употреблять в пищу сыры, пиво, печень птиц и другие продукты, содержащие бисгенные амины, так как это может вызвать развитие тяжелых гипертонических кризов вплоть до смертельного исхода [6, 9, 11].

Метаболическая несовместимость лекарств обычно приводит к количественному ослаблению или усилению действия веществ, что проявляется в опасном изменении скорости развития фармакотерапевтического эффекта.

Наряду с фармакологической несовместимостью существует физическая, химическая и физико-химическая несовместимость лекарств. Физическая несовместимость связана с недостаточной растворимостью веществ, летучестью, взаимной абсорбцией или коагуляцией ингредиентов, их взаиморасплавлением или отсыреванием смеси. В результате физической несовместимости избранных ингредиентов теряется терапевтическая ценность всей комбинации, нарушается точность дозировки, затрудняется прием лекарств или изменяются физические свойства и внешний вид лекарственной формы [5].

При химической несовместимости наиболее часты реакции окисления или восстановления лекарственных веществ, их взаимной нейтрализации, распада или гидролиза, а также двойного обмена. В конечном счете результатом химической несовместимости оказывается либо терапевтическое обесценивание лекарственной композиции, либо извращение ее действия, либо даже приобретение токсичности за счет новообразованных соединений [5]. В вопросах химической несовместимости фармацевты ориентируются лучше клиницистов, и на них лежит большая ответственность за предупреждение случаев химической несовместимости при поступлении в аптеку рецепта с химически несовместимыми компонентами.

Иначе обстоит дело при экстенпоральном сочетании нескольких лекарственных веществ в одном шприце. В этом случае контроль со стороны фармацевта отсутствует, и больному может быть введено токсическое, химически несовместимое сочетание или получено резкое ослабление эффекта. Большую опасность представляет, например, сочетание в одном шприце растворов папаверина гидрохлорида, магнезия сульфата и дибазола, поскольку под влиянием щелочной среды образуется ядовитый осадок основания папаверина. Поэтому папаверина гидрохлорид должен применяться только в виде самостоятельной инъекции. Строго противопоказано введение в один шприце витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>5</sub> и В<sub>12</sub>, так как содержащийся в молекуле витамина В<sub>12</sub> атом кобальта разрушает другие витамины и усиливает аллергические реакции, вызываемые витамином В<sub>1</sub> [5].

Физико-химическая, или фармакокинетическая, несовместимость лекарств при прямом их контакте в смеси может в ряде случаев остаться незамеченной, но затем бурно проявиться после введения в организм. Фармакокинетическая несовместимость одного лекарства с другим может быть связана с изменением процессов всасывания, соотношения связанной и свободной форм лекарственного вещества, распределением в клетках, тканях, а также с процессами элиминации.

Приводим некоторые примеры взаимодействия наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов.

**Салицилаты** увеличивают токсические эффекты трициклических антидепрессантов, кортикостероидов, сульфаниламидов. Они усиливают действие антикоагулянтов, поэто-





вегетативных ганглиев, блокаторами М-холинорецепторов. Действие сосудорасширяющих средств потенцируют диуретики, ганглиоблокаторы. Они синергичны со спазмолитиками, нейролептиками и другими средствами. Все сосудорасширяющие средства усиливают действие друг друга, являясь синергистами, поэтому их рационально назначать в уменьшенных дозах.

Даже этот неполный перечень комбинаций лекарственных средств показывает, что различные виды взаимодействия возникают между очень многими широко применяемыми, успешно апробированными препаратами. В целях облегчения выбора оптимальных комбинаций разработаны таблицы взаимодействий лекарственных средств, одна из которых, рекомендованная Минздравом СССР, приводится в статье. Она выполнена Н. Г. Преферанским под руководством А. Н. Кудрина [3] с учетом экспериментального и клинического опыта и на основе известных механизмов действия лекарственных препаратов по группам. В таблице приведены данные о возможном химическом, физическом, фармакодинамическом и фармакокинетическом взаимодействии препаратов. Для того чтобы узнать, как будут сочетаться две группы лекарственных препаратов, необходимо найти место пересечения вертикального столбца и горизонтальной строки, на котором имеется условный знак, обозначающий ожидаемый результат применения комбинации этих препаратов.

В таблице учтены возможности полной несовместимости препаратов, увеличения или уменьшения всасывания, усиления или ослабления эффекта, включая суммирование и потенцирование действия, снижения или увеличения токсичности, антагонистических взаимоотношений, предусмотрена возможность парадоксальной реакции. Особое внимание следует обратить на потенциально опасные комбинации, а также на возможность изменения фармакодинамики или фармакокинетики препаратов в результате комбинированного применения. Знание теории и общих принципов взаимодействия лекарственных препаратов в сочетании с практическим применением в повседневной практике существующих таблиц совместимости лекарственных средств поможет не только избежать осложнений комбинированной фармакотерапии, но и существенно повысить ее эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов В. Ф., Покалев Г. М. Вопросы фармацевтической, фармакологической несовместимости и побочное действие лекарств. Горький, 1975.—2. Кудрин А. Н., Беленький Е. Е., Князев Е. Н., Смирнова Л. М. Краткий справочник по фармакотерапии. Ташкент, Медицина, 1976.—3. Кудрин А. Н., Преферанский Н. Г. Взаимодействие групп лекарственных препаратов. М., Всесоюз. информ. бюро, 1981.—4. Лаврецкий И. Г. В кн.: Побочное действие лекарственных средств. М., 1974, вып. 4.—5. Максимович Я. Б. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Киев. Здоров'я, 1974.—6. Муравьев Н. А., Козьмин В. Д., Кудрин А. Н. Несовместимость лекарственных веществ. М., Медицина, 1978.—7. Северова Е. Я. Лекарственная непереносимость. М., Медицина, 1977.—8. Тараховский М. Л. (ред.) Лечение острых отравлений. Киев, Здоров'я, 1973.—9. Чекман И. С. В кн.: Рецептурный справочник. Киев, Здоров'я, 1977.—10. Чекман И. С., Загородная И. С. Фармацевт. журн., 1976, 1, 9.—11. Черкес А. И., Чекман И. С. Там же, 1969, 1, 10.—12. Шамарин П. И. О побочных явлениях лекарственной терапии. М., Медицина, 1966.

Поступила 10.06.86.

## СОДЕРЖАНИЕ

### *Клиническая и теоретическая медицина*

Шербатенко Л. А., Тагирова Т. С., Камбург Р. А. Эффективность мебикара в лечении стенокардии напряжения	321
Второв А. Е., Лещинский Л. А., Пименов Л. Т. Терапия инфаркта миокарда средствами метаболического действия	325
Жунгин П. Д., Узбекова Л. И. Структура систолы правого желудочка у курящих мужчин	328
Мангушева М. М. Лечение дидуцифоном больных ревматоидным артритом	330
Петров Н. М. Лечение диффузного токсического зоба электрофорезом лития	333
Назипов А. А. Гемодинамика в сосудах желудка и кишечника у больных при обезболивании перитоните, травме и кровопотере	336
Шульман Х. М. Алкоголизация гассерова узла и чувствительного корешка из височного доступа при невралгии тройничного нерва	339
Осипов Р. А., Мифтахова Ф. А., Салаватуллина З. Т., Осипова Е. Р., Тряфонов В. В. Профилактика и лечение слабости родовой деятельности обзиданом	342
Уткин Е. В. Лечение острых неспецифических сальпингоофоритов внутриматочным введением антибиотиков	345
Петрушкова Н. И. Дисрегуляторные висцеропатии у больных эндометриозом матки и рецидивирующей гиперплазией эндометрия	347

Фазлеева Л. К. Пренатальная дистрофия плода при позднем токсикозе беременных	349
Адо А. Д., Золотарева Р. М. Холинергический вариант инфекционно-аллергической бронхиальной астмы	352
Царегородцев А. Д., Кузнецова Н. И., Малышева Л. М., Анохин В. А., Хаертынова Д. Ш. Иммунологическая реактивность у детей с рецидивированием бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях	355
Мальцев С. В., Давыдова В. М., Землякова Э. И. Клиника и диагностика обменных нефропатий у детей	358
Кетова Т. Г., Егорова А. И., Ганиев М. Г., Разумова В. В. К дифференциальной диагностике уратных нефропатий у детей	360
Зубаиров Д. М., Байшев И. М., Михайлов В. Н. Соотношение реципрокного и аутоактивационного путей иницирования контактной фазы свертывания крови	362
Пак Э. В., Андреев В. М. О значении функциональных методов исследования в диагностике Пикквикского синдрома	368
Нугуманов А. Я. О нарушении слуха при одностороннем хроническом гнойном среднем отите	370
Каюшева И. В. Классификация гипоталамического пубертатного синдрома и реабилитация больных	372

#### Обзор

Лазарева Д. Н. Измененная реакция больных с гипертонией на лекарственные вещества	375
---	-----

#### Обмен опытом и аннотации

Григорьев В. Е., Панкова В. П., Хисамутдинов А. Г., Туишев Р. И. Опыт использования лифузола при катетеризации сосудов	378
Юданова Л. С., Лошкина О. Д. Влияние нитроглицерина и обзидана на сократительную способность миокарда и гемодинамику у больных с различными типами кровообращения	378
Завьялов А. И. Коллалезин в терапии больных ограниченной склеродермией	379
Максимов Н. И. Отдаленные результаты лазеротерапии больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом	379
Ханапетова Е. С., Ляхович В. В., Бакуткин В. В. О применении разгрузочной периметрической пробы при глаукоме	380
Шахов Е. В., Арлимов Ю. А. Гемосорбция в комплексном лечении гнойного пиелонефрита	380
Черкасова Н. А., Бжассо З. Х., Булатов В. П., Красноперова К. Е. Гастроэнтерологические заболевания среди детей школьного возраста	382
Юльметьева Д. Г., Подпорина Е. В. Случай токсикароза	382
Суворов А. П. Об изменении состава соединительной ткани в очаге поражения кожи при псориазе	384

#### Социальная гигиена и организация здравоохранения

Болотовский И. С. Основные направления профилактики алкоголизма	385
Гасимов Ф. Г., Нигматуллина Г. В. Опыт работы пародонтологического кабинета стоматологической поликлиники	389

#### Лекция

Литвинов Р. И. Перспективы лечебного применения препаратов фибронектина	391
<i>В помощь практическому врачу</i>	
Файзуллин Ш. Б., Мусин М. С. Принципы рационального подбора и применения комбинаций лекарственных средств	397

### CONTENTS

#### Clinical and Theoretical Medicine

Shcherbatenko L. A., Tagirova T. S., Kamburg R. A. Mecicarum effectiveness in treatment of exertion stenocardia	321
Vtorov A. E., Leshchinsky L. A., Pimenov L. T. Myocardial infarction therapy by means of metabolism affecting drugs	325
Zhungin P. D., Uzbekova L. I. Structure of the right ventricle systole in smoking men	328
Mangusheva M. M. Diuciphonum treatment of patients with rheumatoid arthritis	330
Petrov N. M. Treatment of diffuse toxic goiter by lithium electrophoresis	333
Nasipov A. A. Hemodynamics in patients' gastric and intestinal vessels in anesthesia, peritonitis, trauma and blood loss	336

**Shulman Kh. M.** Alcoholization of Gasserian ganglion and sensory root from temporal approach in trifacial neuralgia . . . . . 339

**Osipov R. A., Miftakhova F. A., Salavatullina Z. T., Osipova E. R., Trifonov V. V.** Prevention and treatment of uterine inertia with obsidanum . . . . . 342

**Utkin E. V.** Treatment of acute nonspecific salpingo-oophorites by intraosseous injection of antibiotics . . . . . 345

**Petrushkova N. I.** Disregulatory visceropathies in patients with uterine endometriosis and recurring hyperplasia of endometrium . . . . . 347

**Fazleeva L. K.** Prenatal dystrophy of fetus in late toxicosis of pregnancy . . . . . 349

**Ado A. D., Zolotareva R. M.** Cholinergic variant of infectious and allergic bronchial asthma . . . . . 352

**Tsaregorodtsev A. D., Kuznetsova N. I., Malysheva L. M., Anokhin V. A., Khaertynova D. Sh.** Immunologic reactivity in children with relapse of bronchoobstructive syndrome in acute respiratory viral infections . . . . . 355

**Maltsev S. V., Davydova V. M., Zemlyakova E. I.** The clinical course and diagnosis of metabolic nephropathies in children . . . . . 358

**Ketova T. G., Egorova A. I., Ganiev M. G., Razumova V. V.** To differential diagnosis of urate nephropathies in children . . . . . 360

**Zubairov D. M., Baishv I. M., Mikhailov V. N.** Correlation between reciprocal and autoactivated ways of initiation of blood coagulation contact phase . . . . . 362

**Pak E. V., Andreev V. M.** About the significance of functional methods of investigation in Pickwickian syndrome diagnosis . . . . . 368

**Nugumanov A. Ya.** About hearing disturbance in unilateral chronic purulent otitis media . . . . . 370

**Kayusheva I. V.** Classification of hypothalamic pubertal syndrome and rehabilitation of patients . . . . . 372

**Survey**

**Lazareva D. N.** Change of hypertonic patients' reaction to medicamentous agents . . . . . 375

**Sharing of Experience and Annotations**

**Grigoriev V. E., Pankova V. P., Khisamutdinov A. G., Tuishev R. I.** Experience in lifusolum employment in vascular catheterization . . . . . 378

**Yudanov L. S., Lokshina O. D.** Nitroglycerin and obsidanum effect on myocardial contractile ability and hemodynamics in patients with different types of blood circulation . . . . . 378

**Zavialov A. I.** Collalysin in therapy of patients with morphea . . . . . 379

**Maximov N. I.** Remote results of laser therapy in patients with bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis . . . . . 379

**Khanapetova E. S., Lyakhovich V. V., Bakutkin V. V.** About unloading perimetric test employment in glaucoma . . . . . 380

**Shakhov E. V., Arlimov Yu. A.** Hemosorption in complex treatment of purulent pyelonephritis . . . . . 380

**Cherkasova N. A., Bzhasso Z. Kh., Bulatov V. P., Krasnoperova K. E.** Gastroenterologic disorders among school children . . . . . 382

**Yulmetjeva D. G., Podporina E. V.** A case of toxocarosis . . . . . 382

**Suvorov A. P.** About connective tissue disturbance in skin lesion focus in psoriasis . . . . . 384

**Social Hygiene and Publth Organization**

**Bolotovskiy I. S.** The main trends in alcoholism prophylaxis . . . . . 385

**Gasimov F. G., Nigmatullina G. V.** Experience of work in parodontological reception room of stomatologic polyclinic . . . . . 389

**Lecture**

**Litvinov R. I.** Perspectives of therapeutical employment of fibronectin preparations . . . . . 391

**Aid to Practising Physician**

**Fajsulhin Sh. B., Musin M. S.** Principles of rational selection and employment of medicamentous agents combinations . . . . . 397