

(18)

Рис. 2. Изменения параметров кардиодинамики при проведении пробы на адренореактивность у алкоголизованных животных:

* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе животных

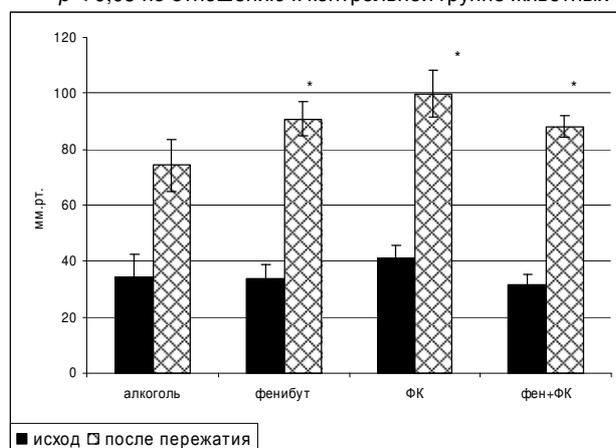


Рис. 3. Изменения ИФС и МИФС при максимальной изометрической нагрузке

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что фенибут и феруловая кислота при раздельном и сочетанном применении обладают кардиопротекторным действием в условиях острой алкогольной интоксикации, что проявляется более выраженным увеличением скорости сокращения и расслабления миокарда, повышением ЛЖД в опытных группах животных по сравнению с контрольной при проведении функциональных тестов. Следует отметить, что кардиопротекторное действие

фенибута превосходит таковое феруловой кислоты, сочетанное применение фенибута и феруловой кислоты не приводит к усилению эффекта.

Можно предполагать, что такой позитивный эффект достигается за счет антиоксидантных свойств исследуемых веществ, которые, очевидно, обуславливают защиту мембран кардиомиоцитов и их митохондрий от повреждающего действия этанола и ацетальдегида, что, вероятно, способствует предотвращению дисфункции системы окислительного фосфорилирования, возникающей при ОАИ, и интенсификации процессов энергообразования для обеспечения АТФ сокращения миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н.Ю., Пауков В.С., Свистухин А.И. и др. // Арх. патол. – 1982. – Вып. 8. – С. 25–32.
2. Гречко О.Ю. Кардиоваскулярные свойства новых производных фенибута и карфедона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 21 с.
3. Кошкин И.В., Букач Т.А. Алкогольное поражение сердца: практич. руководство. – Набережные Челны, 2001. – 112 с.
4. Кресюн В.И., Кравченко В.С., Кадырова Л.Л. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 53 (2). – С. 29–31.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. – ФАРМиндекс-Практик, 2003. – Вып. 5. – С. 85–111.
6. Graf E. // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – № 13 (4). – P. 435–448.

УДК 616–005.4–002.2–085.31

НАРУШЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ФЛОГЭНЗИМОМ

В.В. Ефремов

Ростовский государственный медицинский университет

Проведенное исследование 63 больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии и 69 больных в остром периоде ишемического инсульта выявило нарушения цитокинового статуса в виде увеличения содержания в сыворотке крови больных TNF- α , IL-4, IL-1- β , IL-1-Ra. Использование в комплексной терапии полиферментного препарата "флогэнзим" позволило обеспечить более быструю полноценную коррекцию данных нарушений, проявляя большую клиническую эффективность.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, ишемический инсульт, цитокины, системная энзимотерапия, флогэнзим.

CYTOKINE STATUS DISTURBANCES IN ACUTE BRAIN ISCHEMIA AND ITS CORRECTION WITH PHLOGENZIME

V.V. Efremov

Abstract. Examination of 63 patients with discirculatory encephalopathy of the 1st and 2nd stages and 69 patients in acute period of ischemic insult revealed such disturbances of cytokine status as the growth of TNF- α , IL-4, IL-1- β , IL-1-Ra amount in the blood serum of the patients. Treatment with multienzyme drug Phlogenzyme added to the traditional therapy led to faster and complete correction of the given disturbances, improved clinical efficiency.

Key words: discirculatory encephalopathy, ischemic insult, cytokines, system enzymatic therapy, Phlogenzyme.

В структуре заболеваемости и смертности во всем мире важное место занимают цереброваскулярные заболевания, доминирующие позиции среди которых имеют ишемические поражения центральной нервной системы [3, 8].

В настоящее время большое значение в патогенезе нарушений мозгового кровообращения придается воспалительно-нейроиммунным процессам, опосредованным и регулируемым цитокинами: интерлейкином-1-бета (IL-1 β), фактором некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкином-4 (IL-4) [6]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что даже незначительное повышение концентрации провоспалительных факторов способствует развитию хронической ишемизации головного мозга с формированием энцефалопатии [7, 10]. Ряд авторов отводит важную роль необходимости коррекции нарушения баланса цитокинов при церебральной ишемии [4].

Также хорошо известно наличие у всех больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями гемореологических и гемостатических нарушений [5], что определяет целесообразность применения для коррекции имеющихся изменений препаратов системной энзимотерапии (вобэнзима, флогэнзима).

При поступлении в кровь протеиназы, содержащиеся в препаратах, связываются с антипротеиназами, в частности с α_2 -макроглобулином (α_2 -M), в результате чего "медленная" (slow) форма α_2 -M преобразуется в "быструю" (fast), взаимодействующую с цитокинами и их рецепторами. Это обеспечивает снижение выраженности локальных и системных эффекторных реакций, обусловленных системой провоспалительных цитокинов [2]. Применение протеиназ ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижая концентрацию тромбоксана, уменьшает агрегацию эритроцитов [9].

В то же время в доступных информационных источниках нам не встретились сведения о влиянии препаратов системной энзимотерапии на состояние цитокинового статуса при церебральной ишемии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эффективность влияния препарата системной энзимотерапии флогэнзима на состояние цитокинового профиля больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и ишемическим инсультом (ИИ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено комплексное клиническое обследование 63 больных ДЭ I и II стадии, обусловленной артериальной гипертензией, – 28 женщин и 35 мужчин в возрасте от 22 до 59 лет.

Средний возраст обследованных пациентов составил 49,0 \pm 0,5 года.

Все больные принимали комплексную, максимально унифицированную базисную терапию, направленную на коррекцию нарушений церебральной гемодинамики, обеспечение нейропротекции. Пациенты были разделены на 2 группы. В основную были включены 30 человек, в схему лечения которых входил флогэнзим (90 мг бромелаина, 48 мг трипсина, 100 мг рутина) по 2 таблетки 3 раза в день 1 месяц. Группу сравнения составили 33 больных, не принимавших флогэнзим.

Обследовано также 69 больных ИИ (28 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 40 до 57 лет. Степень тяжести инсульта оценивалась по шкале NIH-NINDS и составляла от 3 до 22 баллов. У подавляющего большинства больных ИИ развился на фоне артериальной гипертензии.

Контрольная группа состояла из 30 человек, в схему лечения которых, наряду с базовой терапией, был включен флогэнзим. В течение 1 месяца прием препарата осуществлялся по 4 таблетки 3 раза в день. Результаты сравнивались с больными (39 человек), принимавшими традиционную терапию. Исследуемые группы были сопоставимы по возрастным и неврологическим показателям.

Диагноз заболеваний устанавливался с учетом данных неврологической клиники, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. В диагностике ДЭ учитывались результаты нейропсихологического тестирования [Mini-Mental State Examination (MMSE), оценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале] [1], транскраниальной доплерографии.

Определение содержания TNF- α , IL-1- β , IL-4, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1-Ra) в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем ООО "Протеиновый контур" (С.-Петербург).

Математическую обработку и анализ полученных результатов выполняли с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента и множественному дисперсионному анализу ANOVA из статистического пакета "STATISTICA 6.0".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных больных ДЭ через 1 месяц лечения показал, что у больных, в комплекс лечения которых был включен флогэнзим, отмечалось более значительное уменьшение проявлений церебрастении и лучшие показатели качества жизни, чем в контрольной группе (табл. 1).

При оценке цитокинового статуса сыворотки крови больных ДЭ в обеих группах выявлено

(18)

достоверное увеличение уровня IL-4, IL-1-β и его рецепторного антагониста IL-1-Ra, тенденция к повышению TNF-α (табл. 2).

Через 1 месяц лечения в сравниваемых группах нами установлены значимые различия содер-

жания изучаемых цитокинов в сыворотке крови.

У больных, принимавших флогэнзим, отмечена нормализация содержания IL-4, IL-1-β, IL-1-Ra в сыворотке крови. В контрольной группе снижения указанных показателей не отмечалось.

Таблица 1

Динамика неврологических синдромов и результатов нейропсихологического тестирования у больных ДЭ в процессе лечения

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Начало лечения	1 мес.	Начало лечения	1 мес.
Церебрастенический синдром, %	72,2	39,7	76,4	54,3
Пирамидный синдром, %	43,4	26,8	40,4	31,0
Экстрапирамидный синдром, %	51,2	38,7	48,6	35,4
Вестибулярно-атактический синдром, %	33,6	21,3	38,3	23,2
Пароксизмальный синдром, %	18,8	8,5	19,1	9,1
MMSE, баллы	24,2±2,6	28,1±2,7	24,8±2,5	26,3±2,6
Качество жизни, баллы	45,4±4,2	* 89,7±5,1 **	46,6±4,3	* 66,4±4,8

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

** – $p < 0,05$ в основной группе по сравнению с контрольной.

Таблица 2

Динамика цитокинов сыворотки крови больных ДЭ в процессе лечения, пкг/мл

Показатель		TNF-α	IL-4	IL-1-β	IL-1-Ra
Начало лечения	Основная группа	27,9 ± 3,3	83,8 ± 10,7 **	99,5 ± 11,4 **	17,7 ± 1,6 **
	Контрольная группа	25,8 ± 3,3	81,4 ± 10,8 **	93,7 ± 11,3 **	16,9 ± 1,4 **
1 мес.	Основная группа	25,8 ± 3,6	41,1 ± 5,2 * ***	52,4 ± 7,5 * ***	11,4 ± 1,0 * ***
	Контрольная группа	26,3 ± 3,3	75,2 ± 8,8 **	80,2 ± 9,5 **	15,9 ± 1,5 **
Доноры (n = 20)		17,8 ± 4,2	32,6 ± 5,4	42,5 ± 4,1	12,6 ± 1,6

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

** – $p < 0,05$ по сравнению с донорами;

*** – $p < 0,05$ в основной группе по сравнению с контрольной.

В течение всего периода наблюдения в обеих группах регистрировалась тенденция к повышению в сыворотке крови TNF-α.

При ИИ в сравниваемых группах также установлены различия в динамике клинических проявлений. Если через 2 недели лечения в основной группе отмечалась только тенденция к более значимому уменьшению балла неврологического дефицита по сравнению с контрольной (5,8±0,8 и 7,5±0,7 баллов соответственно), то уже через 1 месяц различия в степени выраженности неврологического дефекта были статистически достоверны – 3,1±0,5 и 6,2±0,7 баллов соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Анализ цитокинового статуса в сыворотке крови больных ИИ на 1–2-е сутки заболевания показал значительное увеличение TNF-α, IL-4, IL-1-β, IL-1-Ra (табл. 3).

Оценка изучаемых цитокинов в динамике показала существенные различия в опытной и контрольной группах. Если на 14-й день заболевания в обеих группах сохранялся повышенный уровень TNF-α в сыворотке крови, то к концу 1-го месяца лечения в основной группе его содержание не отличалось от показателей у доноров.

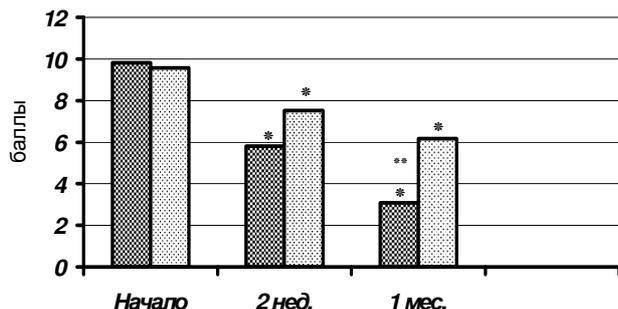


Рис. 1. Динамика выраженности неврологического дефицита у больных ИИ:
■ – основная группа; ▨ – контрольная группа

Таблица 3

Динамика цитокинов сыворотки крови больных ИИ в процессе лечения, пкг/мл

Показатель		TNF-α	IL-4	IL-1-β	IL-1-Ra
1–2-е сут.	Основная группа	38,0 ± 5,1 **	112,9 ± 10,1 **	109,5 ± 10,3 **	37,1 ± 2,8 **
	Контрольная группа	38,2 ± 5,3 **	114,1 ± 10,2 **	107,9 ± 10,1 **	37,0 ± 2,8 **
14 дней	Основная группа	29,7 ± 2,7 **	135,9 ± 13,4 **	* 70,7 ± 5,3 **	24,0 ± 2,0 * ** ***
	Контрольная группа	33,8 ± 3,7 **	118,7 ± 12,4 **	91,1 ± 11,7 **	36,5 ± 4,8 **
1 мес.	Основная группа	19,0 ± 1,7* ***	80,6 ± 10,0* ** ***	51,7 ± 4,9 * ***	14,6 ± 1,4 * ***
	Контрольная группа	27,6 ± 2,3 **	56,0 ± 7,1 * **	76,5 ± 8,0 * **	24,2 ± 2,6 * **
Доноры (n = 20)		17,8 ± 4,2	32,6 ± 5,4	42,5 ± 4,1	12,6 ± 1,6

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

** – $p < 0,05$ по сравнению с донорами;

*** – $p < 0,05$ в основной группе по сравнению с контрольной.

У больных, которым проводилось стандартное лечение, отмечалась только тенденция к снижению уровня TNF-α. Он оставался статистически достоверно выше, чем у доноров и больных, принимавших флогэнзим.

В контрольной группе отмечалась сходная динамика содержания в сыворотке и другого провоспалительного цитокина – IL-1-β. Его уменьшение регистрировалось только к концу 1 месяца терапии, но было выше показателей доноров. В основной группе уже на 14-й день наблюдения установлено достоверное уменьшение содержания этого цитокина по сравнению с исходными данными (быстрее, чем TNF-α), а через 1 месяц отмечалась нормализация его уровня. Аналогичная динамика в обеих группах установлена и в содержании IL-1-Ra – рецепторного антагониста IL-1, который секретируется в аденогипофизе в ответ на экспрессию ИЛ-1β и является эндогенным протективным агентом [5].

На 14-й день заболевания в обеих группах сохранялся высокий уровень IL-4. Его снижение (но не нормализация) отмечалось только к концу 1 месяца лечения, в большей степени у больных,

принимавших стандартную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ДЭ и в остром периоде ИИ нами установлено увеличение содержания в сыворотке крови больных TNF-α, IL-4, IL-1-β, IL-1-Ra. Лечение в течение 1 месяца с включением в комплекс традиционной терапии флогэнзима обеспечивает более быструю полноценную коррекцию данных нарушений, проявляя большую клиническую эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М.: ПБОЮЛ "Андреева Т.М.", 2004. – 432 с.
2. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И. и др. // Врачебное дело. – 2000. – № 2. – С. 3–10.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб.: Институт развития бизнеса; "Сандра", 1999. – 336 с.
4. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения. – Киев: ООО "Комполис". – 2003. – 120 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного

(18)

мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.

6. *Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н.* и др. // Иммунология. – 2005. – Т. 26. – № 3. – С. 161–164.

7. *Мартынова Г.И.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 2, прил.: Инсульт. – С. 40–44.

8. *Суслина З.А., Танащян М.М., Умарова Р.М.* // Лечение нервных болезней. – 2003. – № 4. – С. 14–18.

9. *Koshkin V.M., Kirienko A.I.* // Int. J. Immunother. – 2001. – Vol. 17. – № 2-3-4. – P. 121–124.

10. *Mattila K.J., Valtonen V.V., Nieminen M.S., et al.* // Clin Infect Dis. – 1998. – Vol. 26, № 3. – P. 719–734.