

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.7:576.8.097.29

## ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**М. С. Селихова, Т. К. Пугачева**  
*Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ*

Обследованы 234 родильницы, у 186 из которых послеродовой период протекал на фоне инфекционных осложнений. В комплекс лечения пациенток был включен отечественный препарат дибикор. Проведенные клинические и лабораторные исследования доказали иммунокорректирующий эффект препарата, а также выявили положительное влияние дибикора на становление лактации.

*Ключевые слова:* послеродовые инфекционные осложнения, дибикор, иммунокоррекция, лактация.

## IMMUNOSTIMULATING THERAPY IN COMPLEX THERAPY OF POSTPARTUM INFECTIOUS COMPLICATIONS

**M. S. Selikhova, T. K. Pugacheva**

*Abstract.* 234 puerperant women were investigated; in 168 of them the postpartum period proceeded with infectious complications. The domestic drug DIBICOR was included in complex of treatment. Clinical and laboratory studies have confirmed the immunocorrection effect of the drug, and also revealed its positive effect on lactation.

*Key words:* postpartum infectious complications, DIBICOR, immunocorrection, lactation.

Развитие воспалительного процесса у родильниц оказывает негативное влияние не только на здоровье матери, но и ребенка. Несмотря на мощный арсенал антибактериальных средств в настоящее время, частота инфекционных осложнений послеродового периода не имеет тенденции к снижению [1, 7, 9, 10]. Уже сейчас очевидно, что одни антибиотики не могут решить проблему воспалительных заболеваний после родов [2, 10, 11].

Одной из причин этого является состояние транзиторного иммунодефицита у родильниц, который усугубляется при развитии инфекционных осложнений [3, 5, 6, 8]. Таким образом, по мнению большинства авторов, решение проблемы лечения послеродовых инфекционных заболеваний во многом связано с поиском новых эффективных и безвредных средств повышения защитных сил организма родильницы [7, 9, 11].

Мы остановили свой выбор на препарате "Дибикор", действующим началом которого явля-

ется жизненно необходимая сульфаминокислота таурин. В процессе изучения препарата исследователи обратили внимание на очень высокие внутриклеточные концентрации таурина в лейкоцитах и эритроцитах, в последние годы было определено физиологическое значение таурина в форменных элементах крови. Экспериментально было доказано, что он влияет на иммунный статус организма и на сигнал цитокинов воспаления, на основании чего авторы отнесли его к группе природных иммуномодуляторов [4]. Данных о клиническом применении дибикора в качестве иммуномодулятора у родильниц с инфекционными осложнениями в доступной нам литературе мы не встретили.

Дибикор не оказывает негативных побочных влияний, что подтверждено специальными исследованиями. Проба на хромосомные aberrации не выявила мутагенных свойств препарата. Испытания на острую и хроническую токсичность также подтвердили полную безопасность дибикора.

кора. Аллергенный тест был отрицательный. Это позволило нам включить данный препарат в комплекс лечения инфекционных осложнений родильниц, сохраняя при этом лактацию.

Кроме того, научные исследования показали, что при рождении ребенок получает большую дозу таурина с молоком матери. Доказано, что сразу после родов в несколько раз увеличивается его концентрация в молоке.

Это позволило нам предположить, что таурин имеет отношение к становлению функции лактации в послеродовом периоде.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повысить эффективность лечения инфекционных осложнений родильниц за счет включения в комплекс лечебных мероприятий препарата "Дибикор".

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели были обследованы 234 родильницы, 48 из которых были клинически здоровыми (контрольная группа), у 186 матерей послеродовый период протекал на фоне инфекционных осложнений.

Исследование проводилось в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. В зависимости от метода лечения родильницы с осложненным течением послеродового периода были разделены на 2 группы: 82 женщины получали общепринятую терапию и составили группу сравнения. В основную группу были включены 104 пациентки, в комплекс лечения которых был дополнительно включен препарат "Дибикор". Для достижения сопоставимости сравниваемых групп в наиболее полном объеме распределение родильниц по группам проводилось методом случайной выборки. Обследуемые различных групп были идентичны по социально-биологическим характеристикам, структуре и тяжести инфекционных осложнений пuerперия.

Критерии включения в сравниваемые группы были следующие: родильницы в возрасте от 16 до 42 лет, наличие послеродовых инфекционных осложнений (клинические проявления воспалительного процесса гениталий – неоднократный подъем температуры тела на 2–5-е сутки послеродового периода, клинические признаки субинволюции матки, патологический характер лохий, инфицированные швы промежности с частичным или полным расхождением, инфильтрат послеоперационного шва), изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренная скорость оседания эритроцитов), данные ультразвукового исследования, подтверждающие субинволюцию матки. Из исследования исключались родильницы с клиническими проявлениями воспалительного процесса в послеродовом периоде экстрагенитального генеза (острые респираторные заболе-

вания, обострение пиелонефрита), с патологическим лактостазом, ВИЧ-инфицированные родильницы.

Иммунный статус родильниц оценивался на основании изучения иммунограмм, которые определялись с помощью лазерного проточного цитофлюориметра фирмы "Becton Dickinson FACScan". Методом проточной цитофлюориметрии определяли популяционный и субпопуляционный состав клеток венозной крови по CD маркерам с помощью моноклональных антител. Уровни сывороточных иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Mancini.

Исследование лактационной функции проводилось путем определения объема секретуемого молока в первые 5–10 суток послеродового периода при ежедневном контрольном взвешивании до и после кормления, оставшееся в груди молоко сцеживалось, и измерялся его объем. Кроме того, учитывалась динамика веса новорожденного за время пребывания в родильном доме. Длительность лактации оценивалась на основании карт развития новорожденных в детских поликлиниках, данных амбулаторных карт женских консультаций, а также анкетирования пациенток. Степень недостаточности лактации оценивали по классификации, предложенной Л. Н. Гранатом (1967 г.)

Уровень пролактина в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом на аппарате "Beckman Coulter" (США). Чувствительность метода составляет 0,25 нг/мл, доверительный интервал – 95 %, коэффициент вариации < 10 %.

Обследование проводилось дважды: первое исследование – в день верификации диагноза, повторное исследование – после окончания курса лечения и купирования проявлений воспалительного процесса.

Статистический анализ результатов исследований осуществляли с определением средних величин и доверительных интервалов для уровня достоверности 95 %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования указывают, что купирование клинических симптомов эндометрита, а также нормализация температуры тела на фоне проводимой терапии происходила на 3–4-й день от начала лечения у родильниц основной группы, у матерей, получавших общепринятую терапию, на 4–5-й день.

Анализируя особенности клинического течения послеродового эндометрита у обследованных родильниц, мы пришли к выводу, что у родильниц обеих групп преобладали стертые формы заболевания, которые, по нашим наблюдениям, были у 32 % пациенток основной группы и 44 % в группе сравнения. Классический вариант тече-

(24)

ния заболевания с ярко выраженной клинической картиной диагностирован у 29 и 25 % соответственно. У 21 % роженицы основной группы и 18 % группы сравнения эндометрит осложнил течение послеоперационного периода.

Абортивное течение эндометрита на фоне комплексной терапии, включавшей дибикор, мы наблюдали в 18 % случаев, в то время как на фоне общепринятой терапии этот показатель составил лишь 13 %.

Таким образом, включение дибикора в комплекс лечебных мероприятий способствовало более благоприятному клиническому течению заболевания, что выражалось в улучшении общего состояния роженицы за счет снижения температуры тела и исчезновения симптомов заболевания, снижении частоты стертых форм и увеличении абортивных вариантов течения процесса.

Среднее количество койко-дней после родов у рожениц основной группы составило  $9,5 \pm 1,8$ ; группы сравнения  $12,3 \pm 2,4$  дня.

Результаты исследования иммунного статуса указывали на существенные изменения иммунной реактивности организма рожениц с осложненным течением воспалительного процесса по сравнению с показателями здоровых рожениц. Наряду со снижением содержания лимфоцитов, наблюдалось увеличение поверхностных маркеров Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), а также CD16-рецепторов к Fc – к фрагменту молекулы IgG. В то же время достоверно выявлялось уменьшение других Т-клеточных маркеров (CD3) ( $p < 0,05$ ) и незначительно В-клеточных маркеров (CD19).

Одновременно у пациенток обнаруживалось достоверное уменьшение В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G, E ( $p < 0,05$ ) с маловыраженным уменьшением иммуноглобулинов A и M. Имело место достоверное увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном иммунодефиците как на уровне гуморального, так и на уровне клеточного иммунитета у рожениц с инфекционными осложнениями после родов, что совпадает с данными, полученными другими исследователями [3, 5, 6, 8]. После проведенного лечения изменения в иммунограммах рожениц группы сравнения указывали на снижение общего количества лейкоцитов (с  $13,9 \cdot 10$  до  $8,5 \cdot 10$ ), недостоверное повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови. Существенных изменений процентного содержания в крови Т- и В-лимфоцитов не наблюдалось. В то же время выявлено достоверное увеличение содержания Ig M с 1,05 до 1,4 г/л при отсутствии значимого возрастания Ig G. Подобные изменения свидетельствуют о недостаточности ее Т-клеточного звена и перенапря-

жении гуморального иммунитета.

В процессе лечения рожениц основной группы, наряду с достоверным снижением общего количества лейкоцитов и их палочкоядерных фракций, происходило достоверное снижение на 10 у. е. ЦИК с одновременным увеличением на 16 % содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов на 5 %. Следует отметить, что именно Т-хелперы, ответственные за запуск иммунологических реакций организма, стимулируют иммунологическую реактивность организма, выделяя интерлейкины, обеспечивающие передачу иммунных сигналов. Индекс соотношения Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам увеличивался в 1,5 раза. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение на 4,35 г/л концентрации иммуноглобулина G ( $p < 0,05$ ) при недостоверном изменении показателей Ig A, Ig M и Ig E.

Следовательно, нормализация общего количества лейкоцитов, повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови, увеличение содержания в крови Т-лимфоцитов, а также их субпопуляции Т-хелперов, снижение в сыворотке крови ЦИК, увеличение концентрации Ig G до уровня здоровых рожениц на фоне улучшения клинических показателей позволяет сделать заключение о том, что изменения в иммунограммах рожениц, в комплекс лечения которых был включен дибикор, носили достоверный характер и были адекватными тяжести воспалительного процесса.

Так как сравниваемые группы рожениц с послеродовыми инфекционными осложнениями по социально-биологическим и клиническим показателям были идентичны, лечение отличалось только наличием или отсутствием препарата "Дибикор" в комплексе лечения, мы связываем полученные результаты по изменениям иммунного статуса с действием данного препарата.

Кроме того, в процессе данного исследования было изучено влияние дибикора на лактацию, так как в настоящее время доказано, что развитие инфекционных осложнений после родов является одной из причин гиполактии. Проведенные нами исследования также указывают на более позднее начало секреции молока на фоне воспалительного процесса. У большинства (62,5 %) здоровых рожениц лактация начиналась с 3–4 суток и только у 12,5 % диагностировано ее позднее (на 5–6-е сутки) начало, в то время как при инфекционных осложнениях эти показатели составили соответственно 58,2 и 23,4 %. Результаты контрольного взвешивания новорожденных указывали на снижение количества молока у 14,6 % здоровых матерей и у 22,56 % обследованных женщин с осложненным течением послеродового периода. Между тяжестью воспалительного процесса и степенью гиполактии выявлена прямая корреляционная зависи-

мость. Клинические данные подтверждали результаты исследования уровня пролактина в сыворотке крови обследованных родильниц. Уровень пролактина в сыворотке крови резко возрастает после родов и у здоровых родильниц составил  $(118,32 \pm 10,1)$  нг/мл (у здоровой небеременной женщины – 1,39–24,2 нг/мл). На фоне развития инфекционных осложнений у родильниц сравниваемых групп уровень пролактина равнялся  $(98,71 \pm 11,3)$  нг/мл. Повторное обследование проводилось после окончания лечения у родильниц двух сравниваемых групп. Его результаты выявили возрастание уровня пролактина у матерей основной группы на 22,93 нг/мл и на 8,43 нг/мл у родильниц группы сравнения.

Для оценки влияния способа лечения развившегося послеродового инфекционного осложнения на лактационную функцию мы изучали длительность грудного вскармливания по данным амбулаторных карт развития детей первого года жизни детских поликлиник, а также анкетирования матерей основной и группы сравнения.

Полученные данные указывают, что только у 6 (5,76 %) родильниц основной группы гиполактия не позволила им продолжать грудное вскармливание более 3 месяцев и у 14 (13,46 %) – более 6 месяцев (в группе сравнения эти показатели составили соответственно 8,53 и 23,17 %).

В течение 8-10 месяцев лактация сохранялась у 31 (29,81 %) родильниц основной группы и 22 (26,83 %) матерей, получавших общепринятую терапию. Год и более на естественном вскармливании находились дети у половины (50,96 %) пациенток основной группы, что приближается к показателям здоровых родильниц (58,3 %). В группе сравнения длительность лактации более года отмечена только у 34 (41,46 %) матерей.

Таким образом, результаты лабораторных исследований указывают на правильное становление лактации у родильниц основной группы, несмотря на развившееся осложнение послеродового периода. По нашему мнению, это связано с применением дибикора родильницами с осложненным течением послеродового периода.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что включение в комплекс лечебных мероприятий препарата "Дибикор" обеспечивало практически физиологический уровень лактационной функции. Мы расцениваем это как результат влияния дибикора на становление функции лактации, так как по социально-биологическим характеристикам, особенностям течения бере-

менности и родов, структуре и тяжести инфекционных осложнений пуэрперия группы были идентичны, а лечение отличалось только дополнительным назначением дибикора родильницам основной группы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают, что включение препарата "Дибикор" в комплекс лечебных мероприятий при инфекционных осложнениях послеродового периода позволяет добиться более эффективного лечения родильниц, что клинически выражалось в более благоприятном течении заболевания и сокращении дней пребывания пациентки в стационаре. Проведенные специальные методы исследования подтверждают экспериментальные данные об иммуномодулирующем действии дибикора. Выявленное положительное влияние дибикора на характер лактации требует дальнейшего изучения для определения возможности его применения в качестве средства лечения гиполактии различного генеза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В., Костючек Д. Ф., Хаджаева Э. Д.* Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. – СПб: СпецЛит, 2005. – 459 с.
2. *Баев О. Р., Стрижаков А. Н.* // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 7. – С. 3–7.
3. *Гуртовой Б. Л., Ванько Л. В., Касабулатов Н. М.* и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 30–34.
4. *Елизарова Е. П.* "Дибикор": пособие для врачей. – М., 2004. – 34 с.
5. *Касабулатов Н. М., Гуртовой Б. Л., Ванько Л. Е.* и др. // Мать и дитя: Матер. IV Росс. форума. – М., 2002, С. 312–314.
6. *Кулиева И. А.* // Охрана здоровья матери и ребенка: Матер. IV Росс. форума. – М., 2002. – С. 211.
7. *Орджоникидзе Н. Н., Басиладзе Е. Н.* // Ж. Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 4. – С. 18-2.
8. *Парамонова Т. К.* Иммунные реакции и система гемостаза при послеродовом эндометрите: дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 1997. – 125 с.
9. *Перепелица В. Я., Киреева Л. Ю., Салов И. А.* // Мать и дитя: Матер. IV Росс. форума. – М., 2002. – С. 466.
10. *Самчук П. М.* Гнойно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде (прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика, лечение): дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2002. – 338 с.
11. *Серов В. Н.* // Охрана здоровья матери и ребенка: Матер. IV Росс. форума. – М., 2002. – С. 443–447.

## НОВЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА "ЭЛЬТОН"

Н. А. Жаркин, Т. А. Щетинина, А. В. Симонян  
Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ

В статье анализируется лечебное воздействие липидной фракции бальнеологического средства "Эльтон" на поражённую воспалением ткань шейки матки. Показана динамика результатов рутинных и специальных методов исследования в ходе лечения. Применение липидной фракции способствует уменьшению длительности комплексной терапии цервицитов, снижению напряжённости местного иммунитета, не вызывает аллергических реакций.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания, шейка матки, бальнеологическое средство "Эльтон".

## NEW COMPLEX METHOD OF TREATMENT OF CERVICITES USING BALNEOTHERAPEUTICAL MEDICATION "ELTON"

N. A. Zharkin, T. A. Shchetinina, A. V. Simonian

Abstract. The effect lipid fraction of the balneotherapeutical medication "Elton" on inflamed cervix uteri is analyzed in this article. Time-related dynamics of the results of routine and special methods of examination is presented in the paper. Application of lipid fraction provides a decrease of duration of complex therapy of cervicites, normalizes local immunity indices and does not cause allergic reactions.

Key words: inflammatory diseases, cervix uteri, balneotherapeutical medication "Elton".

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза является традиционно актуальной на протяжении последних лет. В структуре гинекологических нозологий воспалительные заболевания половых органов занимают первое место и составляют 60–65 %. Из них в 60 % случаев причиной являются инфекции, передающиеся половым путем, и так называемые микст-формы. Сейчас инфекции влагалища занимают первое место в структуре всех воспалительных заболеваний гениталий [9].

В последние годы чрезвычайно широкое, а порой и бесконтрольное применение антибиотиков вызвало развитие устойчивости к ним. Антисептики, антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые в традиционных схемах лечения, оказывают немало побочных эффектов – дисбактериоз, иммуносупрессию, аллергические реакции и т. д. [8]. Поиск и применение таких средств, которые обладали бы высокой противовоспалительной активностью и низкой токсичностью, является перспективным направлением в гинекологии. Попытки оптимизировать противовоспалительное лечение гинекологических больных с использованием бальнеологических средств предпринимались давно. В Волгоградской области было изучено противовоспалительное действие сульфидной иловой грязи озера Эльтон. Использование нативной грязи имеет определенные ограничения и противопоказания, поэтому применение извлечений (комплекса липидов) более эффективно и удобно,

особенно в амбулаторной практике.

Бальнеологическое средство "Эльтон" является нелекарственным средством, состоящим из липидов, извлеченных из грязи Эльтонского озера (бальнеологическое средство "Эльтон" ТУ 13-01-03-44-98; заключение ГСЭС РФ № 34.12.01.936.П. 000882.09.04 от 24.09.2004 г. Патент 2043100, РФ, 1995 "Способ получения липидов из иловых грязей" Симонян А. В., Щербак И. Ф. Патент 2107504, РФ, 1998 "Способ получения липидов из иловых грязей" Симонян А. В.) В основе лечебного действия этой вытяжки лежит активация аэробной цепи углеводного обмена. Препарат показал выраженную ранозаживляющую и противовоспалительную активность. До недавнего времени липидный комплекс применялся в основном для лечения воспалительных процессов внутренних половых органов в сочетании с физиотерапией. Использование бальнеологического средства "Эльтон" для лечения цервицитов не изучено, но является весьма перспективным методом.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности комплексного лечения цервицитов и профилактика их рецидивов на основе применения бальнеологического средства "Эльтон".

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было рандомизированным, контролируемым проспективным испытанием,

в ходе которого обследовано 175 больных с острыми и хроническими цервицитами в возрасте от 16 до 30 лет. Жалобы больных на бели, зуд и жжение, контактное кровомазанье, боли внизу живота и диспареунию оценивались в баллах (от 0 до 2) до, во время и после лечения. Параклинические методы обследования включали: мазок с окраской по Граму (1 балл – I степень чистоты, 2 балла – II степень, 3 балла – III степень, 4 балла – IV степень, 5 баллов – наличие нитей мицелия *Candida*) до, во время и после лечения, цитологическое исследование соскоба из цервикального канала (1 балл – эпидермизирующий эндоцервикоз, 2 балла – воспаление, 3 балла – эндоцервикоз на фоне воспаления, 4 балла – слабая степень дисплазии + эндоцервикоз, 5 баллов – слабая степень дисплазии + эндоцервикоз + воспаление, 6 баллов – воспаление + гиперкератоз, 7 баллов – норма) до, во время и после лечения, анализ на внутриклеточную инфекцию методом полимерной цепной реакции (ПЦР) (0 баллов – не обнаружено, 1 балл – обнаружено) до и после лечения, бактериологический посев на патогенную и условно патогенную флору с определением чувствительности к антибиотикам до и после лечения (0 баллов – роста патогенной флоры нет, 1 балл – рост патогенной флоры КОЕ=10<sup>5</sup>, 10<sup>6</sup>), расширенную кольпоскопию (1 балл – незаконченная зона трансформации, 2 балла – йод-негативная зона, 3 балла – железы закрытого типа, 4 балла – незаконченная зона трансформации + йод-негативная зона, 5 баллов – незаконченная зона трансформации + железы закрытого типа, 6 баллов – йод-негативная зона + железы закрытого типа, 7 баллов – незаконченная зона трансформации + йод-негативная зона + железы закрытого типа, 8 баллов – норма) с прицельной биопсией до и после лечения, определение концентрации Ig M, A, G в отделяемом из цервикального канала до и после лечения. Все обследованные сначала получали стандартное противовоспалительное лечение – антибиотики, антисептики, иммуномодуляторы. Затем случайным образом все пациентки были разделены на три группы: группу сравнения (58 человек), где с целью заживления пораженного участка шейки матки применялся солковагин; основную группу (107 человек), на последнем этапе лечения которой применялось бальнеологическое средство "Эльтон"; группу плацебо (10 человек), где в качестве завершающего этапа использовалась стерилизованная маслянистая жидкость, по цвету, запаху и консистенции сходная с бальнеологическим средством "Эльтон". Ни исследователь, ни пациентки не знали, какое именно средство использовалось на завершающем этапе лечения в основной группе и группе плацебо. Полученные данные обрабатывались с помощью методики П. М. Васильева (1991), основанной на применении парного коэффициента Стьюдента и вычислении коэффициента информативности (совокупности

значимых переменных и их среднего значения в каждой паре сравниваемых групп).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 22,04±0,33 года. Длительность заболевания была в основном 3–6 месяцев. Чаще всего причиной воспалительного процесса являлась внутриклеточная инфекция, реже – в сочетании с условно патогенной флорой (табл. 1).

Длительность лечения в группе сравнения составила в среднем 53,5±3,2 дней, в основной группе – 50,4±2 дней ( $p \geq 0,05$ ). В группе плацебо лечение продолжалось 56,7±6,3 дня, т. к. во время использования стерилизованной маслянистой жидкости у всех больных развивался кандидоз, что требовало назначения дополнительной лекарственной терапии.

Изучение состояния местного иммунитета показало достаточно высокую его напряженность. Концентрация иммуноглобулинов в отделяемом из цервикального канала у больных всех трех групп до начала местного лечения достоверно не отличалась (табл. 2).

Таблица 1

#### Результаты ПЦР-диагностики и бактериального посева

Возбудитель \ Группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа плацебо
<i>U.urealyticum</i>	33 (56,9 %)	70 (65,4 %)	5 (50 %)
<i>U.urealyticum</i> + <i>M.hominis</i>	19 (32,7 %)	32 (29,9 %)	3 (33,3 %)
<i>U.urealyticum</i> + <i>Chl.trachomatis</i>	6 (10,3 %)	12 (11,2 %)	1 (10 %)
HPV <sub>16,18,31,33</sub> ВПГ <sub>I-II</sub> + бактериальная флора	5 (8,6 %)	13 (12,1 %)	1 (10 %)
<i>C.albicans</i> (КОЕ = 10 <sup>5</sup> )	7 (12,1 %)	12 (11,2 %)	1 (10 %)
<i>E.coli</i> (КОЕ = 10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup> )	9 (15,5 %)	12 (11,2 %)	2 (20 %)
<i>St.aureus</i> (КОЕ = 10 <sup>5</sup> )	6 (10,3 %)	12 (11,2 %)	1 (10 %)
<i>St.epidermalis</i> (КОЕ = 10 <sup>5</sup> )	5 (8,6 %)	10 (9,3 %)	1 (10 %)

Таблица 2

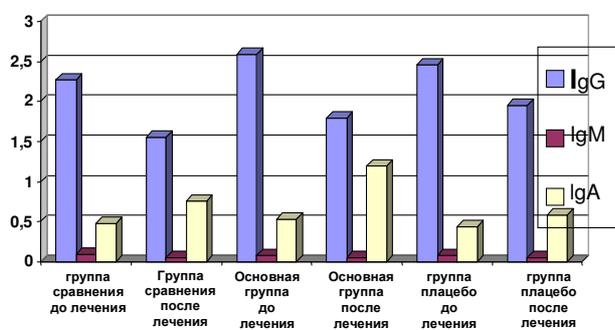
#### Уровень содержания Ig M, G, A в отделяемом из цервикального канала у обследованных больных до начала второго этапа лечения, г/л

Иммуноглобулины	Группа сравнения	Основная группа	Группа плацебо	p
Ig M	0,088±0,009	0,084±0,006	0,086±0,021	≥0,05

(24)

Ig G	2,473±0,125	2,595±0,09	2,454±0,145	≥0,05
Ig A	0,474±0,021	0,478±0,019	0,464±0,043	≥0,05

После лечения концентрация Ig G в группе сравнения уменьшилась на (0,724±0,056) г/л, в основной группе – на (0,806±0,052) г/л, в группе плацебо – на (0,503±0,021) г/л; Ig M в группе сравнения – на (0,038±0,001) г/л, в основной группе – на (0,034±0,001) г/л, в группе плацебо – на (0,036±0,019) г/л. Концентрация Ig A увеличилась в группе сравнения на (0,281±0,009) г/л, в основной группе – на (0,652±0,012) г/л, в группе плацебо – на (0,14±0,03) г/л. Изменение концентрации антител в отделяемом из цервикального канала было достоверным ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и в основной группе после лечения, что свидетельствует о снижении напряженности местного иммунитета (см. рис.).



Динамика изменения концентрации Ig G, M, A в отделяемом из цервикального канала у больных группы сравнения, основной группы и группы плацебо до и после второго этапа лечения (г/л).

При использовании в комплексной терапии бальнеологического средства "Эльтон" не удалось достичь полного излечения в 13,1±2,6 % случаев, а после применения солковагина – в 19±3,1 % ( $p < 0,05$ ). В группе плацебо ни у одной пациентки не был достигнут положительный эффект: после двух-трех процедур появлялся выраженный дискомфорт во влагалище. Лабораторными методами у всех больных этой группы выявлялся кандидоз. После использования солковагина у 7 больных из группы сравнения появилась аллергическая реакция в виде жжения и гиперемии слизистой. Это было связано с отягощенным анамнезом и неоднократными попытками лечения воспалительных заболеваний у этих

пациенток. Ни в одном случае применения бальнеологического средства "Эльтон" этого не произошло. Нормальная кольпоцитология после окончания лечения была получена у 79,3 % пациенток из группы сравнения и у 85 % больных из основной группы. Исчезновение незаконченной зоны трансформации кольпоскопически подтверждалось у 77,6 % больных из группы сравнения и у 86,9 % больных основной группы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что и стандартный метод лечения с использованием солковагина, и комплексная терапия с применением бальнеологического средства "Эльтон" достаточно эффективны. Солковагин вызывает химическую коагуляцию пораженных тканей с последующим отторжением и эпителизацией. Механизм действия вытяжки из лечебной грязи иной: она обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действием, основанным на улучшении клеточного метаболизма. Использование этого средства делает воздействие на очаг воспаления патогенетически обоснованным, эффективным и щадящим.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баскакова Е. А. Целебные грязи. – М.: РОЗ ИКСИ, 2003. – 24 с.
2. Воспаление. Руководство для врачей // Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 506 с.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 1999. – 432 с.
4. Костава М. Н. // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 89.
5. Методические рекомендации по применению бальнеологического средства "Эльтон". – Волгоград, 1998. – 24 с.
6. Поликлиническая гинекология / Под ред. В. Н. Прилепской. – М., 2004. – 624 с.
7. Полякова В. А. Современная гинекология. – Тюмень, 2004. – 608 с.
8. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 176 с.
9. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И. Современные особенности генитальной инфекции и принципы ее лечения. – М., 2004. – 26 с.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ГЕПАТОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ КАК ПРЕДИКТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИСХОДА

Т. А. Федорина, С. В. Цуркан, О. И. Линева, В. Ю. Кротова  
Самарский государственный медицинский университет

Проведено гистологическое исследование последов от 50 родильниц с холестатическим гепатозом беременных (ХГБ), составившим основную группу. Группа сравнения представлена 52 наблюдениями с гестозом и 50 последов составили контрольную группу от пациенток с физиологической беременностью и неосложненными родами. Было установлено, что основным морфологическим критерием плацентарной недостаточности при ХГБ является облитерационная ангиопатия. Редукция капиллярного русла терминальных ворсин, снижение сосудистого индекса коррелируют с ухудшением состоянием новорожденного. Проведение комплексной терапии у беременных с дебютом клинических проявлений ХГБ с использованием сосудистых препаратов, позволяет улучшить перинатальные исходы.

*Ключевые слова:* холестатический гепатоз беременных, плацента, облитерационная ангиопатия, новорожденный.

## MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF PLACENTA IN CHOLESTATIC HEPATOSIS OF PREGNANT WOMEN AS PREDICTORS OF PERINATAL OUTCOME

T. A. Fedorina, S. V. Tsourkan, O. I. Lineva, V. Yu. Krotova

*Abstract.* Histological examination of the 50 afterbirths from puerperant women with cholestatic hepatitis was undertaken; the comparison group comprised 52 patients with gestosis; 50 afterbirths from patients with physiological pregnancy and noncomplicated delivery constituted the control group. It was established that the main morphological criterion of placental incompetence in cholestatic hepatitis is obliterating angiopathy. Reduction of capillary flow of terminal villi, reduced vascular index correlate with worsened condition of the newborns. Administration of complex therapy to patients with incipient clinical presentations of cholestatic hepatitis and the use of vascular drugs permits improvement of perinatal outcomes.

*Key words:* cholestatic hepatitis of pregnant women, placenta, obliterating angiopathy, newborn.

Плацента всегда находилась под пристальным вниманием морфологов и клиницистов, зеркально отражая процессы, происходящие в органах матери и плода. В литературе достаточно полно и глубоко освещена морфологическая структура плаценты при нормально протекающей беременности, а также варианты ее гистологического строения при гестационной и соматической патологии различного генеза [2, 6, 8]. Однако по-прежнему представляет практический интерес морфологическая характеристика плаценты при ХГБ с точки зрения целостного подхода к оценке биологической тетра-системы "мать-плацента-плод-новорожденный". Актуальность данного вопроса определяет возрастающая частота внутрипеченочного холестаза у беременных, обусловленная нарушением функций гепатобилиарной системы в условиях техногенного загрязнения среды обитания и широкого использования гепатотоксичных фармакологических средств [3, 5]. Фетальный прогноз при ХГБ сопровождается увеличением риска дистресса плода до 22 %, а перинатальные потери в 4 раза выше, чем при физиологическом течении гестации [1, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности морфологической картины плаценты при ХГБ в корреляции с состоянием новорожденного.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для гистологического исследования служили последы от 50 родильниц с ХГБ – основная группа (из них группа IA – 17 наблюдений – чистые гепатозы, группа IB – 33 наблюдения – сочетание гепатоза и гестоза), 52 наблюдения с гестозом второй половины беременности – группа сравнения и 50 последов составили контрольную группу от пациенток с физиологической беременностью и неосложненными родами.

При проведении патоморфологического исследования последов оценивались соответствие гистологического строения плаценты гестационной норме, характеристика ворсинчатого дерева, состояние сосудов опорных ворсин, наличие и степень инволютивно-дистрофических изменений в плаценте, выраженность компенсаторных реакций. Постановка диагноза хронической плацентарной недостаточности производилась на основе классификации, предложенной А. П. Миловановым [6].

Для характеристики патологических изменений в строме и сосудах, помимо традиционных окрасок, применяли специальные методики, позволяющие изучить состояние стенок артерий. При помощи импрегнации серебром по Футу определяли состояние соединительной ткани в стенках артерий опорных ворсин. Для оценки сосудистой проницаемости использовали ШИК-реакцию. Для выявления отложений липидов в стенках артерий использовали окраску суданом III, а для обнаружения желчных пигментов применяли реакцию Гмелина.

При исследовании сосудистого русла ворсин применен метод морфометрии с компьютерной системой анализа изображений. Телеметрическая установка включала цифровую видеокамеру, совместимый с ней световой микроскоп, персональный компьютер с установленной на его жесткий диск программы "Видео Тест-Морфо" (ВТ-М). В процессе калибровки объектов изображения определяли размер точки изображения – пикселя при рабочем увеличении системы в используемых единицах измерения. Калибровка проводилась по эталонному изображению с известными линейными размерами; в качестве эталона была выбрана камера Горяева, в качестве единиц измерения – микрометры. Определялась площадь поверхности объектов в процентах, результаты измерений автоматически внеслись в предварительно созданную таблицу для их последующей статистической обработки. На основе полученных данных вычисляли интегральный информационный индекс (ИИИ) по формуле

$$I(a/y) = \sum \alpha \log_2 \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4 \div y_1 + y_2 + y_3 + y_4,$$

где  $I(a/y)$  – интегральный информационный индекс;  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$  – доли стромы, эпителия, капилляров, межворсинчатого пространства и общей площади плаценты при данном виде патологии;  $y_1, y_2, y_3, y_4$  – то же для нормы.

Математическая обработка результатов произведена с использованием современных пакетов статистического анализа "STATISTICA for Windows" версии 6.5.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя характер морфологических изменений в последах при ХГБ, мы не отметили каких-либо макроскопических отличительных особенностей от других видов патологии. Органометрические показатели плацент (средняя масса плаценты, ее объем, плацентарно-плодовый коэффициент) во всех изучаемых группах значимо не различались.

При микроскопическом изучении последов при ХГБ плацентарная недостаточность I степени отмечена в 35 % наблюдений, II степени – в 65 % наблюдений, причем с убедительным преобладанием фетоплацентарной формы, обусловлен-

ной патологией артерий опорных ворсин (рис. 1).

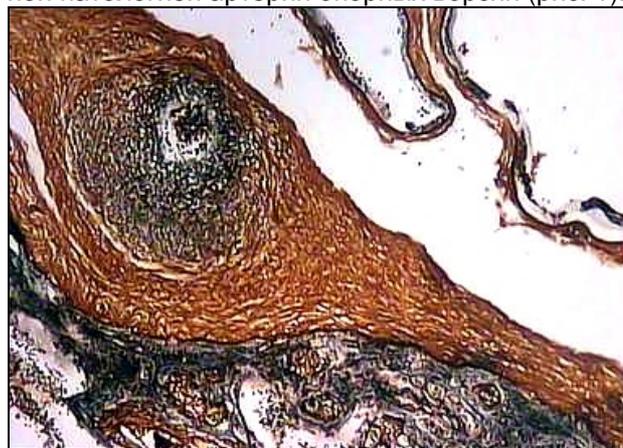


Рис. 1. Пациентка М., Iб группа, II степень ПН. Грубые коллагеновые волокна в стенке крупной артерии хоримальной пластинки, просвет артерии резко сужен. Импрегнация серебром по Футу. Ув.  $\times 70$

В опорных ворсинах I–III порядка была выявлена облитерационная ангиопатия (ОА) в 52,9 % наблюдений, а количество ворсин с ОА составило  $(42,9 \pm 2,4)$  %. Гистологически со стороны опорных ворсин I–III порядка отмечались склерозированные стенки артерий с развитием стеноза и облитерации их просветов. Пучки коллагеновых волокон в мышечном слое артерии при окраске пикрофуксином по ван Гизону были окрашены в красный цвет, что свидетельствовало о формировании зрелой соединительной ткани. Импрегнация серебром по Футу выявила наличие коллагеновых волокон, окрашенных в темно-коричневый цвет в стенке артерий опорных ворсин.

Факт облитерационной ангиопатии опорных ворсин при гестозах общеизвестен и изучен многими авторами [2, 4], а при ХГБ эта патология нами выявлена впервые. Также было установлено, что частота наблюдений с ОА коррелирует с количеством ворсин с ОА. Самый высокий процент ОА определялся при сочетании гепатоза с гестозом (73 % наблюдений). В этой же группе отмечено наибольшее количество ворсин с ОА  $(59 \pm 3,8)$  %. При гестозе показатели частоты ОА (36 %) и количества ворсин с ОА (23 %) оказались ниже, что, возможно, объясняется легкими формами течения гестоза в наших наблюдениях.

Для количественной оценки степени выраженности стеноза артерий, а также дилатации вен нами выполнена морфометрия артерий и вен с измерением диаметра просвета, толщины стенок и соотношение диаметра к толщине стенки сосуда во всех изучаемых группах (табл. 1). Установлено, что стеноз артерий наиболее выражен в Iб группе, где диаметр просвета артерий составил  $(19,6 \pm 2,2)$  мкм против  $(54,5 \pm 4,5)$  мкм в контроле ( $p < 0,001$ ). Толщина стенок артерий была достоверно увеличена по сравнению с кон-

тролем при ХГБ в сочетании с гестозом и при изолированном ХГБ. Более объективный признак сужения сосуда – отношение его диаметра к толщине стенки – указывает на выраженный стеноз артерий в IA и IB группах. При оценке компенсаторного расширения вен опорных ворсин наибольшая дилатация вен с истончением их стенок выявлена при сочетании гепатоза с гестозом, то есть в тех наблюдениях, где наиболее склерозированы и стенозированы артерии.

Как следствие облитерационной ангиопатии и пропорционально ее выраженности в группах IB, IA и II возрастало количество ворсин с гиповаскуляризацией (42,4; 35 и 25 % соответственно), а также число склерозированных ворсин (17,6; 9 и 11,5 %). Характер патоморфологических изменений в опорных ворсинах проявился ухудшением состояния новорожденных. Клиническая оценка новорожденных показала достоверно высокую частоту недоношенности в группах с гепатозом (I группа – 34,00±6,69 %; II группа – 1,92±1,90 %; III группа – 0 %;  $p_{1-2,3}<0,001$ ) и ас-

фиксии при рождении (I группа – 12,00±4,59 %; II группа – 7,7±3,69 %; III группа – 4,00±2,77 %;  $p_{1-2,3}<0,05$ ).

Увеличение количества терминальных ворсин с гиповаскуляризацией, а также склерозированных ворсин привело к редукции капиллярной сети плаценты. Для уточнения данного положения мы произвели подсчет сосудистого индекса (СИ). Самый низкий СИ выявлен в группе сочетания ХГБ с гестозом, демонстрируя прямую зависимость между степенью выраженности ОА и редукцией капиллярной сети терминальных ворсин (табл. 2).

Следует отметить, что показатели СИ более объективно оценивают состояние плацентарного кровотока, чем показатели плацентарно-плодового коэффициента, который в большинстве наших наблюдений был в пределах нормы. Так, в двух случаях перинатальных потерь при тяжелом течении холестатического гепатоза показатель СИ был минимальный (7,6 и 7,7) при нормальном значении плацентарно-плодового коэффициента (0,15).

Таблица 1

## Морфометрическая характеристика артерий и вен опорных ворсин

Параметры сосудов	IA группа n = 10 (M±m)	IB группа n = 11 (M±m)	II группа n = 12 (M±m)	III группа n = 11 (M±m)
Диаметр артерий (D) в мкм	22,8±2,4**	19,6±2,2***^	25,5±1,5**~	54,5±4,5
Толщина стенки артерий (L) в мкм	48,7±3,6*	47,7±4,3*	36,9±2,8**~	41,9±3,1
Соотношение D:L артерий	1:2,1	1:2,4	1:1,6	1:0,7
Диаметр вен (D) в мкм	60,0±4,2**^	77,6±4,8***^	52,4±3,2~	50,9±3,8
Толщина стенки вен (L) в мкм.	13,8±1,3*	15,3±1,4^	13,5±1,2*	21,3±1,1
Соотношение D:L вен	1:0,23	1:0,19	1:0,25	1:0,41

\* – достоверность различий с показателями III группы (контроля),

^ – с показателями IA группы

~ – с показателями IB группы

° – с показателями II группы

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , ^ –  $p < 0,05$ , ^^ –  $p < 0,01$ , ~ –  $p < 0,05$ , ~ –  $p < 0,01$ , ° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

## Объемная плотность стромы, эпителия, сосудистого русла ворсин, межворсинчатого пространства и показатели сосудистого индекса

Группы наблюдений	III группа n = 11 M±m	IA группа n = 10 M±m	IB группа n = 11 M±m	II группа n = 12 M±m
Морфометрические показатели				
Строма ворсин	47,2±2,2	46,5±3,5~	54,5±2,4**^	39,8±3,4**~
Межворс. пр-во	32,8±1,7	41,2±2,6~	34,1±2,8^	46,6±2,9~
Эпителий ворсин	7,2±0,4	5,8±0,2*	6,2±0,3	7,5±0,4^
Капиллярное русло	12,8±1,1	6,5±0,2**	5,2±0,7**	6,1±0,3**
СИ (сосудистый индекс)	19,7±1,6	12,3±1,1**	8,2±0,9***^	12,5±1,2***^

\* – достоверность различий с показателями III группы (контроля),

^ – с показателями IA группы

~ – с показателями IB группы

° – с показателями II группы

(24)

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , ^ –  $p < 0,05$ , ^^ –  $p < 0,01$ , ~ –  $p < 0,05$ , ° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$ .

Показатели сосудистого индекса коррелировали с заболеваемостью новорожденных от матерей с ХГБ, которая характеризовалась повышением риска рождения ребенка с пренатальной гипотрофией [основная группа – (48,00±3,75) %, группа сравнения – (13,46±4,73) %, контрольная группа – (6,00±3,35) %] и хронической гипоксией (36,00±3,7) %, (32,69±6,50) %, (4,00±2,77) % соответственно. В группе IB при низких значениях сосудистого индекса совокупность имеющейся патологии у новорожденных потребовала госпитализации в детский стационар в каждом четвертом случае.

Нами проведено вычисление ИИИ, который учитывает доли стромы, эпителия, капилляров ворсин и межворсинчатого пространства. В результате выполненных расчетов мы получили, что ИИИ при ХГБ составил 0,82 бит, при гестозе – 0,77 бит, а при сочетании ХГБ и гестоза ИИИ равен 1,19 бит. Наши данные согласуются с данными В.Е. Радзинского [8], который показал возрастание ИИИ в зависимости от тяжести акушерской патологии. В нашем исследовании в группе IB высокие значения ИИИ сопровождалось достоверным увеличением частоты перинатального поражения ЦНС гипоксического и смешанного генеза – (54,00±3,58) %, респираторного дистресс-синдрома (18,00±1,89) %, внутриутробного инфицирования (8,00±3,83) %.

При ХГБ выявлена различные варианты патологической незрелости ворсин. Диссоциированное созревание ворсин и вариант сочетания промежуточных и склерозированных ворсин встречались в 23,5 % наблюдений, избыточное количество промежуточных ветвей и склерозированных ворсин – в 17,5 %. В каждом третьем случае отмечено высокое содержание зрелых ворсин с гиповаскуляризацией.

В половине наблюдений выявлены дистрофические изменения плодных оболочек в виде отека спонгиозного слоя, избыточного отложения фибриноида, атрофии трофобласта.

При сопоставлении общепатологических процессов в изучаемых группах наблюдений отмечалось более высокое содержание перивиллезного фибриноида в 41,1 % в IB группе, что способствовало затруднению плацентарной перфузии и развитию гипоксии плода. В IA группе в 23,5 % выявлены псевдоинфаркты. С одинаковой частотой (17,6 %) в последах встречались петрификаты, афункциональные зоны и межворсинчатые кровоизлияния.

Оценивая компенсаторные реакции при ХГБ, отмечен их высокий уровень при I степени плацентарной недостаточности в виде выраженной гиперплазии ворсин и капилляров вплоть до явлений ангиоматоза. Компенсаторные реакции проявились и во вневорсинчатом трофобласте:

кистозные изменения клеточных островков, гиперплазия трофобласта (в 29,4 % наблюдений) и гиперхромией его ядер (в 23,5 % наблюдений). Уровень компенсаторных реакций при II степени плацентарной недостаточности оценивался как средний. В 47 % наблюдений отмечено расширение и полнокровие вен опорных ворсин, отхождение терминальных ворсин непосредственно от опорной ворсины, капилляризация опорных ворсин.

Учитывая особую роль в патогенезе ХГБ гиперлипидемии и достоверное повышение фракции β-липопротеидов в сыворотке крови у пациенток основной группы [I группа – (74,34±7,43) Ед/л, III группа – (50,12±10,0) Ед/л,  $p < 0,05$ ], для выявления инфильтрации стенок сосудов опорных ворсин липидами мы применили окраску суданом III. Однако нам не удалось обнаружить жировых включений в склерозированных и стенозированных артериях. Данный факт, а также положительная ШИК-реакция под эндотелием в стенке артерий опорных ворсин, может свидетельствовать об ином механизме поражения сосудистого бассейна фетоплацентарного комплекса при ХГБ. Возможно, нам удалось выявить лишь завершающую стадию развития процесса в артериях – формирование склеротических изменений. Окраска плаценты на желчные пигменты (реакция Гмелина) также оказалась отрицательной, несмотря на гипербилирубинемия у пациенток с гепатозом и затяжное течение физиологической желтухи у 28 % новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Принимая во внимание положение о том, что ОА при ХГБ является доминирующим патоморфологическим признаком, мы предлагаем в лечении этой патологии активно использовать комплексные сосудистые препараты (Адеметионин, Актовегин, Эуфиллин). После проведенной нами терапии с использованием указанных фармакологических средств выраженность ОА в IA группе уменьшилась с 52,9 до 32,4 %, во IB группе – с 73 до 44 %; увеличилась частота компенсированной формы плацентарной недостаточности в I группе до 65 %. Как следствие, снизились перинатальная смертность с 40 до 0% и заболеваемость новорожденных (пренатальная гипотрофия – с 30 до 18 %; перинатальное поражение ЦНС – с 36 до 18 %; респираторный дистресс-синдром с 12 до 6 %).

Таким образом, при ХГБ разворачивается цепь системных повреждений, затрагивающая взаимодействующий комплекс "мать-плацента-плод-новорожденный", глубина и интенсивность которых определяет исход беременности. Ткань плаценты является материалом для своеобразного биологического мониторинга клинической ситуации и прогнозирования состояния новорожденного.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Основным морфологическим критерием плацентарной недостаточности при ХГБ является облитерационная ангиопатия, которая более выражена при сочетании двух патологий.

2. Редукция капиллярного русла терминальных ворсин, снижение СИ, увеличение ИИИ как следствие облитерационной ангиопатии коррелируют с ухудшением состояния новорожденного.

3. Комплексная терапия у беременных с дефицитом клинических проявлений ХГБ позволяет улучшить перинатальные исходы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурдули Г. М., Фролова О. Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). – М.: Триада-Х, 1997.

2. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. – СПб., 2002.

3. Дерябина Н. В., Айламазян Э. К., Воинов В. А. // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 13–18.

4. Кулида Л. В., Шарыгин С. А., Панова И. А. // Матер. V Всерос. форума "Мать и дитя". – М., 2003. – С. 120–121.

5. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. И. Холестатический гепатоз беременных. – Самара, 2002.

6. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1999.

7. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Оразмурадов А. А. // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: сб. науч. трудов. – Екатеринбург, 1999. – С. 142–145.

8. Введение в клиническую морфологию плаценты / Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др. – Саратов, 1991.

9. Little B. B. // Semin. Perinatol. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 143–148.

УДК 616.61–085.254.2:616.523:576.8.097.5

## ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ "ГЕРПЕСВИРУСЫ – ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА" ПРИ ПОЧЕЧНОЗАМЕСТИТЕЛЬНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

В. И. Петров, Б. Ю. Гумилевский, О. П. Гумилевская

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии  
с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ,  
Волгоградский областной нефрологический центр*

У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеется иммунодефицитное состояние, проявляющееся сниженной выработкой высокоаффинных IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и слабой активацией Th1 пути иммунного ответа. Применение циклоспорина после трансплантации почки приводит к усилению дефицита противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию вирусов ВПГ1,2 и ЦМВ.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, цитомегаловирус, ВПГ 1,2, противовирусный иммунитет.

## MUTUAL RELATIONS IN SYSTEM HERPES VIRUS – HUMORAL COMPONENT OF IMMUNITY IN RENAL REPLACEMENT

V. I. Petrov, B. Y. Gumilevskiy, O. P. Gumilevskaya

*Abstract.* Patients with terminal chronic kidney disease (CKD) display immunity dysfunction, which is manifested by a lower production of high-affinity IgG to cytomegalovirus (CMV) and a weak activation of Th1 route of immune response. Administration of Cyclosporine after transplantation of a kidney leads to aggravated deficiency of antiviral immunity. This causes activation of viruses HSV 1,2 and CMV.

*Key words:* transplantation of kidney, cytomegalovirus, HSV 1,2, antiviral immunity.

Трансплантация аллогенной донорской почки является единственным радикальным способом лечения больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии. Однако, решая проблему почечной недостаточности, пересадка органа вызывает новую проблему – необходимость иммуносупрессии, что приводит к высокой частоте инфекционных осложнений [4]. Чаще всего у таких пациентов реактивируются вирусы семейства герпесвирусов

и особенно цитомегаловирус (ЦМВ) [3, 7, 8]. Причины, по которым активируются герпесвирусные инфекции у пациентов с разными заболеваниями активно изучаются, но остаются до сих пор окончательно не выясненными [2, 5, 6]. Следует заметить, что до пересадки почки пациенты находятся на почечно-заместительных методах лечения: программный гемодиализ, перитонеальный диализ, которые сами по себе и вкупе с основным заболеванием оказывают подавляющее

влияние на иммунную систему [1]. Поэтому можно предполагать, что реактивация герпесвирусов происходит еще до трансплантации почки, а применение иммуносупрессанта циклоспорина после пересадки, блокирующего Th1 путь иммунного ответа, полностью оставляет вирусы без иммунологического контроля.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценить состоятельность иммунной защиты от ЦМВ и вируса простого герпеса (ВПГ) 1, 2 по состоянию гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции у больных терминальной ХПН до и после трансплантации почки.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находилось 93 пациента (35 женщин и 58 мужчин) с терминальной стадией ХПН, находящихся на лечении в Волгоградском областном уронефрологическом центре. Возраст больных колебался от 17 до 59 лет и составил в среднем 37±0,5 лет.

Больные были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с ХПН из "листа ожидания"; находящиеся на гемодиализе и требующие в ближайшее время операции по пересадке почки (39 человек); 2-я группа – пациенты после трансплантации почки, принимающие иммуносупрессивные препараты (54 человека). В контрольную группу вошли 40 здоровых лиц, у которых отсутствовали клинические и лабораторные признаки поражения почек. Возраст обследуемых был в пределах 19–52 лет и в среднем составил 35±4 года.

Качественное определение ДНК ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа в крови и моче осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем "АмплиСенс CMV-FRT", "АмплиСенс HSV 1,2-FRT" ГНИИ эпидемиологии (Россия).

Исследование уровня специфических антител (IgG, IgM) к ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы для качественного и количественного определения антител класса IgM к ВПГ 1, 2 и ЦМВ в сыворотке крови человека "HUMAN" (Германия), "ВектоВПГ-IgM-стрип", "ВектоВПГ-IgG-стрип", "ВектоЦМВ-IgG-стрип", ЗАО "Вектор-Бест" (Россия).

Оценка уровня интерлейкинов осуществлялась методом ИФА наборами реагентов "ProCon IL-2" (Россия), "Cytelisa Human TNF-α", "Cytelisa Human IL-1α" (США). Определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G проводили методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы "Microsoft Excel 2003". При сравнении групп были использованы метод Пирсона χ<sup>2</sup> и метод Вилкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Плановое обследование пациентов с терминальной ХПН на наличие ДНК ЦМВ и ВПГ позволило выявить значительное увеличение частоты встречаемости герпесвирусных инфекций (ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа) в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Так, методом ПЦР цитомегаловирус обнаруживался у 11 % пациентов из 1-й группы и 43 % у пациентов из 2-й группы. ДНК вирусов ВПГ1, 2 выявлялась у 7 % реципиентов из листа ожидания и у 9 % пациентов после трансплантации почки.

Ретроспективный анализ выявляемости ДНК герпесвирусов показал, что у многих пациентов вирусы выявлялись регулярно при повторных исследованиях, что говорит о хронической активной репликации вирусов. Количество таких больных среди пациентов, находящихся на диализе, составляет 7 % (5 % с ЦМВ и 2 % с ВПГ), в то время как после трансплантации почки – 23 % (20 % с ЦМВ и 3 % с ВПГ).

Для оценки гуморального специфического противовирусного иммунитета были определены уровни вирус-специфических сывороточных иммуноглобулинов классов М и G (табл. 2).

Оказалось, что антитела класса М к цитомегаловирусу встречались у 32 % больных, находящихся на диализе, и у 81 % пациентов с трансплантированной почкой, иммуноглобулины М к ВПГ 1, 2, у 4 и 12 % пациентов соответственно.

Факт обнаружения иммуноглобулинов класса М к ЦМВ и ВПГ может расцениваться, с одной стороны, как показатель текущего заболевания, с другой – выработка вирус-специфических IgM свидетельствует об активации гуморального иммунитета до уровня синтеза низкоаффинных антител.

Таблица 1

**Частота обнаружения ДНК ЦМВ и ВПГ у исследуемых групп, %**

Показатель	Реципиенты (n = 39)	Пациенты после трансплантации почки (n = 54)	Контрольная группа (n = 40)
ДНК ЦМВ	11*	43*#	0
ДНК ВПГ 1, 2	7*	9*	0

\* – значимые отличия от контрольной группы, p<0,05; # – значимые различия между исследуемыми группами, p<0,05.

Таблица 2

**Частота выявления антител у реципиентов и пациентов после трансплантации почки, %**

Показатель	Реципиенты (n = 39)	Пациенты после трансплантации почки (n = 54)
Ig M к ВПГ 1, 2	4	12*

Ig M к ЦМВ	32	81*
Ig G к ВПГ 1, 2	97	100
Ig G к ЦМВ	96	100

\* – значимые различия между исследуемыми группами  $p < 0,05$ .

Таким образом, у пациентов с терминальной стадией хронических болезней почек происходит реактивация герпесвирусных инфекций, однако частота виремии у пациентов из листа ожидания намного меньше уровня встречаемости сывороточных маркеров реактивации вирусных инфекций. Это свидетельствует о том, что противовирусная защита у пациентов до трансплантации почки менее эффективна на ранних стадиях реактивации герпесвирусов. То есть у больных ХПН есть определенный иммунодефицит, который может быть связан с неспособностью их иммунной системы сформировать адекватную иммунологическую память и развить быстрые реакции антигенспецифического адаптивного иммунитета.

Одним из факторов иммунологической памяти являются антигенспецифические IgG. Антитела класса G к ЦМВ обнаруживаются у 92 % здоровых людей, у 96 % пациентов на диализе и у всех пациентов после трансплантации почки. Проследив за уровнем иммуноглобулина G, удалось выяснить, что содержание IgG к ЦМВ у пациентов после трансплантации почки в 3 раза превышает таковой у реципиентов, в 4,6 раз превышает значение в контрольной группе. У пациентов с ХПН содержание противоцитомегаловирусных IgG выше, чем у здоровых, на 54 % (рис. 1).

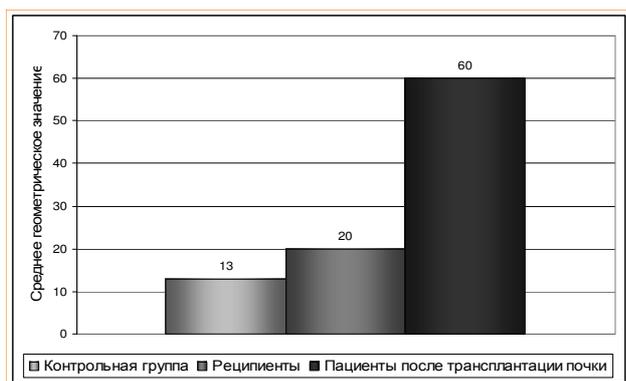


Рис. 1. Сравнительная характеристика уровней Ig G к ЦМВ у обследованных пациентов (титр)

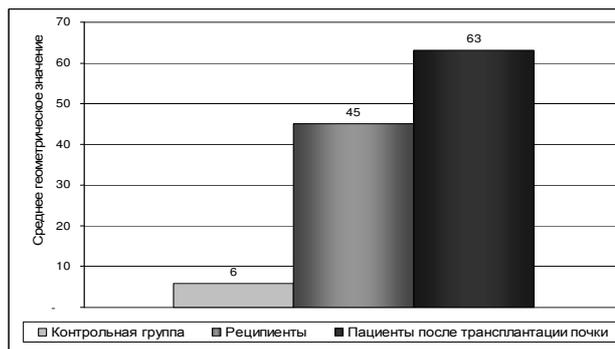


Рис. 2. Сравнительная характеристика уровней Ig G к ВПГ у обследованных пациентов (титр)

Возрастание уровня вирус-специфических иммуноглобулинов G свидетельствует об увеличении выработки высокоафинных антител в ответ на антигенный раздражитель.

Антитела класса G к ВПГ встречаются у 97 % пациентов из листа ожидания и в 100 % случаев после аллотрансплантации трупной почки (АТПП). Самое высокое содержание антител против ВПГ класса G было обнаружено у пациентов после трансплантации почки (в 10,5 раз больше, чем у здоровых). И у больных, находящихся на диализе, уровень этих антител также был повышен (в 7,5 раз выше, чем в контроле).

Таким образом, обнаруживаются признаки повышенного синтеза специфических противовирусных антител у пациентов с почечнозаместительными методами терапии. Можно заключить, что гуморальное звено адаптивного вирус-специфического иммунитета у пациентов с ХПН активировано, но не обладает протективным действием.

Привлекает внимание тот факт, что у больных с ХПН уровень IgG анти-ЦМВ намного ниже уровня IgG анти-ВПГ, хотя соотношение частот обнаружения вирус-специфических IgM противоположное, и следовало бы ожидать более высокий уровень антител класса IgG к ЦМВ. Можно предположить, что у больных с ХПН иммунодефицитное состояние отражается на способности В-лимфоцитов переключаться на синтез высокоафинных анти-ЦМВ антител или неспособности их синтезировать. Это может быть следствием влияния самого вируса ЦМВ и (или) нарушенной цитокиновой иммунорегуляции.

При исследовании ключевых иммунорегуляторных цитокинов выявлено значимое увеличение уровней IL-1, TNF у пациентов из листа ожидания в сравнении со здоровыми (табл. 3). Это свидетельствует о наличии системного воспаления и активации врожденного иммунитета у этих больных. Уровень IL-2 значимо не отличался от здоровых, хотя среднее значение сывороточного уровня цитокина у больных ХПН было на 28 % выше. Это свидетельствует о незначительной активации Т-клеточного иммунитета, что может быть одной из причин неэффективного противовирусного иммунитета.

Таблица 3

**Уровни цитокинов у реципиентов и пациентов после трансплантации почки**

Показатель, пг/мл	Здоровые	"Лист ожидания"	После АТПП
IL-1α	373,0±10,0	414,86±15,61 *	442,61±29,60 *
TNF-α	324,88±6,59	407,14±24,26 *	418,35±20,49 *
IL-2	112,34±12,43	145,25±27,42	71,89±8,12* #

\* – значимые отличия от здоровых,  $p < 0,05$ ; # – значимые различия между исследуемыми группами  $p < 0,05$ .

У пациентов после трансплантации почки содержание IL-1 и TNF-α остается на высоком уровне, а концентрация IL-2 становится 2 раза меньше чем у реципиентов. Снижение уровня IL-2 происходит за счет влияния циклоспорина, что и приводит к увеличению частоты реактивации герпесвирусных инфекций. Однако влияние циклоспорина не является единственным фактором, вызывающим нарушение противовирусного иммунитета, а скорее выступает дополнительным усугубляющим воздействием на сформировавшийся на фоне ХПН дефицит противовирусного иммунитета. Это подтверждается невысоким уровнем IL-2 у реципиентов, имеющих в то же время высокий уровень репликации герпесвирусов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

УДК 616.379–008.64–085.272:615.017(470.45)

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ВОЛГОГРАДА**

**Н. В. Рогова, О. И. Бутранова**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ*

В работе приведены результаты регионального фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии сахарного диабета второго типа, анализ которой выявил случаи нерационального применения пероральных сахароснижающих препаратов, узость спектра врачебных назначений. Анализ назначений для терапии осложнений сахарного диабета также свидетельствует о недостаточной информированности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Результаты исследования представляют интерес для организации и проведения дальнейшего изучения фармакоэпидемиологии лекарственной терапии с целью оптимизации медикаментозной помощи и структуры затрат при сахарном диабете второго типа.

*Ключевые слова:* лекарственное лечение, сахарный диабет II типа, фармакоэпидемиологическое исследование.

**PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF DRUG THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN HOSPITALS OF VOLGOGRAD**

**N. V. Rogova, O. I. Butranova**

*Abstract.* The article contains the results of regional pharmacoepidemiologic research of diabetes mellitus type 2 drug therapy. Analysis of therapy of complications of diabetes with certain drugs demonstrates irrational administration schemes of hypoglycemic drugs, narrowness of hypoglycemic drug spectrum. Therapy analysis reveals insufficient en-

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что у больных ХПН имеется иммунопатологическое состояние, связанное с дисфункцией Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Это приводит к снижению выработки высокоаффинных антител класса G к ЦМВ и слабой активации Th1 пути иммунного ответа. После трансплантации почки за счет иммуносупрессии циклоспорином Th1-зависимый иммунный ответ подавляется практически полностью и это усугубляет уже имеющийся дефицит противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию ВПГ и ЦМВ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Васильева Г. В., Гуревич К. Я., Шумилкин В. Р. и др. // Нефрология. – 2005. – № 5 – С. 33–37.
2. Казанцева И. А. // Вестн. ВолГМУ. – 2007. – № 2. – С. 10–16.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник / Под ред. А. А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.
4. Столяр А. Г., Будкарь Л. Н., Злоказов В. Б. и др. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 309.
5. Стрижаков А. Н., Каграманова Ж. А., Малиновская В. В. и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2-3. – С. 291.
6. Michalek J., Horvath R. // BMC Pediatr. – 2002. – Vol. 2. – P. 1.
7. Ozaki K. S., Câmara N. O. S., Nogueira E., et al. // Clinical Transplantation. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 675–680.
8. Schwab M., Boswald M., Korn K., et al. // Clin. Nefrol. – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 132–139.

ocrinologists' knowledge of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. The results of research are of interest for further investigation of drug therapy with the aim to optimize drug therapy and to retain costs in diabetes mellitus type 2.

*Key words:* drug therapy, diabetes mellitus type II, pharmacoepidemiologic study.

В структуре затрат бюджета в сфере здравоохранения на одно из первых мест по значимости выходят хронические заболевания, среди которых высокий процент приходится на долю эндокринной патологии [1, 2, 6, 7]. Согласно расчетам Эндокринологического научного центра РАМН, ежегодно на эффективную терапию больного с сахарным диабетом (СД) типа 2 необходимо тратить около 5 тыс. долл. США [2, 6, 7]. В условиях дефицита финансирования здравоохранения в целом и Федеральной целевой программы "Сахарный диабет", в частности, применение фармакоэкономических методик позволит рационализировать схемы лечения данной патологии, уменьшить текущие расходы на оказание медицинской помощи, что является перспективным направлением исследований, которые не могут быть реализованы без предварительного фармакоэпидемиологического исследования.

На территории Волгоградской области фармакоэпидемиологические исследования, посвященные проблеме СД, не осуществлялись, в связи с чем настоящая работа является актуальной и дает возможность получить информацию о практической деятельности врачей-эндокринологов в данном регионе, позволит определить структуру врачебных назначений и оптимизировать фармакотерапию и снизить затраты на лечение данной группы пациентов.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С помощью фармакоэпидемиологических методик изучить структуру врачебных назначений эндокринологов г. Волгограда при СД типа 2 для оптимизации фармакотерапии и снижения затрат на лечение данной категории пациентов.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – ретроспективное простое эпидемиологическое исследование. В работе использован ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ медицинской документации. Выборка составила 2169 историй болезни пациентов с СД 2-го типа, легкого (в том числе впервые выявленного), среднетяжелого и тяжелого течений в фазе декомпенсации (мужчины – 916 человек или 35,6 %; женщины – 1253 человека или 64,4 %; возраст 16 – 81 год), прошедших лечение в основных стационарах г. Волгограда за период с июня 2003 по июнь 2004 г. (эндокринное отделение ГУЗ ВОКБ №1, МУЗ КБ № 4, МУЗ ГБ №25, ОКБ ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД"). Исключались истории болезни пациентов с сопутствующей иной эндокринологической патологией, беременных женщин, больных с сопутствующими новообразованиями.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа диагнозов по историям болезней было выявлено, что 22,8 % пациентов проходили лечение и обследование по поводу СД типа 2 легкого течения и впервые выявленного СД типа 2, а 77,2 % – по поводу СД типа 2 среднетяжелого и тяжелого течения, фаза декомпенсации. Структура осложнений среди пациентов с сахарным диабетом типа 2 среднетяжелого и тяжелого течения имеет следующий вид. Диабетические микроангиопатии: диабетическая ретинопатия – 97 %, диабетическая нефропатия – 95 %. Диабетические макроангиопатии: артериальная гипертензия – 89 %, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность – 87 %, поражение сосудов мозга – 38 %, поражение периферических артерий – 84 %, среди них – 17 % – синдром диабетической стопы. Диабетическая нейропатия – 98 %.

Анализ листов назначений позволил выявить перечень основных препаратов, используемых врачами г. Волгограда при лечении СД второго типа. Препараты были объединены по фармакотерапевтическому принципам в следующие группы: инсулины, пероральные сахароснижающие препараты, препараты для лечения осложнений СД. Препараты для лечения осложнений сахарного диабета структурировались с использованием следующей классификации (Ю. Н. Чернов, В. И. Золотоев, О. А. Мубаракшина и соавт., 2006).

1. Препараты с антиоксидантным механизмом действия и витамины.
2. Вазоактивные: препараты с гипотензивным действием и диуретики; антиагреганты; вазодилаторы различных фармакологических групп.
3. Гиполипидемические препараты.
4. Препараты с общим метаболическим действием и ноотропы.

Препараты инсулинов были назначены в 1930 историях болезней (89 %), в 239 (11 %) – назначение инсулинов не требовалось. Общее число назначений инсулинов составило 4404 случаев за счет одновременного назначения инсулинов различных групп у одного больного. Частота назначений препаратов: актрапид НМ – 19,6 % (867 случаев), инсуман-рапид – 10,35 % (456 случаев), хумалог – 4,43 % (195 случаев), хумулин R – 8,38 % (369 случаев), хумулин Н – 16,76 % (738 случаев), протафан НМ – 16,26 % (716 случаев), монотард НМ – 11,33 % (499 случаев), инсуман-базал – 4,93 % (217 случаев), ин-

(24)

суман-комб – 7,87 % (347 случаев) (рис. 1).

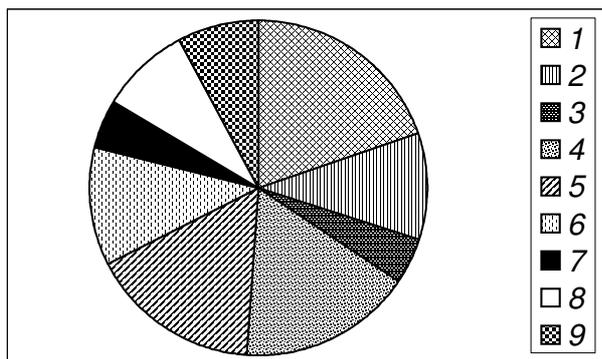


Рис. 1. Структура назначений препаратов инсулина: 1 – актрапид; 2 – инсуман-рапид; 3 – хумалог; 4 – хумулин Н; 5 – протафан НМ; 6 – монотард НМ; 7 – инсуман-базал; 8 – хумулин R; 9 – инсуман-комб

В результате сопоставления препаратов инсулинового ряда, назначенных в исследуемых историях болезней с "Национальными стандартами оказания помощи больным сахарным диабетом", разработанными в рамках Федеральной целевой программы "Сахарный диабет" [3], можно сделать вывод о том, что все использованные препараты-инсулины входят в данный перечень.

Пероральная гипогликемическая терапия была назначена в 1605 историях болезней (74 %). В 564 случаях гипогликемические препараты не были назначены (26 %), что было обусловлено преимущественно фактом назначения пациентам, находившимся на обследовании по поводу впервые выявленного СД типа 2, диеты и лечебной физкультуры. Частота назначений препаратов группы сульфонилмочевины составила 66,2 % (1062 случая); препаратов группы бигуанидов – 32,5 % (521); группы меглитинидов – 1,3 % (22) (рис. 2).

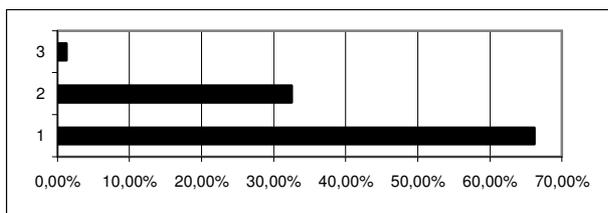


Рис. 2. Структура назначений групп гипогликемических препаратов:

1 – производные сульфонилмочевины; 2 – бигуаниды; 3 – группа меглитинидов

Внутри группы производных сульфонилмочевины распределение имело следующий вид: глибенкламид – 63,3 % (672 случая); гликлазид – 32,7 % (347 случаев); глимепирид – 4,0 % (43 случая) (рис. 3).

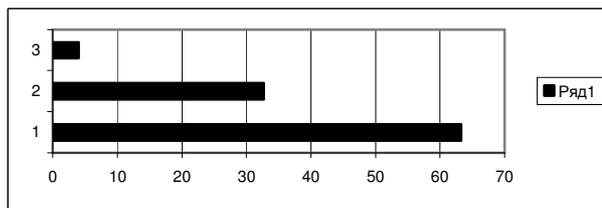


Рис. 3. Структура назначений препаратов сульфонилмочевины:

1 – глибенкламид; 2 – гликлазид; 3 – глимепирид

Анализ частоты назначения конкретных препаратов (коммерческие названия) дал следующий результат: манинил – 37,8 % (607 случаев), сиофор – 28,4 % (456 случаев), диабетон – 21,6 % (347 случаев), глибомет-500 – 4,05 % (65 случаев), глюкофаж – 4,05 % (65 случаев), амарил – 2,7 % (43 случая), новонорм – 1,4 % (22 случая) от общего числа назначений. Основываясь на данных о частоте применения гипогликемических препаратов можно сделать вывод о недостаточном использовании меглитинидов (1,3 %), отсутствии назначений препаратов из групп тиазолидиндионов, ингибиторов α-глюкозидазы и препаратов хрома в клинической практике отделения эндокринологического профиля г. Волгограда за исследованный промежуток времени. Анализируя выбор гипогликемического препарата для пациентов с артериальной гипертензией, выявленной нами в 1489 случаях, отмечено, что препарат выбора "Диабетон" назначен лишь в 347 случаях; таким образом обнаруживается явное несоответствие объемов рационального назначения данного лекарственного средства. При нефропатии у пациентов с СД рекомендуется препарат "Глюренорм" (гликвидон), который отсутствовал в листах назначений. Данные факты свидетельствуют о том, что практическое использование пероральных сахароснижающих препаратов осуществлялось во многих случаях с недостаточным знанием рациональной фармакотерапии осложнений СД.

Анализ назначений, направленных на терапию осложнений СД, обнаружил следующий результат. Препараты с антиоксидантным действием были представлены препаратами альфа-липовой кислоты (520 назначений): берлитионом – 58,3 % и тиоктацидом – 41,7 %. В 119 случаях выявлено мононазначение препаратов альфа-липовой кислоты, не являющихся гипогликемическими препаратами и в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией, относящихся к группе "Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ" (A16AX01), что дает возможность предположить их использование в качестве гипогликемических средств, что не соответствует фармакологическим эффектам данной группы. В 401 случае отмечается совместное

назначение с пероральными гипогликемическими препаратами, что является рациональной схемой терапии полинейропатий у пациентов с СД [1, 5].

*Вазоактивные препараты: препараты с гипотензивным действием и диуретики* были назначены во всех историях с соответствующими диагнозами, общее количество назначений – 3643 случаев, что связано с назначением одному пациенту различных комбинаций гипотензивных препаратов, а также со сменой одного препарата на другой за время госпитализации.

По группам гипотензивных препаратов структура назначений выглядела следующим образом. Препараты группы ингибиторов АПФ – 32,0 %; блокаторы кальциевых каналов – 19,6 %;  $\beta$ -адреноблокаторы – 7,4 %; тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 15,0 %; петлевые диуретики – 9 %; ингибиторы карбоангидразы – 5 %; калий-сберегающие диуретики – 12,0 %.

Внутри группы ингибиторов АПФ изучение частоты назначений препаратов дало следующий результат: эналаприл – 87,5 %; лизиноприл – 5,3 %; каптоприл – 3,7 %; периндоприл – 3,5 % (рис. 5).

Анализ иАПФ выявил отсутствие назначения фозиноприла, который является препаратом выбора при сопутствующей ХПН при СД.

В группе блокаторов кальциевых каналов: верапамил – 72,8 %, верапамил СР – 9,0 %; амлодипин – 6,0 %, дилтиазем – 12,2 % (рис. 6).

Анализ назначений блокаторов кальциевых каналов выявил низкий процент назначений верапамила СР (9 %), доказанно не вызывающего снижения уровня секреции инсулина, и высокий – простого верапамила (72,8 %), у которого имеются нежелательные эффекты [5].

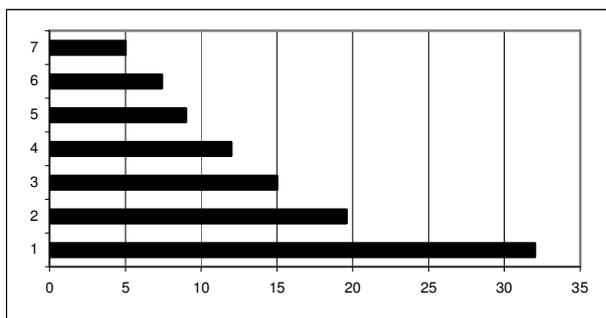


Рис. 4. Структура назначений сердечно-сосудистых препаратов:

1 – ингибиторы АПФ; 2 – антагонисты Ca<sup>2+</sup>; 3 – тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 4 – калий-сберегающие диуретики; 5 – петлевые диуретики; 6 –  $\beta$ -адреноблокаторы; 7 – ингибиторы карбоангидразы

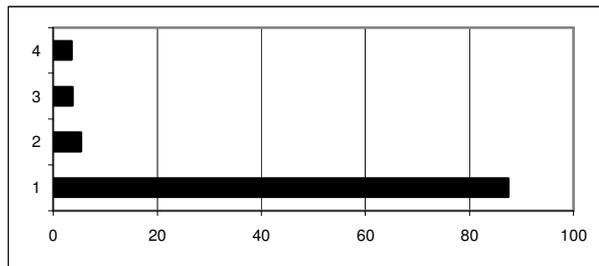


Рис. 5. Структура назначений ингибиторов АПФ: 1 – эналаприл; 2 – лизиноприл; 3 – каптоприл; 4 – периндоприл

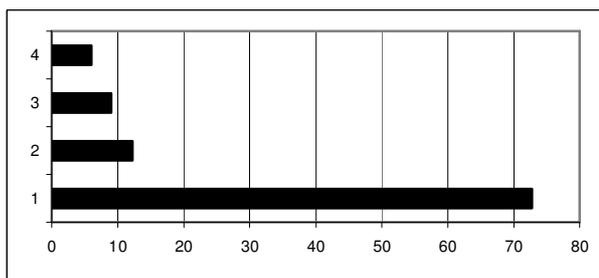


Рис. 6. Структура назначений блокаторов кальциевых каналов:

1 – верапамил; 2 – дилтиазем; 3 – верапамил СР; 4 – амлодипин

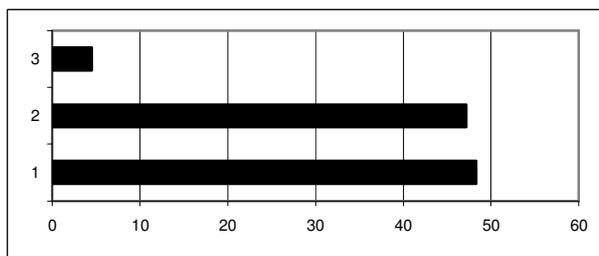


Рис. 7. Структура назначений  $\beta$ -адреноблокаторов: 1 – метопролол; 2 – бисопролол; 3 – атенолол

В группе  $\beta$ -адреноблокаторов: метопролол – 48,3 %; бисопролол – 47,2 %; атенолол – 4,5 % (рис. 7).

Таким образом, в группе  $\beta$ -адреноблокаторов выявлено назначение препаратов с большим числом побочных эффектов. При СД, сочетающемся с сосудистой патологией, более рациональным препаратом является карведилол, влияющий и на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы.

В группе тиазидных диуретиков: гидрохлоротиазид – 68,1 %; индапамид – 31,9 %. Петлевые диуретики представлены одним препаратом – фуросемидом (9,0 %); ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламидом (диакарб) (5,0 %); калий-сберегающие диуретики – спиронолактоном (верошпирон) – 12,0 %. Среди назначенных тиазидных диуретиков доказательная база, говорящая об отсутствии отрицательного влияния на секрецию инсулина, имеется лишь у Арифона (Сервье).

Анализ полученных результатов (предпочтение ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного дей-

(24)

ствия,  $\beta$ -адреноблокаторов) свидетельствует об общем соответствии врачебных назначений "Национальным стандартам оказания помощи больным сахарным диабетом" [3]. Тем не менее следует отметить отсутствие назначений антагонистов ангиотензиновых рецепторов, представленных в стандартах и обладающих высоким кардио- и нефропротективным эффектами, и высокую частоту назначений недигидропиридиновых антагонистов кальция непродленного действия, что не согласуется с современными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у пациентов с СД типа 2. При сравнении назначенных препаратов (учитывались торговые названия), влияющих на сердечно-сосудистую систему с препаратами, представленными в "Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств" [4] было выявлено, что в него входят: ателолол, индапамид, эналаприл, верапамил. Большая же часть препаратов не входила в "Перечень" и приобреталась пациентами на свои средства (конкор, эгилок, эднит, дилтиазем, изоптин, диротон, капотен, кардилопин, престариум). При сопоставлении назначений диуретиков с препаратами "Перечня" выявлено, что в него входят верошпирон, гипотиазид, лазикс (фуросемид); не включен препарат диакارب. Сопоставление врачебных назначений с рекомендациями Ю. Н. Чернова, В. И. Золоедова, О. А. Муборакшиной и соавт. (2006 г., Воронеж) дает возможность сделать заключение о том, что практика преобладающего назначения ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного действия является оправданной и соответствует современным взглядам на терапию осложнений СД. Но в то же время анализ частоты назначения конкретных препаратов в рамках каждой из вышеперечисленных фармакологических групп для лечения осложнений сахарного диабета обнаруживает некоторую степень неосведомленности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии.

*Препараты группы антиагрегантов* были назначены в 1574 случаях. Структура назначений выглядела следующим образом: пентоксифиллин – 43,0 %; дипиридамол (курантил) – 7,0 %; метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин) – 5,5 %; аспирин – 44,5 %. *Вазодилататоры различных фармакологических групп* назначались в 349 случаях: кавинтон – 44,2 %; сулодексид – 55,8 %.

*Гиполипидемические препараты* преимущественно были представлены никотиновой кислотой, которые назначались в 97 % историй болезней; препараты группы статинов назначались в 3,5 % случаев. В 97 % историй болезней отмечалось назначение витаминов группы В.

Препараты с общеметаболическим и ноотропным действием были назначены в 543 случаях и представлены двумя лекарственными средствами: актовегином (68 %) и пирацетамом (32 %).

Также в 477 случаях были отмечены назначения реополиглюкина и в 195 случаях – гемодеза.

По результатам анализа назначений препаратов, влияющих на гемореологию, можно сделать вывод, что препараты данной группы преимущественно не входят в "Перечень" и их приобретение осуществлялось за счет средств пациентов. Сопоставление врачебных назначений с рекомендациями Ю. Н. Чернова, В. И. Золоедова, О. А. Муборакшиной и соавт. (2006 г., Воронеж) обнаруживает адекватность выбранной тактики лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ позволяет утверждать, что медикаментозное лечение больных СД второго типа в г. Волгограде осуществляется с использованием существующих "Национальных рекомендаций по лечению сахарного диабета (инсулины и пероральные сахароснижающие препараты)". Тем не менее обращает на себя факт узкого спектра врачебных назначений: гипогликемическая терапия представлена практически двумя группами препаратов, преобладающими по удельному весу, – производными сульфонилмочевины и бигуанидами. Группа меглитинидов представлена практически в 1 % от числа всех назначений. Не используются на практике представители тиазолидиндионов, группа ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы, препараты хрома. Анализ терапии артериальной гипертензии при СД дает возможность сделать заключение о том, что практика преобладающего назначения ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного действия и тиазидных диуретиков является оправданной и соответствует современным взглядам на терапию осложнений СД. Вместе с тем недостатком является отсутствие назначений антагонистов ангиотензиновых рецепторов, представленных в стандартах и обладающих высоким кардио- и нефропротективным эффектами, и относительно высокая частота назначений недигидропиридиновых антагонистов кальция непродленного действия. Анализ терапии осложнений СД свидетельствует о недостаточной информированности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. В условиях реальной практики оптимизация фармакотерапии может быть достигнута путем организации обучающих курсов по клинической фармакологии для врачей-эндокринологов, курсов лекций по доказательной медицине, информирующих о современных подходах

к лечению пациентов с СД типа 2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. М: Медицина, 2000.
2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. // Сахарный диабет. – 2000. – № 3. – С. 56–58.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. Федеральная целевая программа “Сахарный диабет”: метод. рекомендации. – М.: Медиа

Сфера, 2002.

4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 октября 2004 г. №1344-р).
5. Регистр лекарственных средств в России. Энциклопедия лекарств. 10-й вып. – М., “РЛС-2003”.
6. International Diabetes federation // Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act. – 2001. – P. 2–7.
7. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A., et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. – 2002. – Vol. 110. – P. 10–16.

## ПРИМЕНЕНИЕ КАРДОСА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

**В. И. Петров, Н. Г. Чепурина, М. А. Кретов, Б. Е. Толкачёв**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ ВолГМУ; Волгоградский областной уронефрологический центр*

Обнаружено положительное влияние сверхмалых доз (СМД) антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, находящихся на программном гемодиализе (ПГД). Добавление кардоса к стандартной терапии ХСН сопровождалось улучшением показателей релаксации ЛЖ, качества жизни пациентов, уменьшением тяжести клинических проявлений.

*Ключевые слова:* сверхмалые дозы антител, кардос, валсартан, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, хроническая болезнь почек 5-й стадии, программный гемодиализ.

## CARDOS IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

**V. I. Petrov, N. G. Chepurina, M. A. Kretov, B. E. Tolkachev**

*Abstract.* We revealed a positive influence of ultralow doses of antibodies (ULD) to C-ended fragment of receptor type 1 of the angiotension II on the course of chronic heart failure (CHF) due to diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5, who were on program hemodialysis (PHD). Inclusion of Cardos into standard therapy of CHF has yielded signs of improved relaxation indicators of the left ventricle; the patients' life quality improved as well; the severity of clinical presentations reduced

*Key words:* ultralow doses of antibodies, cardos, valsartan, chronic heart failure, diastolic disfunction of the left ventricle, chronic kidney disease stage 5.

Отдельной и очень значительной проблемой у больных, находящихся на ПГД, является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). В той или иной степени сердечная недостаточность присутствует у всех больных, получающих диализное лечение [7]. Наличие ХСН на старте заместительной почечной терапии увеличивает риск смерти на 93 % независимо от возраста, наличия ишемической болезни сердца и сахарного диабета [9]. Причем у 20–40 % больных с клинически выраженной ХСН систолическая функция сохранена и развитие сердечной недостаточности связано с диастолической дисфункцией [1, 12]. Исследования, касающиеся диастолической дисфункции у больных с хронической болезнью почек (ХБП), немногочисленны. В то же время высокая частота диастолической дисфункции у данной категории пациентов ожидается, так как одной из основных причин ее развития является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [11], нарушение хотя бы одного диастолического параметра было обнаружено более чем у 80 % больных с ГЛЖ [13]. В исследовании, проведенном А. П. Ильиным и В. Ф. Богоявленским, у 47 больных, находящихся на ПГД, диастолическая дисфункция обнаружена у 45 пациентов, причем у 25 из них она сочеталась с сис-

толической дисфункцией [3].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) – новая группа лекарственных препаратов, применение которой считается перспективным при лечении ХСН. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании VAL-HeFT показано, что добавление валсартана (диован, Новартис) к стандартной терапии ХСН приводило к уменьшению общего числа случаев смерти и других неблагоприятных исходов в среднем на 13,3 % ( $p < 0,009$ ), а необходимость в госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности уменьшилась на 27,5 % ( $p < 0,009$ ) [5]. Более того, ретроспективный анализ показал, что по способности улучшать прогноз у больных ХСН диован существенно превосходит не только другие БРА II, но и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5, 6]. С другой стороны, ряд побочных эффектов диована (повышение концентрации креатинина, азота мочевины, калия сыворотки крови), а также высокая стоимость ограничивают его применение у пациентов с ХБП 5-й стадии.

В этой связи представляется перспективной разработка другого класса препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ХБП

5-й стадии и не обладающих побочными эффектами, свойственными ИАПФ и БРА II. В частности, молекулярной мишенью сверхмалых доз (СМД) антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II (кардос, ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"») является рецептор, опосредующий ключевые эффекты одного из важнейших нейрогормонов, значимых для патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ХСН [8]. Известно, что внутриклеточный С-концевой фрагмент рецептора ангиотензина II обеспечивает долгосрочные эффекты ангиотензина II (то есть долгосрочную регуляцию сосудистого тонуса, процессы ремоделирования сосудистой стенки). Поэтому модификация его деятельности под влиянием длительного приема СМД антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II и, как следствие, инактивация РААС может значимо повлиять на процессы прогрессирования ХСН. В экспериментальных работах и в плотных клинических исследованиях были выявлены положительные эффекты этого препарата при ХСН, определены его терапевтические дозы, исследована токсичность и получены первые результаты, доказывающие его безопасность.

В частности, результаты трехмесячного плацебо-контролируемого исследования кардоса в комплексной терапии больных с ХСН с нормальной почечной функцией достоверно свидетельствовали об увеличении доли пациентов, у которых значительно улучшилось клиническое состояние (произошел переход в более легкой функциональный класс ХСН – ФК ХСН), повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении систолической функции левого желудочка, благоприятном влиянии на течение и прогноз заболевания [4]. В другом плацебо-контролируемом исследовании показано, что включение кардоса в комбинированную терапию ХСН улучшает локальную сократимость, морфо-функциональные параметры, замедляя процесс ремоделирования [2]. К сожалению, подобные исследования, касающиеся оценки эффективности кардоса у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих стандартную фармакотерапию ХСН, отсутствуют.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность терапии кардосом в составе комплексной терапии ХСН вследствие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на ПГД в условиях реальной клинической практики в сравнении с диованом.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 пациентов с ХСН I-II ФК (по классификации NYHA) и ХБП 5-й стадии на ПГД в возрасте от 22 до 59 лет (в среднем  $47,5 \pm 10,8$  года), рандомизированных на 3 равные группы. Причинами ХБП были: хронический гломерулонефрит (66,7%), сахарный диабет I-II типов (13,3%), хронический пиелонефрит

(6,7%), взрослый тип поликистоза почек (6,7%) и по 3,3% приходилось на болезнь Бехтерева и хронический туболоинтерстициальный нефрит. Все участники исследования получали стандартную терапию ХСН, которая проводилась до начала исследования и в течение всего исследования, с обязательным присутствием ИАПФ. Стандартная терапия ХСН включала: ИАПФ (преимущественно эналаприл и лизиноприл в средней дозе 20 мг/день),  $\beta$ -адреноблокаторы (в основном метопролол и бисопролол в средних дозах 50 и 5 мг/день, соответственно), блокаторы кальциевых каналов (преимущественно, амлодипин и верапамил в дозах 10 и 240 мг/день соответственно). В первую группу вошли 5 мужчин и 5 женщин в возрасте в среднем  $45,3 \pm 12$  года, стаж артериальной гипертензии (АГ) и ХСН составил  $78,3 \pm 59,9$  и  $42,3 \pm 40,9$  месяцев соответственно, основные показатели адекватности гемодиализа: однопуловый КТ/V (spKT/V) =  $1,3 \pm 0,2$ , степень снижения азота мочевины (URR) =  $0,7 \pm 0,1$ . Каждый пациент, помимо стандартной терапии ХСН, получал лечение кардосом в дозе 2 таблетки 3 раза/день в течение 3 месяцев с начала исследования. Во вторую группу вошли 6 мужчин и 4 женщины в возрасте в среднем  $51,6 \pm 6,3$  года, стаж АГ и ХСН –  $84,3 \pm 80,2$  и  $39,8 \pm 38,3$  месяцев соответственно, spKT/V =  $1,4 \pm 0,4$ , URR =  $0,6 \pm 0,1$ . Кроме стандартной терапии ХСН, пациенты данной группы получали трехмесячную терапию диованом в дозе 80 мг/день. И, наконец, в третьей группе состояло 5 мужчин и 5 женщин. Их средний возраст был  $45,5 \pm 12,7$  лет, длительность АГ и ХСН –  $83,2 \pm 38,3$  и  $42,2 \pm 32,3$  месяцев соответственно, spKT/V =  $1,3 \pm 0,1$ , URR =  $0,7 \pm 0,2$ . Каждый пациент третьей группы наряду со стандартной фармакотерапией ХСН, получал лечение сочетанием кардоса и диована в тех же дозах.

Диагностику ХБП производили в соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation) 2002 г. На VI съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2005) концепция ХБП была принята и рекомендована для применения в России. Уровень клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр, 2006 г.). ФК ХСН устанавливали в соответствии с классификацией ОССН 2002 г. При диагностике и оценке АГ придерживались рекомендаций ВНОК 2004 г. (2-й пересмотр). В исследование включались взрослые пациенты обоего пола в возрасте от 16 до 65 лет с ХБП 5-й стадии, находящиеся на ПГД, с ХСН I-II ФК вследствие диастолической дисфункции ЛЖ, нефрогенной АГ 1–2 степени (АД в пределах 120–179/70–99 мм рт. ст.), подписавшие Информированное согласие. Каждый исследу-

(24)

дуемый имел нормальную систолическую функцию ЛЖ и до включения в исследование и в течение всего исследования получал стандартную терапию АГ и ХСН, обязательно включающую ИАПФ.

В качестве нагрузочного теста с целью оценки функционального статуса больных использовали тест с шестиминутной ходьбой. Кроме того, состояние больных оценивали по Шкале оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС), модифицированной В.Ю. Мареевым в 2000 г. Качество жизни больных с ХСН оценивалось с помощью специализированного Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" (MLHFQ). Также применяли Канзасский опросник качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), Визуально-аналоговую шкалу. Эхокардиографию и доплерэхокардиографию выполняли на аппарате "Аloka SSD-5000" в М-режиме импульсным датчиком с частотой 3,5 МГц. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ. Рассчитывали объем ЛЖ в систолу (КСО) и в диастолу (КДО), ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОС), фракцию выброса (ФВ), фракцию сокращения (ФС), сердечный индекс (СИ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ < 45%. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> и более у женщин. Типы геометрии левого желудочка выделяли на основании классификации A. Ganaу в зависимости от величины ИММЛЖ и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС). Нормальной геометрией ЛЖ считали ОТС < 0,45 при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС ≥ 0,45 и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ диагностировали при ОТС ≥ 0,45 и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС < 0,45 и увеличенном ИММЛЖ. Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А, см/с), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического потока (DT, мс).

Результаты обработаны статистически с применением параметрического критерия Стьюдента (*t*) и непараметрических критериев: критерия зна-

ков (*Z*), парного критерия Вилкоксона для двух сопряженных совокупностей (*T*) и критерия Уайта (*K*). Различия считали достоверными при *p* < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлены существенные изменения ММЛЖ: во всех трех группах отмечено достоверное ее снижение (*p* < 0,05). Снижение оказалось значительнее во второй и третьей группах, что мы связываем с более выраженным гипотензивным эффектом диована по сравнению с кардосом. Следует отметить, что доза рекомбинантного человеческого эритропоэтина, применяемого у всех пациентов с ХБП 5-й стадии для коррекции анемии, который сам по себе способен вызвать регресс ГЛЖ [10], не изменялась на протяжении всего исследования и в течение 2 недель до его начала.

Наиболее распространенным типом диастолической дисфункции у лиц, включенных в исследование, был тип замедленной релаксации. В результате анализа динамики параметров диастолической функции ЛЖ во всех трех группах отмечено увеличение отношения Е/А, причем в группе пациентов, получающих кардос, увеличение достоверно (*p* < 0,05). Также во всех группах отмечено достоверное укорочение IVRT, наиболее выраженное в третьей группе (*p* < 0,01), и недостоверное укорочение DT, максимальное в первой группе, что указывает на улучшение релаксации ЛЖ.

Продемонстрировано положительное влияние кардоса, диована и их комбинации на повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение функционального статуса пациентов в ходе выполнения теста с шестиминутной ходьбой. Так, во всех трех группах отмечалось достоверное увеличение количества пройденных метров за 6 минут (*p* < 0,01), наиболее выраженное во второй группе.

Уменьшилась и тяжесть клинических проявлений при исследовании по Шкале оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС): в трех группах продемонстрировано достоверное снижение (максимальное в первой группе) среднего количества набранных баллов (*p* < 0,01), сопровождающееся переходом в более легкий ФК ХСН.

Анализ данных, полученных при заполнении Миннесотского и Канзасского опросников, свидетельствовал об улучшении качества жизни пациентов всех трех групп, проявлявшемся снижением среднего количества набранных баллов. Правда, достоверным оказалось только уменьшение количества баллов, набранных по Миннесотскому опроснику в первой и третьей группах (*p* < 0,05). Также однонаправленно изменялось и количество баллов, набранных по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), однако достоверное снижение депрессивных и тревожных проявлений продемонстрировано только в группе пациентов, получающих кардос (*p* < 0,05). И, наконец, улучши-

лось качество жизни пациентов в первой и третьей группах при анализе индекса здоровья, определенно по Визуально-аналоговой шкале, причем достоверно – только в третьей группе (табл. 3).

Таблица 1

**Показатели эхокардиографии и доплерэхокардиографии у больных, включенных в исследование за 3 месяца исследования**

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 месяца после начала исследования	Изменение параметра за 3 месяца исследования, %
ММЛЖ, г	Первая	153,7±15,0	138,3±13,0	-10,0*
	Вторая	171,1±15,4	148,7±12,5	-13,9*
	Третья	173,5±14,5	149,3±4,8	-13,9*
Отношение E/A	Первая	1,1±0,1	1,6±0,1	45,5*
	Вторая	1,3±0,2	1,5±0,1	15,4
	Третья	1,2±0,1	1,1±0,1	8,3
Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, мс	Первая	193,0±23,5	149,1±5,9	-22,7
	Вторая	172,1±22,3	158,6±16,6	-7,8
	Третья	167,4±20,4	142,2±6,8	-15,1
Время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс	Первая	190,7±18,8	132,6±12,6	-30,5*
	Вторая	148,1±11	117,5±6	-20,7*
	Третья	195,7±23,4	125,2±6,6	-36,0**

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Данные теста шестиминутной ходьбы и количество набранных баллов по ШОКС**

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 месяца после начала исследования	Изменение параметра за 3 месяца исследования, %
Шкала оценки клинического состояния (по Марееву), баллы	Первая	3,3±0,2	1,6±0,3	-51,5**
	Вторая	3,7±0,3	1,9±0,3	-48,6**
	Третья	3,4±0,2	1,9±0,3	-44,1**
Тест 6-минутной ходьбы, м	Первая	466,7±17,8	508,5±18,6	9,0**
	Вторая	437,2±20,2	496,4±21,2	13,5**
	Третья	451,1±16,8	485,2±15,8	7,6**

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 3

**Качество жизни больных с ХСН, определенное с помощью специализированного Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" MLHFQ, Канзасского опросника качества жизни, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), Визуально-аналоговой шкалы, в баллах**

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 мес. после начала исследования	Изменение параметра за 3 мес. исследования, %
По Миннесотскому опроснику качества жизни	Первая	34,1±6,9	20,4±4	-40,2*
	Вторая	41,2±8,8	35,3±10	-14,3
	Третья	41,7±9,4	28,6±5,3	-31,4*
По Канзасскому опроснику качества жизни	Первая	62,1±7,3	50,1±2,9	-19,3
	Вторая	69,9±7,9	65,6±8,4	-6,2
	Третья	75,5±9,4	63,7±5,7	-15,6
По госпитальной шкале тревоги и депрессии	Первая	11,9±1,8	8,0±1,4	-32,8*
	Вторая	13,8±2,4	12,4±3,1	-10,1
	Третья	14,4±2,3	12,7±1,9	-11,8
По визуально-аналоговой шкале	Первая	56,0±7,7	70,0±4,7	25,0
	Вторая	58,0±6,4	56,0±7,4	-3,4

	Третья	55,0±5,0	65,0±5,0	18,2*
--	--------	----------	----------	-------

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Анализ изучаемых групп по критерию Уайта через 3 месяца после начала исследования выявил достоверные различия между ними только по 2 параметрам: Е/А – соотношению скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий между первой и третьей и второй и третьей группами ( $p < 0,05$ ); количеству набранных баллов по ВАШ между второй и третьей группами ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что существенных различий по указанным параметрам между группами на момент рандомизации не было.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты трехмесячного исследования клинической эффективности терапии кардосом в составе комплексной терапии ХСН у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на программном гемодиализе в условиях реальной клинической практики в сравнении с валсартаном, позволяют сделать следующие выводы:

1. Улучшение клинического состояния у пациентов, получавших кардос, сопровождалось существенным улучшением диастолической функции ЛЖ.

2. Добавление препарата кардос в комплексную терапию позволило повысить эффективность лечения, что проявилось в увеличении доли пациентов, у которых значительно улучшилось клиническое состояние (произошел переход в более легкий ФК ХСН), повышении толерантности пациентов к физическим нагрузкам, улучшении качества жизни.

3. По эффективности кардос по крайней мере не уступает, а по ряду параметров (способности улучшать диастолическую релаксацию ЛЖ, качество жизни, уменьшать тревожные и депрес-

сивные проявления) превосходит диован.

4. Полученные данные делают целесообразным дальнейшее изучение эффективности кардоса в терапии ХСН вследствие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на ПГД, в качестве альтернативы ИАПФ и БРА II.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 1. – С. 40–44.
2. Давыдова Н. А., Иваненко В. В., Рязанцева Н. В. и др. // Клинические исследования лекарственных средств: Матер. V международн. конф. – М., 2005. – С. 63–64.
3. Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Газизов Р. М. и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – № 3. – С. 365–369.
4. Иваненко В. В., Давыдова Н. А., Рязанцева Н. В. и др. // I Общерос. съезд. V Ежегодная конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2004.
5. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А. // Практическая кардиология. – М., 2004. – С. 210–212.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М.: Литера, 2004. – С. 73.
7. Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 312.
8. Эпштейн О. И., Мартюшев А. В., Кудряшев Д. Р. и др. // Бюл. экспер. биол. мед. – 2003. – Прил. – С. 71–74.
9. Harnett J. D., Foley R. N., Kent G. M., et al. // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 47. – P. 884–890.
10. Radermacher J., Koch K. M. // *Clin. Nephrol.* – 2002. – Vol. 44. – P. 56–60.
11. Smiseth O. A. // *Can. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 17. – P. 1167–1176.
12. Thomas J. T., Kelly R. F., Thomas S. J., et al. // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 112. – P. 437–445.
13. Wachtell K., Smith G., Gerds E., et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 85. – P. 466–472.

## УЛЬТРАСТРУКТУРА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА, ВЫЗВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ И ЦИТОСТАТИКАМИ

В. Б. Писарев, В. В. Новочадов, И. В. Зарипова  
Кафедра патологической анатомии ВолГМУ,  
Клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск

В эксперименте на крысах показаны некоторые сходства и различия в строении ядра, митохондрий и миофиламентов кардиомиоцитов при патологии, вызванной хроническим эндотоксикозом и цитостатиками. Они были сопоставлены с различиями в точках приложения повреждающих агентов и динамикой повреждения сократительного аппарата при развитии кардиомиопатии.

*Ключевые слова:* кардиомиопатия, эндотоксикоз, ультраструктура кардиомиоцитов.

## ELECTRON MICROSCOPY OF CARDIAC MYOCYTES IN HEART DISEASE DUE TO CHRONIC ENDOGENOUS INTOXICATION AND CYTOSTATIC DRUGS

V. B. Pisarev, V. V. Novochadov, I. V. Zaripova

*Abstract.* It was shown experimentally that cardiac myocytes in rats have similar morphology and some differences in structure of nuclei, mitochondria, and myofilaments in diseases caused by chronic endogenous intoxication and cytostatic drugs. These findings were compared with different points of damaging factor action, and the dynamics of contractile apparatus lesion due to cardiomyopathy.

*Key words:* cardiomyopathy, endotoxycosis, cardiac myocyte structure.

Одной из наименее изученных вариантов патологии сердца на сегодняшний день являются кардиомиопатии. В основе этой группы заболеваний лежат структурные изменения миокарда при отсутствии ишемической, воспалительной или опухолевой природы повреждения. К этой группе заболеваний также не относят поражения миокарда вследствие артериальной гипертензии или пороков сердца [2, 3, 11].

На данный момент различают несколько механизмов развития кардиомиопатий. Внешний механизм приводит к функциональной недостаточности миокарда вследствие прямого или опосредованного повреждения кардиомиоцитов (КМЦ). Одним из ярких примеров такого повреждения может служить кардиомиопатия, возникающая при хроническом эндотоксикозе (ЭТ) из-за альтерации клеток вследствие микроциркуляторных нарушений, вегетативного дисбаланса и действия эндогенных токсических соединений и медиаторов [6, 9, 12]. В основе второго механизма лежит недостаточность исполнительного аппарата внутриклеточной регенерации в КМЦ, что приводит к патологии даже при отсутствии внешнего повреждающего фактора. К данному виду повреждений относится классическая "антрациклиновая" кардиомиопатия, возникающая преимущественно у онкологических больных на фоне химиотерапии [4, 6, 7, 10]. Однако регенераторно-пластическая недостаточность миокарда

может развиваться при использовании большинства противоопухолевых препаратов [13, 14].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить сходство и различия в ультраструктурной организации КМЦ при кардиомиопатии, вызванной хронической эндогенной интоксикацией и поражением сердца, индуцированным приемом цитостатиков.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена на 32 белых крысах линии "Вистар" массой 180-240 г. Выбор, содержание животных, моделирование патологических процессов и выведение крыс из опыта осуществляли на основе базисных нормативных документов МЗ РФ и рекомендаций ВОЗ.

Моделирование хронического ЭТ производилось 10 животным с помощью стандартной методики, предусматривающей ежедневное внутрибрюшинное введение 4 %-го раствора гентамицина из расчета 20 мг/кг массы тела и ежедневной инъекции раствора бактериального липополисахарида *S. typhimurium* из расчета 0,5 мг/кг массы тела [6]. Моделирование кардиомиопатии под действием цитостатиков у 10 крыс предусматривало введение фторурацила в дозе 15 мг/кг перорально 1 раз в сутки. Группу контроля составили 12 интактных животных, получавших внутрибрюшинно 1 раз в неделю физиологи-

(24)

ческий раствор. Выведение животных из эксперимента проводилось на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента.

Сердце животных немедленно после эвтаназии внутрисердечным введением 4 %-го раствора параформа разрезали фронтальными секциями на 4 блока и вырезали строго ориентированные кусочки размером 1 мм<sup>3</sup>. Их фиксацию производили в течение 12 ч в 4 %-м растворе параформа на 0,1 М какодилатном буфере с постфиксацией в течение 2 часов в 1 %-м растворе тетраокиси осмия на 0,1 М какодилатном буфере (рН=7,4) при температуре +4°C. После промывки в нескольких порциях раствора какодилатного буфера материал подвергали дегидратации в спиртах возрастающей концентрации и заливали в смесь эпона и аралдита [8].

Ультратонкие срезы толщиной 50–90 нм получали на ультрамикротоме LKB-8800 и монтировали на медные сетки. После контрастирования в 2,5 %-м растворе уранилацетата на 50° этаноле в течение 40 мин и 0,3 %-м растворе цитрата свинца в течение 20 мин срезы изучались в электронном микроскопе "Tesla BS-540" при ускоряющем напряжении 60 кВ. Фотодокументирование производили с использованием фотопластинок для ядерных исследований, электронные микрофотографии изготавливали на фотобумаге "Унибром 160 БП".

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс контрольной группы в цитоплазме КМЦ четко определяются параллельно расположенные миофибриллы правильным чередованием А- и Z-дисков. Вокруг миофибрилл – обильное количество митохондрий с хорошо выраженными кристами. В гиалоплазме, преимущественно около миофибрилл, наблюдается развитая сеть полисом и гранулы гликогена (рис. 1). Ядро КМЦ содержит ядрышко, в котором хорошо различимы гранулярный и фибриллярный компоненты. Ядерная оболочка обычного двухмембранного строения. Кариолема не образует инвагинаций. Хроматин представлен гетеро- и эухроматином, причем гетерохроматин достаточно четко локализован на внутренней ядерной мембране (рис. 2).

В миокарде крыс с ЭТ ядра КМЦ уменьшены в размерах, имеется небольшое число инвагинаций кариолеммы. Ядрышко уменьшено в размерах, деформировано, с резким снижением гранулярного компонента. Плотность гранул хроматина резко повышена, он представлен большим количеством глыбок в кариоплазме. Часть миофибрилл лизирована; на месте литических изменений обнаружено большое количество лизосом. Митохондрии увеличены в размерах, их содержимое – с повышенной электронной плотностью. Плотность полисом снижена по сравнению с группой интактных животных. Гранулы гликогена

практически не определяются (рис. 3).

К 60 суткам эксперимента указанные изменения выражены в несколько большей степени, а к 90-м суткам в КМЦ появляются новообразованные миофибриллы, отражающие этап репаративной регенерации лизированных волокон. Данные миофибриллы более тонкие и расположены под углом к сохранившимся волокнам, Z-полоски смещены относительно друг друга, в некоторых миофибриллах вставочные диски не определяются (рис. 4).

При исследовании КМЦ крыс, получавших цитостатические препараты, на 30-е сутки в ядрах обнаружено малое количество гетерохроматина, резко он представлен лишь узкой полоской вдоль внутренней поверхности кариолеммы. Основная часть материала ДНК представлена диффузно рассредоточенным эухроматином. Ядрышко включает гранулярный и нитчатый компоненты, что свидетельствует о его функциональной активности. Однако в отдельных случаях наблюдается образование кольцевидных ядрышек и потеря фибриллярного компонента. Одна из отличительных особенностей касается митохондрий. На электронных микрофотографиях большое количество митохондрий с разрушенным и гомогенизированным матриксом, вокруг которого формируются электроннопрозрачные поля. Данный феномен является артефактом, вызванным деструкцией митохондрий при контрастировании солями тяжелых металлов. Однако сам факт такой деструкции указывает на неустойчивость мембранного аппарата митохондрий [4]. В гиалоплазме отмечается резкое снижение количества полисом и гранул гликогена. Миофибриллы становятся менее плотными, во многих саркомерах появляются пустоты, в некоторых случаях отмечается тотальный лизис миофиламентов в пределах саркомера. Наиболее выраженные изменения происходят в околоядерной зоне. Миофибриллы с пониженной электронной плотностью, между миофиламентами А-дисков отмечаются узкие пространства (рис. 5). При воздействиях цитостатиками литические изменения миофибрилл, деградация других ультраструктур клетки, сопровождающаяся усилением процессов аутофагии, приводит к атрофии КМЦ и гибели по типу апоптоза (рис. 6).

К 60-м суткам во многих саркомерах образуются пустоты. Большинство миофибрилл заметно истончается, контур их напоминает контур бамбукового ствола. Одновременно возрастает расстояние между соседними миофибриллами; в участках значительного лизиса миофибрилл хорошо видны трубочки Т-системы, свободно лежащие митохондрии, гранулы гликогена. Особенно выраженное истончение миофибрилл, вплоть до полного их исчезновения, выявляется в центральной зоне КМЦ. Перинуклеарные пространства, лишенные миофибрилл, заметно расширены, количество органелл в них

уменьшено. Наблюдается фрагментация Z-полосок

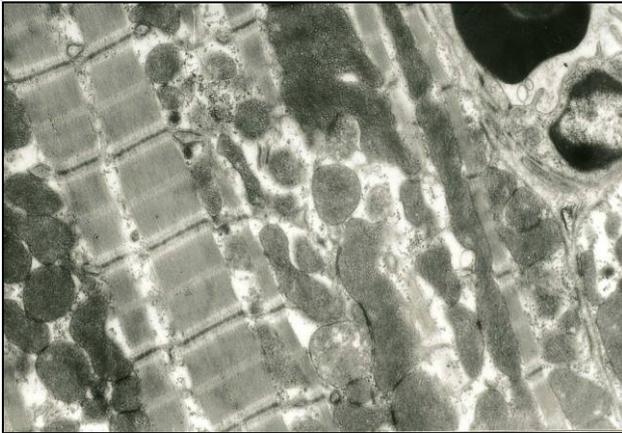


Рис. 1. Сократительный кардиомиоцит крысы контрольной группы. Нормальное строение миофибрилл. Обилие митохондрий, мелкие гранулы гликогена вблизи миофибрилл. Ув. x6000

со смещением Z-линий относительно друг друга.

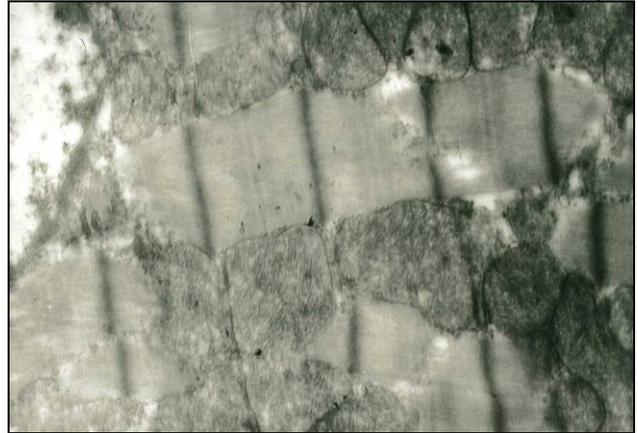


Рис. 2. То же. Светлое ядро, хорошо различима кардиолема, чередование миофибрилл и плотно расположенных митохондрий с хорошо выраженным кристообразованием. Ув. x10000

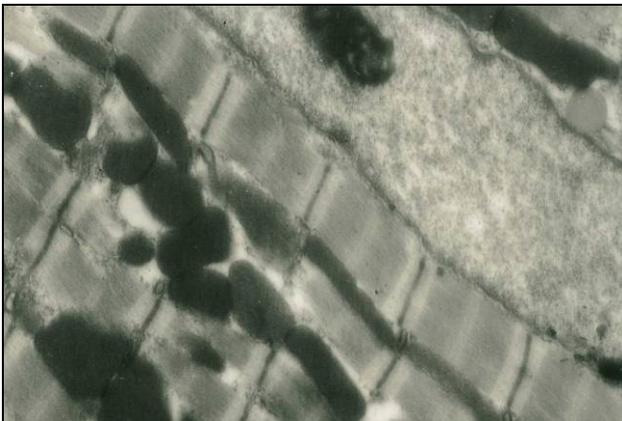


Рис. 3. Сократительный кардиомиоцит крысы на 30-е сутки хронического ЭТ. Сжатие и коллапирование ядрышка с отсутствием гранулярного компонента, уменьшение плотности глыбок хроматина. Лизис части саркомеров на 30-е сут. КМП. Ув. x8000



Рис. 4. То же, 90-е сутки ЭТ. Частичная регенерация миофиламентов с нарушением их параллельной ориентации в кардиомиоците. Скопления полисом между сохранившимися миофиламентами. Ув. x10 000



Рис. 5. Сократительный кардиомиоцит крысы на 30-е сутки цитостатической кардиомиопатии. Истончение миофибрилл, набухание и частичный аутолиз митохондрий. Аутофагосомы в саркоплазме между миофибриллами. Ув. x10000

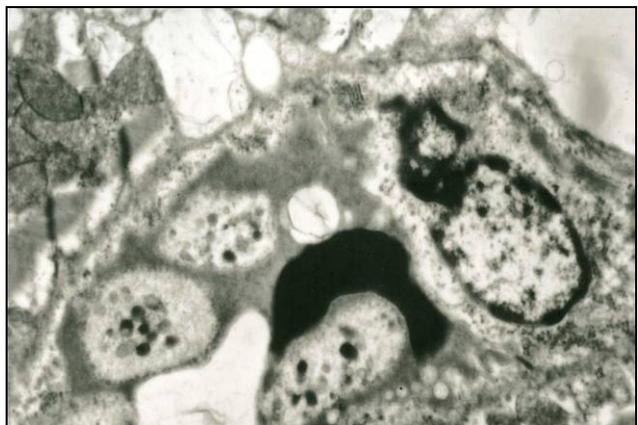


Рис. 6. То же 30-е сут. Макрофаг со светлым ядром, гранулярным ядрышком и фагосомами в цитоплазме вблизи сарколеммы кардиомиоцита с повреждением миофибриолл. Скопления рибосом и полирибосом по периферии истонченных миофибрилл и в саркоплазме

Начиная с 90-х суток эксперимента в КМЦ определяются ультраструктурные признаки регенераторных реакций: по периферии истонченных миофибрилл отмечаются скопления рибосом и полирибосом, появляются небольшие новообразованные миофибриллярные пучки. В некоторых КМЦ новообразованные миофибриллярные пучки располагаются веерообразно, под углом к длиннику клетки, либо спиралеобразно закручены.

Таким образом, можно говорить о том, что при кардиомиопатии, развивающейся при хронической эндогенной интоксикации и при действии цитостатических препаратов, существуют достаточно показательные ультраструктурные различия. Они касаются, в первую очередь, ядерного аппарата и заключаются в том, что при ЭТ происходит повреждение ядра, визуализирующееся конденсацией хроматина и превращением его в неактивный гетерохроматин. Такие же изменения касаются и ядрышка, теряющего гранулярный компонент. Эти данные могут быть интерпретированы как потеря транскрипционной активности ядра, возникающей вследствие прямого или опосредованного повреждения. Прямым следствием этого процесса является нарушение синтеза белка, что подтверждается электронно-микроскопическими данными о снижении количества полисом и свободных рибосом в цитозоле. В противовес этому, при патологии, вызванной цитостатиками, ядро КМЦ активно. Это выражается светлой кариоплазмой, низким содержанием гетерохроматина, наличием и фибриллярного, и гранулярного компонентов ядрышка. Однако, несмотря на активность ядра, количество рибосом снижено, что указывает на неэффективность транскрипционных и трансляционных процессов. Это подтверждает гипотезу о том, что первичный источник патологии белкового синтеза при действии цитостатиков-антиметаболитов лежит в синтезе недееспособной м-РНК.

Важным показателем, свидетельствующим о степени нарушения белково-синтетической функции, может служить тяжесть повреждения митохондрий. Если при ЭТ нарушения касаются увеличения осмиофильности, набухания и отека митохондрий, сохраняющих относительную стабильность мембран, то при использовании цитостатиков устойчивость митохондриальных мембран резко нарушена, что и проявляется в деструкции последних при их контрастировании. Данный факт может свидетельствовать о безусловно более тяжелом нарушении метаболизма.

Различия в этиологии поражающего фактора отражается и на саркомерах, причем если при кардиомиопатии на фоне ЭТ повреждение реализуется в виде лизиса части миофибрилл

вдоль новообразующихся миофиламентов. Ув. х29 000 вследствие альтерации, то при цитостатическом воздействии уменьшение в размерах, истончение саркомеров и сердечная дисфункция являются не столько следствием литических изменений, сколько прямым результатом депрессии белкового анаболизма. Результатом этого в обоих случаях является резорбция поврежденных элементов фаголизосомами, более выраженная при применении противоопухолевых средств, внутриклеточно-регенераторное развитие новых миофибрилл с нарушением пространственной ориентации последних по отношению к линиям силового воздействия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о неоднородных механизмах в развитии сходных признаков миокардиальной дисфункции, обусловленных различными точками приложения повреждающего агента и различной степенью альтерации тех или иных структур при кардиомиопатиях, развивающихся при хроническом ЭТ и при действии цитостатических препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Кактурский Л. В. Внезапная сердечная смерть: Клиническая морфология. – М.: Изд-во "Медицина для всех", 2000. – 127 с.
3. Лушников Е. Л., Клиникова М. Г. Молодых О. П. и др. // Матер. II Всерос. съезда Российского общества патологоанатомов. – М., 2006. – Т. 2. – С. 94–96.
4. Непомнящих Л. М., Лушников Е. Л., Семенов Д. Е. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: морфологические основы и молекулярные механизмы. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 255 с.
5. Новочадов В. В., Писарев В. Б. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
6. Childs A. C., Phaneuf S. L., Dirks A. J., et al. // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – P. 4592–4598.
7. De Beer E. X., Bottone A. E., Voest E. E. // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 415. – P. 1–11.
8. Electron microscopy methods and protocols / Ed. by Nasser Hajibagheri M. A. – New Jersey: Humana Press, Totowa, 1999 – 283 p.
9. Hoehler K., Dreher F., Kurtz A., et al. // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 947–953.
10. Kim Y., Ma A.-G., Kitta K., et al. // Mol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 63. – P. 368–377.
11. Krack A., Sharma R., Figulla H. R., et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 22. – P. 2368–2374.
12. Kruger S., Graf J., Merx M. W., et al. // Eur. J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 345–347.
13. Lancel S., Joulin O., Favory R., et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 20. – P. 2596–2604.
14. von-Haehling S., Anker S. D. // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2005. – Vol. 14, № 2. – P. 163–176.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ МАГНИЯ И МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИИ

И. Н. Иежица, М. С. Кравченко, М. В. Харитоновна, А. А. Спасов, А. А. Озеров  
Кафедра фармакологии и НИИ фармакологии ВолГМУ

Исследуемые соли и препараты магния в условиях перорального введения приводили к компенсации алиментарной гипомagneзиемии. В зависимости от величины компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли и препараты магния можно ранжировать в следующем порядке: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub> > магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> (Mg лактат с витамином B<sub>6</sub>) = Mg L-аспарагинат > > Mg тауринат > Mg L-аспарагинат, таб. > Mg DL-аспарагинат > аспаркам<sup>®</sup> (K, Mg DL-аспарагинат) > Mg DL-глутамат > Mg DL-пироглутамат > Mg глицинат > Mg D-аспарагинат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > магне-рот<sup>®</sup> (Mg оротат) > Mg лактат > Mg сукцинат.

*Ключевые слова:* магний, дефицит магния, органические соли магния.

## COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF ORGANIC MAGNESIUM SALTS IN RATS FED WITH MAGNESIUM-DEFICIENT DIET

I. N. Iezhitsa, M. S. Kravchenko, M. V. Kharitonova, A. A. Ozerov

*Abstract.* Treatment of magnesium deficiency requires parenteral therapy but oral administration is indicated for most asymptomatic patients, especially in outpatient settings.

Depending on the degree of compensation of systemic alimentary Mg deficiency in the red blood cells the investigated Mg salts may be ranged as follows: Mg (L-, D- and DL-) aspartate, Mg (L- and DL-) glutamate, Mg DL-pyroglytamate, Mg succinate, Mg glycinate, Mg citrate, Mg orotate, Mg taurate, Mg lactate.

*Key words:* magnesium, magnesium deficiency, organic magnesium salts.

Ионы магния участвуют во многих физиологических процессах — регуляции сердечно-сосудистого тонуса, обмене холестерина, воспалительных реакциях, в нервной и мышечной возбудимости, реализации иммунных реакций организма [3, 7, 11]. Значимость магния для организма определяет необходимость поддержания его гомеостаза. В зависимости от патофизиологического механизма гипомagneзиемию можно условно разделить на первичную и вторичную. К первичной относят алиментарную гипомagneзиемию, которая развивается в результате несбалансированного питания. Для профилактики недостаточности магния рекомендуется улучшение пищевого рациона, в том числе с помощью биологически активных добавок, содержащих соли магния. Что касается выраженного дефицита магния, то предпочтение отдается его дополнительному введению в виде лекарственных средств [5, 9]. Эффективность этих препаратов существенно различается, а литературные источники часто содержат достаточно противоречивые сведения о биодоступности в них магния [5, 10].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение влияния некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов на скорость восполнения уровня

магния в организме животных в условиях алиментарной гипомagneзиемии.

### МЕТОДИКА ИСЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 202 белых беспородных крысах-самцах исходной массой 170–210 г. Первая "интактная" группа животных ( $n = 12$ ) составляла контроль. У остальных крыс (190 животных) моделировали магнийдефицитное состояние.

Для моделирования гипомagneзиемии использовали специальную магнийдефицитную диету фирмы "ICN Biomedicals Inc." (Aurora, Ohio, США) с 3,5 %-м содержанием полиминеральной смеси AIN-76 с пониженным содержанием магния. Состав диеты полностью соответствовал рекомендациям Специализированного комитета по стандартам в исследованиях питания [4]. Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Интактные животные получали отстоянную воду (содержание магния 20 мг/л) и полноценную диету, содержащую 0,84 г MgO на 1 кг диеты, что соответствовало 0,5 г элементарного магния на кг диеты.

Скорость и глубину развития гипомagneзиемии контролировали, определяя содержание маг-

(24)

ния в плазме и эритроцитах животных спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [2].

При снижении концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в эритроцитах и ниже 0,7 ммоль/л в плазме считалось, что у животных развилась гипомagneзиемия средней тяжести. После чего животным начинали вводить исследуемые соли: Mg L-аспарагинат (ЗАО "Биоамид", г. Саратов) и Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub> (пиридоксин производства "F. Hoffman La Roche A.G.", Германия), Mg DL- и D-аспарагинат (ЗАО "Биоамид", г. Саратов); Mg L-, DL-глутамат, Mg DL-пироглутамат, Mg глицинат, Mg лактат, Mg сукцинат, Mg тауринат, Mg цитрат, Mg L-Аспарагинат в таблетированной форме (Пятигорская государственная фармацевтическая академия) и препараты магния: магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> (Mg лактат с витамином B<sub>6</sub>) фирмы "Sanofi-Aventis" (Франция), аспаркам<sup>®</sup> (K, Mg DL-аспарагинат) фирмы "Фармак" (Украина), магнерот<sup>®</sup> (Mg оротат) фирмы "Wörwag Pharma" (Германия) перорально через зонд из расчета 50 мг элементарного магния на кг веса животного. Витамин B<sub>6</sub> добавлялся из расчета 1 часть пиридоксина к 10 частям элементарного магния. Части животных, находившихся на диете, вводили дистиллированную воду (контроль 2). Забор крови для определения концентрации магния в плазме и эритроцитах проводили сразу после установления выраженного дефицита магния, а затем на 1, 3, 6, 9 и 13-й дни введения солей магния. Величину компенсации дефицита магния (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C \text{ соли} - C \text{ диеты}}{C \text{ интактные} - C \text{ диеты}} \times 100\%,$$

где C соли – концентрация магния у животных после введения соли магния; C диеты – концентрация магния у животных, получавших только магнидефицитную диету; C интактные – концентрация магния у животных в интактной группе.

Усредненные сроки компенсации (в сутках) дефицита магния в эритроцитах и в плазме магнидефицитных животных, получавших соли и препараты магния, рассчитывались методом регрессионного анализа.

В ходе эксперимента у животных оценивали такие интегральные показатели, как *динамика массы тела, гибель, внешний вид*. Взвешивание крыс проводили еженедельно в утренние часы до кормления на электрических весах марки ВЛКТ-500 ("ЛОМО", Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Шеффе при помощи программы "Statistica 6,0" [1] и программного обеспечения "Microsoft Excel 2000".

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований

было показано, что содержание животных на безмагниевого диете сопровождалось изменением внешнего вида и ряда интегральных показателей. Так, в группе животных, получавших диету, наблюдалось потускнение шерстного покрова, гиперемия открытых участков тела (ушных раковин, хвоста и лап), статистически значимое уменьшение массы тела в среднем на 30,18 % ( $p < 0,05$ ) (к 7-й неделе диеты с  $(289,6 \pm 18,2)$  г в контрольной группе до  $208,5 \pm 12,00$  г в группе магнидефицитных животных), гибель животных превышала 30 %. К концу 8-й недели диеты наблюдалось достоверное снижение уровня магния в эритроцитах крыс в среднем на 57 % (с  $2,07 \pm 0,02$  до  $0,89 \pm 0,03$  ммоль/л) и в плазме в среднем на 47 % (с  $1,28 \pm 0,03$  до  $0,67 \pm 0,03$  ммоль/л) по отношению к группе интактных крыс.

Исследуемые соли магния при введении приводили к компенсированию магниевого дефицита. Наиболее значимым с диагностической точки зрения является содержание магния в *эритроцитах*. К 6-му дню введения солей в группу лидера по компенсации дефицита магния в эритроцитах входили животные, получавшие Mg L-аспарагинат; величина компенсации дефицита –  $(84,87 \pm 4,92)$  %. Отличия от группы лидера по уровню магния в эритроцитах были достоверными для групп Mg L-глутамата, Mg цитрата, Mg лактата, Mg сукцината и магнерота<sup>®</sup> (см. рис.).

Предполагают, что аспарагинат-ион является переносчиком ионов магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство [10]. Согласно современным представлениям о стереоспецифичности, в организме человека более активно могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы L-изомеры аминокислот [5].

В настоящем исследовании к 13-му дню введения солей величина компенсации алиментарного дефицита магния (X) в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат, составила  $(112,14 \pm 11,23)$  %. Группы Mg DL- и D-аспарагината по данному показателю статистически незначимо отставали от группы лидера на 16,84 и 24,32 % соответственно. Группа Mg L-глутамата по величине компенсации дефицита магния  $(93,43 \pm 4,94)$  % недостоверно превосходила Mg DL-глутамат на 3,74 %.

Кроме того, существует мнение [6, 8, 9], что витамин B<sub>6</sub> ускоряет проникновение магния внутрь клетки и является необходимым для его внутриклеточной кумуляции. В условиях алиментарной гипомagneзиемии к 13-му дню введения солей уровень компенсации дефицита магния (X) в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub>, составил  $(124,58 \pm 2,38)$  %, а для группы Mg лактата с витамином B<sub>6</sub> (магне B<sub>6</sub><sup>®</sup>) –  $(104,37 \pm 4,38)$  %. При этом группа Mg L-аспарагината по уровню эритроцитарного магния статистически незна-

чимо отставала от группы Mg L-аспарагината в комбинации с витамином B<sub>6</sub> – на 12,44 %.

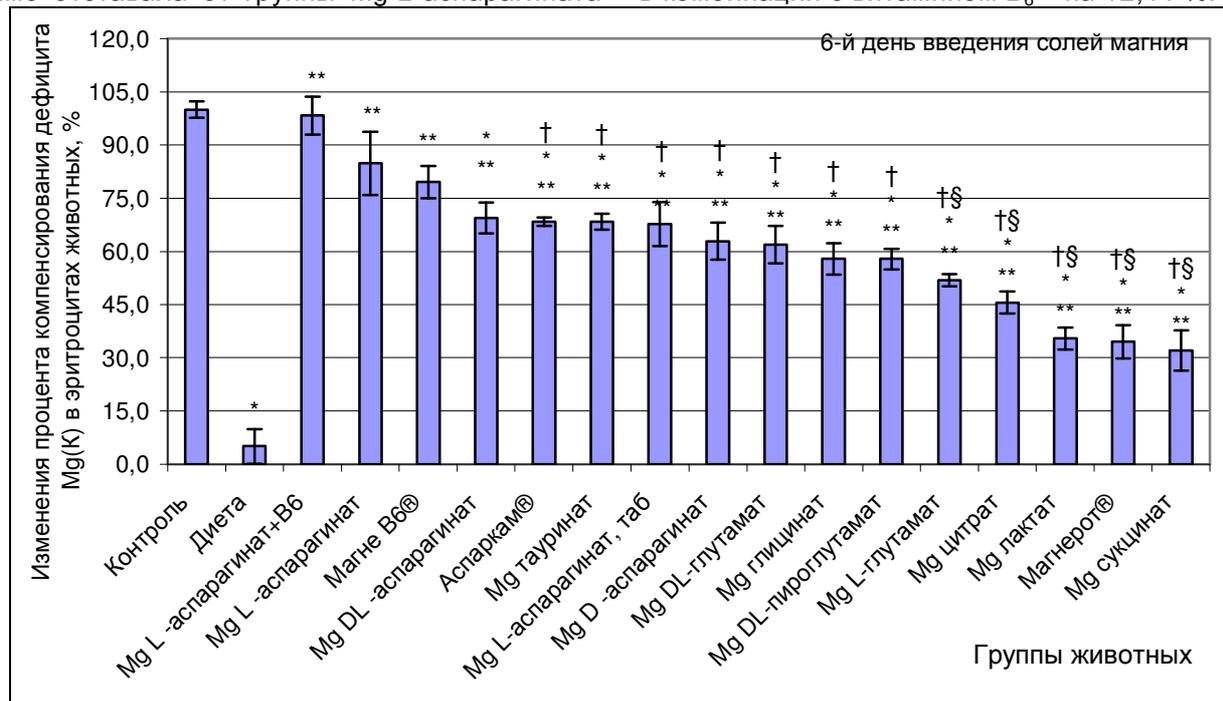


Рис. 1. Влияние солей магния (50 мг элементарного Mg на кг веса животного) на величину компенсации дефицита магния в эритроцитах животных в условиях алиментарной гипомagneзиемии ( $M \pm m$ )

Обозначения: по оси ординат – изменение процента компенсирования дефицита магния (X) в эритроцитах животных (%); по оси абсцисс – исследуемые группы животных. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины; \*\* – статистически значимое отклонение от группы животных, получавших магнидефицитную диету; † – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub>; § – статистически значимое отклонение от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат, при  $p < 0,05$

У животных, получавших Mg лактат, уровень компенсации дефицита магния недостоверно был ниже на 24,25 % по сравнению с группой Mg лактата в комбинации с витамином B<sub>6</sub> (магне B<sub>6</sub>®).

Рассчитанные методом регрессионного анализа, сроки полной компенсации алиментарного дефицита магния в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub>, соответствовали 5 суткам, Mg L-аспарагинат и магне B<sub>6</sub>® – 11 суткам, Mg DL-аспарагинат – 18 суткам, Mg D-аспарагинат – 24 суткам, Mg лактат – 26 суткам введения препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соли и препараты магния в условиях перорального введения приводили к компенсации алиментарной гипомagneзиемии. При этом комплекс магния с L-стереоизомером аспарагиновой кислоты обладает более высокой активностью по сравнению с DL и D-стереоизомерами. Витамин B<sub>6</sub> в комбинациях с Mg L-аспарагинатом и Mg лактатом увеличивает биодоступность данных солей и тем самым повышает скорость компенсации дефицита магния в организме в условиях гипомagneзиемии. В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли и препараты

магния можно ранжировать в следующем порядке: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B<sub>6</sub> > магне B<sub>6</sub>® (Mg лактат с витамином B<sub>6</sub>) = Mg L-аспарагинат > Mg тауринат > Mg L-аспарагинат, таб. > Mg DL-аспарагинат > аспаркам® (K,Mg DL-аспарагинат) > Mg DL-глутамат > Mg DL-пироглутамат > Mg глицинат > Mg D-аспарагинат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > магнерот® (Mg оротат) > Mg лактат > Mg сукцинат.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987.
3. Спасов А. А. Магний в медицинской практике. – Волгоград: ООО "Отрок", 2000.
4. Bieri J. G. // J. Nutr. – 1980. – Vol. 110. – P. 1726.
5. D'Aniello A., D'Onofrio G., et al. // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268, № 36. – P. 26941–26949.
6. Durlach J. // J. Méd. Besançon. – 1968. – № 5. – P. 349–359.
7. Durlach J. Magnesium in clinical practice. – London: John Libbey, 1988.
8. Durlach J. / New perspectives in magnesium research: nutrition and health (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.). London: Springer-Verlag, 2007. – P. 3–10.
9. Durlach J., Durlach V., Bac P., et al. // Magnes. Res. – 1994. – Vol. 7, № 3–4. – P. 313–328.
10. Nieper H. A., Blumberger K. J. // Arztl. Forsch. –

(24)

1961. – Vol. 15. – P. 125–130.

New York: Penguin, 2003.

11. *Seelig M. S., Rosanoff A.* // Magnesium factor. –