

дыхательной дисфункции. Эти нарушения выявляются при давности заболевания более 5 лет и становятся более значимы в третьей группе по сравнению с группой контроля ($23,2 \pm \text{мм рт.ст.}$) и первой группой ($27,8 \pm 2,24 \text{ мм рт.ст.}$). Одновременно, выявлены существенные изменения гемодинамики. Так, максимальная скорость в легочной артерии в 3 группе была выше на 15,0% ($p < 0,05$) контрольной группы и на 9,0% и 3,6% соответственно к 1 и 2 группам. Укорочение времени достижения максимальной скорости кровотока в легочной артерии в третьей группе на 13,2% больше, а укорочение времени правожелудочкового изгнания на 4,6% меньше относительно показателей группы контроля. Среднее давление в легочной артерии было значимо повышено, а отношение АТ/ЕТ ниже, чем параметры контрольной группы и группы больных с длительностью заболевания менее 5 лет. Параллельно в третьей группе отмечено снижение фракции выброса левого желудочка на 8,0%, определялась тенденция к снижению КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, по отношению к группе контроля и первой группе. Таким образом, при АС выявляются определенные изменения параметров внутрисердечной и легочной гемодинамики, характеризующиеся нарастанием гипертензии в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца, а также некоторым снижением сократительной способности левого желудочка. Вероятно, развитие легочной гипертензии у больных АС зависит от степени нарушения функции внешнего дыхания и бронхиальной проходимости, развивающиеся при длительном заболевании по мере развития анкилоза позвоночника, кальцификации передних связок. Полученные нарушения гемодинамики становятся маркерами тяжести заболевания. Изучение суточного профиля артериального давления выявило более высокую значимость вариабельности АД ночью и за сутки в целом при длительности заболевания более 10 лет. Вариабельность САД днем составила в среднем $13,95 \pm 0,52 \text{ мм рт.ст.}$, ДАД – $2,10 \pm 0,46 \text{ мм рт.ст.}$ Индекс времени за сутки не различался по САД, но был значим для ДАД в третьей группе и составил $17,6 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), т.е. процент суточного повышения уровня артериального давления возрастал с длительностью АС. Следовательно, у больных АС, вероятно, отмечается негативное воздействие на суточный профиль артериального давления, способствуя повышению вариабельности и величины утреннего подъема, хотя в целом уровень артериального давления в третьей группе не выходил за пределы нормальных величин ($134,3 \pm 1,8 \text{ мм рт.ст.}$ для САД и $83,8 \pm 1,43 \text{ мм рт.ст.}$ для ДАД). При дневном давлении – $136,4 \pm 2,0 / 84,7 \pm 1,42 \text{ мм рт.ст.}$ и ночном давлении – $131,2 \pm 3,1 / 76,8 \pm \text{мм рт.ст.}$ ($p < 0,05$).

Как показали наши исследования у больных АС длительностью заболевания возрастает объем крови в малом круге кровообращения, развивается легочная гипертензия. В связи с этим в лечение были включены антагонисты кальция III поколения – амлодипин (нормодипин фирмы «Гедеон Рихтер») в дозе 5 мг в сутки с титрованием дозы до 10 мг в сутки. В исследование включены больные АС с длительностью заболевания более 5 лет и повышенным средним давлением в легочной артерии. Контроль осуществлялся с помощью доплерэхокардиографии через 3 недели от начала лечения. Проведенный анализ результатов лечения больных АС показал, что трехнедельный прием амлодипина сопровождался в целом анти-ипертензивным эффектом, характеризовавшимся снижением среднего давления в легочной артерии на 30,8%, удлинением времени достижения максимальной скорости кровотока со снижением в целом как гипертензии в малом круге кровообращения, так и нагрузки правых отделов сердца. Максимальная скорость кровотока в легочной артерии (V_{max}) снизилась на 10,5%, время достижения максимальной скорости кровотока (АТ) увеличилось на 4,0% с удлинением времени правожелудочкового изгнания (ЕТ) на 3,9%. В процессе лечения больных АС нормализовались параметры правых отделов сердца, незначительно увеличилась фракция выброса. Лечение больных амлодипином проводилось на фоне регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, которые оказывают негативное влияние на уровень артериального давления. Большинство показателей СМАД снизилось на 18-22% по сравнению с исходными величинами, хотя уровень среднего САД не достиг оптимального нормального давления. Однако, применение амлодипина больными АС оказалось оправданным, а снижение артериального давления составило для среднего САД около 6% и для ДАД около 20%.

В целом, наши исследования с применением амлодипина подтвердили высокую его активность для снижения давления в малом круге кровообращения, а также гипотензивный эффект при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами, уменьшение нагрузки правых отделов сердца.

Динамика уровня цитокинов у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С

Кетлинская О.С., Горячева Л.Г., Романцов М.Г.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, НИИ детский инфекций, Санкт-Петербург

Для оценки терапевтической эффективности интерферонов и их индукторов в терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) у

детей, было проведено исследование с использованием монотерапии Интералем и комбинированной – Интералем + Циклоферон. Одной из задач данного исследования явилась оценка влияния комбинированной и монотерапии на динамику уровня цитокинов в сыворотке крови.

Материалы и методы. В исследование были включены дети от 1,5 до 15 лет, больные ХВГС в фазе репликации (выявление РНК HCV) с длительностью заболевания ХВГС менее 6 лет, уровнем АЛТ, превышающим норму в 1,5-8 раз. У всех пациентов было получено согласие родителей на участие в исследовании. Полный курс терапии получили 35 детей, которые были разделены на 2 группы (в зависимости от схемы лечения): первая – (монотерапия Интералем) – 15 человек и вторая (комбинированная терапия: Интераль+Циклоферон) – 20 чел.

Монотерапия назначалась детям, имевшим не 1-й генотип, а детям с 1a и 1b генотипами – комбинированная терапия. Интераль вводился в/м, 1 раз в сутки, 3 раза в неделю из расчета 3 млн.МЕ/м² площади поверхности тела, но не более 3 млн. МЕ. Длительность курса 12 месяцев. Циклоферон вводился per os 1 раз в сутки, 2 раза в неделю (вторник, четверг) из расчета 6-10 мг/кг массы тела: детям до 7 лет – 1 таб. (150 мг), от 7 до 12 лет – 2 таб. (300 мг), старше 12 лет – 3 таб. (450 мг). Длительность курса 9-12 мес.

Согласно протоколу исследования, перед началом курса терапии всем детям было проведено традиционное диагностическое обследование, а также определение спектра антител, уровня IL-4, IFN- α и IFN- γ и вирусной нагрузки. Цитокины определялись методом ИФА. Используются наборы ТОО «Полигност», ООО «Про-синовый контур» и «Цитокин». Определения РНК вирусов и генотипа HCV выполнены методом ПЦР. В работе использованы коммерческие ИФА тест-системы НПО «Аквапаст» и реактивы фирмы Hoffman La Roche (Швейцария) для ПЦР.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Достоверность различий определялась по критерию t Стьюдента. В ряде случаев использовались также критерий Манн-Уитни и угловой критерий ϕ .

Результаты исследования. Под наблюдением находилось 35 детей, больных ХВГС в возрасте от 1 года до 15 лет. У детей преобладали 1b и 3a генотип, которые выявлялись, практически, с одинаковой частотой,

лишь в группе самых маленьких пациентов намечалась тенденция к более частой регистрации HCV с генотипом 1b. Монотерапию Интералем получали дети с 1a, 2a, 3a и смешанным генотипом (1 группа), а комбинированную Интераль+Циклоферон – с 1b генотипом (2 группа). На начало исследования группы состояли из 18 и 17 пациентов. Однако, через 3 месяца от начала терапии, в связи с отсутствием раннего вирусологического ответа, 3 детей из 1 группы были переведены во вторую. Других препаратов в этот период больные не получали. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни. Больные обеих групп не отличались между собой по степени активности патологического процесса в печени (уровню АЛТ, билирубина в сыворотке крови, показателям протейнограммы и протромбина). В 73,6-80,0% случаев у них регистрировалась минимальная активность процесса (показатели АЛТ не превышали 3-х норм), а в остальных случаях – умеренно выраженная (АЛТ от 3 до 5 норм). Одной из задач данного исследования также была оценка влияния моно- и комбинированной терапии на динамику цитокинов – Th1-типа IFN- α и IFN- γ (основных медиаторов противовирусной защиты и регуляторов иммунного ответа), а также главного медиатора Th2-типа IL-4. В таблице 1 представлены показатели до начала лечения и через 6 месяцев терапии. В обеих группах, независимо от эффекта от терапии отмечалось резкое возрастание уровней IFN- α и IFN- γ . При использовании сочетания Интераля с Циклофероном продукция этих цитокинов была выше, особенно в отношении IFN- γ . Исходный уровень IFN- γ у детей с положительным эффектом был существенно выше, чем без эффекта в обеих группах (1,5 \pm 0,2, против 0,5 \pm 0,15 пг/мл и 2,3 \pm 0,2, против 0,2 \pm 0,08 пг/мл). Достижение устойчивой ремиссии обеспечивалось одновременной стимуляцией Th1 и Th2, но при условии оптимального их баланса, необходимого для контроля репликации вирусов. Исследования, проведенные ранее в нашей клинике, показали, что Циклоферон подавляет продукцию провоспалительного цитокина TNF- α , уровень которого у больных ХВГС резко повышен. Это, возможно, отражает гепатопротекторное действие данного препарата. Положительный клинический эффект обоих препаратов сопровождался активацией синтеза IFN- γ и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1, о чем свидетельствовала нормализация K IFN- γ /IL-4.

Таблица 1 Динамика показателей цитокинов IFN- α , IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови у больных ХВГС в ходе исследования

Препараты	IFN- α		IFN- γ		IL-4	
	До лечения	6 мес. терапии	До лечения	6 мес. терапии	До лечения	6 мес. терапии
Интераль	59,4 \pm 3,9	427,8 \pm 6,0*	1,3 \pm 0,8	214,1 \pm 4,3*	38,4 \pm 3,6	90,8 \pm 4,8*
Интераль+ Циклоферон	101,0 \pm 5,0	390,8 \pm 7,2*	0,6 \pm 0,5	179,7 \pm 5,1*	14,6 \pm 1,5	32,0 \pm 3,8*
P 1-2	<0,001	<0,001		<0,05	<0,001	<0,001
Норма	9,9 \pm 7,1		92,0 \pm 24,0		51,0 \pm 7,0	

* - значения статистически достоверно отличаются от показателей до начала терапии.

Выводы. Препараты Интераль и Циклоферон на фоне терапии однонаправлено влияли на цитокиновый статус, не только повышая в крови содержание IFN- α , но и IFN- γ , IL-4; сочетание Интераля с Циклофероном в большей мере способствовало усилению продукции IFN- γ и нормализации баланса Th1/Th2, что обеспечивало установление ремиссии и контроль над репликацией вируса.

Влияние дельтарана на свободнорадикальные процессы в коре больших полушарий крыс при экспериментальном инфаркте миокарда

Кошелева О.Н., Карантыш Г.В.,
Менджеричкий А.М.

*Ростовский Государственный Педагогический
Университет
Ростов-на-Дону, Россия*

Исследование роли свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний сердца – важнейшее направление в современной биологии и медицины. Установлено, что при остром инфаркте миокарда (ОИМ) резко нарушается стационарный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), обусловленный активацией свободнорадикальных процессов в зоне ишемии [3, 4].

Известно, что в результате токсического действия продуктов перекисидации возникают стойкие очаговые повреждения, нарушается упорядоченность расположения липидов в мембранах кардиомиоцитов, возрастает интенсивность генерации свободных радикалов (СР), расширяется зона некроза сердечной мышцы. [5, 7].

Патофизиологическими факторами Окислительного стресса являются гипоксия, воспалительная и стрессорная реакции, которые закономерно наблюдаются при ИМ [8]. В настоящее время антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИМ представляется весьма перспективным направлением терапии острого коронарного синдрома.

В связи с этим разрабатываются препараты пептидной природы, обладающие общесистемными свойствами и антигипоксическими свойствами. Одним из них является дельтаран, синтетический аналог регуляторного пептида дельта-сна, представитель принципиально нового класса фармакологических препаратов – нейротропиков с мощным стресспротекторным действием, показавший свою высокую эффективность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10].

В данной работе проводилось изучение свободнорадикальных процессов в коре больших полушарий при моделировании ИМ и возможностей корригирующего влияния дельтараном.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Инфаркт миокарда (ИМ) моделировали методом O.Tarnavski et al. (2004). Осуществлялось лигирование коронарной артерии путем проведения левосторонней торакотомии в условиях атропиновой предмедикации перед барбитуровым наркозом [12].

Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная группа (ложнооперированные животные) (n=8); 2 – через 1 сутки после моделирования инфаркта миокарда животных декапитировали (n=8); 3 – ложнооперированным животным внутрибрюшинно вводили дельтаран, растворенный в физиологическом растворе, в дозе 12 мкг/100 г массы тела (n=8); 4 – за 1 час до моделирования инфаркта миокарда животным внутрибрюшинно вводили дельтаран в дозе 12 мкг/100 г массы тела (n=8).

Через 1 сутки после лигирования коронарной артерии подопытных животных декапитировали. В коре больших полушарий определяли активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), содержания восстановленного глутатиона (ВГ), изменения уровня вторичных продуктов ПОЛ – малонового