

DIFFERENTIATED USING OF LEVODOPA AND AMITRIPTYLINE IN PATIENTS  
WITH ISCHEMIC STROKE

V.I. Okladnikov, Y.N. Bykov  
(Irkutsk State Medical University)

Differentiated treatment of patients with ischemic strokes is obligatory condition for successful medical rehabilitation. Laterality of brain damage was suggested as a differential sign. The effects of levodopa and amitriptyline using in strokes patients cure was revealed. The results of levodopa were obtained in the left hemisphere ischemic injury, but amitriptyline was effective in case of the right hemisphere damage. It is necessarily to influence on neuromediators systems of brain by drugs.

© СИЗЫХ Т.П., САНЖИЕВА Ж.С.  
УДК 616.36:616.772-002.77

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Т.П. Сизых, Ж.С. Санжиева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор акад. МТА и АН ВШ проф. А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии - зав. проф. Т.П. Сизых)

**Резюме.** У 95 больных ревматоидным артритом проведено комплексное исследование функций печени. Установлено, что кроме выраженных клинических проявлений самого заболевания отмечаются функциональные изменения печени, причем последние наблюдаются чаще и, как правило, зависят от активности процесса, клинической формы, характера прогрессирования. Предполагается, что формирование различных клинических форм и исходов заболевания предопределяется не только иммуногенетическими механизмами, но и состоянием метаболического гомеостаза.

Ревматоидный артрит (РА), наиболее ярким проявлением которого является эрозивно-деструктивный артрит, представляет собой неуклонно прогрессирующее хроническое системное заболевание. Несмотря на многочисленные исследования, до сегодняшнего дня остаются не до конца раскрытыми этиология болезни и механизмы ее развития. Наиболее состоятельная теория патогенеза РА, систематизировавшая факты последних лет, предложена W.J. Koortman, J. Gay (1994). Согласно ей, в инициальной фазе РА определенные, пока еще не идентифицированные стимулы взаимодействуют с организмом лиц, имеющих генетическую предрасположенность, вследствие чего развиваются нарушения иммунологического гомеостаза: изменение соотношения субпопуляций  $CD_{4+}/CD_{8+}$  -Т лимфоцитов на ранних стадиях РА, позже преобладают активированные фибробласты и макрофаги, продуцирующие «провоспалительные» цитокины. На поздних стадиях болезни присоединяются автономные, независимые от иммунокомпетентных клеток патологические процессы, обусловленные взаимодействием синовиальных клеток и компонентов синовиального элюата [2, 8, 9].

Одним из факторов, потенцирующих воспалительный процесс, могут быть продукты воспаления, которые поддерживают этот процесс. Метаболическая инактивация и деградация многих биологически активных веществ (БАВ), в частности простогландинов, лейкотриенов, гистамина,

симпатомиметических аминов, осуществляется в печени [1]. Печень, в силу своего размера и положения, является основным биологическим барьером для эндогенных и экзогенных токсических соединений, поступающих с током крови по портальной системе, осуществляет процессы детоксикации в организме и обеспечивает стабильность его химического гомеостаза. Было высказано предположение, что иммунологическая система защиты организма реципрокно связана с биохимической и обе они являются частью единой саморегулирующейся системы поддержания иммунохимического гомеостаза организма [6]. Нарушение обмена веществ, процессов обезвреживания и элиминации в печени, дестабилизирующие гомеостаз, в итоге могут оказывать существенное влияние на течение болезни.

Исследованию структурно-функциональных изменений печени и желчевыделительных путей при РА посвящено довольно много работ, однако данные литературы представлены преимущественно описаниями характеристик функционального состояния и морфологии гепатобилиарной системы (ГБС) при РА и их диагностике [3, 4, 7]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными особенности поражения ГБС при различных проявлениях клиники заболевания, неясно, существует ли взаимосвязь между формой заболевания и характером поражения ГБС. Это и предопределило цель настоящего исследования.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 95 больных с достоверным РА (международные критерии АРА, 1979), общая клиническая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1.  
Клиническая характеристика больных РА

Общее число больных	95
Пол:	
женщины	78
мужчины	17
Возраст, годы 17-60 лет:	42.8±2.14
менее 30	14
30.1-40	14
40.1-50	38
50.1-60	29
Длительность болезни, годы	7.6±2.51
0-5	45
5.1-10	31
10.1-20	14
20.1 и более	7
Клинико-анатомическая форма:	
Суставная форма	56
С системными проявлениями	39
Клинико-иммунологическая форма:	
Серопозитивный вариант	47
Серонегативный вариант	48
Степень активности заболевания:	
I	24
II	54
III	17
Течение болезни:	
Медленно прогрессирующее	52
Быстро прогрессирующее	43
Рентгенологическая стадия:	
I	19
II	49
III	24
IV	3
Степень функциональной недостаточности:	
0-I	57
II	38
III	-

Как следует из таблицы, большинство больных были лица женского пола с высокой активностью процесса. Всем больным проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами в сочетании с базисной терапией, практически все нуждались во внутрисуставном введении кортикостероидов из-за высокой активности процесса.

В работе применялись следующие методы исследования: традиционное клиничко-лабораторное обследование больных, ревматологическое обследование, биохимическое исследование в рамках четырех синдромов - цитолитического (определение АЛТ, АСТ), холестатического (определение гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, холестерина, бета-липопротеидов), гепатодепрессивного (определение сывороточных альбуминов, холинэстеразы (ХЭ), протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена), мезенхимально-воспалительного (определение показателя тимоловой пробы, гаммаглобулинов, иммуноглобулинов А, М, G).

Детоксикационная функция печени исследовалась с помощью антипиринового теста. Анти-

пирин назначали из расчета 10 мг/кг массы тела утром натощак. Через 3, 6, 9, 12 и 24 часа собирали слюну, в каждой порции определяли концентрацию спектрофотометрически с последующим расчетом периода полувыведения ( $T_{1/2}$ , в час) и клиренса (С1, в мл/кг час).

Для оценки поглотительно-выделительной функции печени использовалась динамическая гамма-сцинтиграфия с  $Tc-99m-NiDA$ . Для количественной интерпретации гепатограмм использовались показатели:  $T_{МАКС}$ , характеризующий поглотительную функцию гепатоцитов;  $T_{1/2}$  - время полувыведения радиоизотопа, характеризующее выделительную функцию гепатоцитов;  $T_{ЖП}$  - время начала поступления препарата в желчный пузырь, отражающее интегральную функцию гепатоцитов;  $T_{КИШ}$ , зависящий от проходимости желчевыводящих путей.

Все исследования, за исключением радиоизотопного, проводились дважды - в фазу обострения и в период неполной ремиссии. В качестве контроля использовались данные, представленные в работе Н.Ю. Ефимовой [5].

## Результаты и обсуждение

Анализ клиничко-анамнестических исследований выявил следующее: больные РА в половине случаев предъявляли жалобы, указывающие на нарушение функции печени (чувство тяжести и боли в правом подреберье, непереносимость жирной пищи, периодически возникающие горечь во рту, тошноту, рвоту, кожный зуд). В 76.8% случаев определялся отягощенный анамнез. Это перенесенные вирусные гепатиты, лекарственные поражения печени, работа с токсическими веществами, наличие хронической патологии желчного пузыря.

Различные объективные клинические проявления со стороны ГБС наблюдались у 74.7% больных РА. Чаще встречались болевые ощущения различного характера и интенсивности в правом подреберье и зоне Шоффара - 70.5%, с меньшей частотой определялись положительные «пузырные» симптомы - 24.2% и у небольшой части больных имелись гепатомегалия - 8.4%, субиктеричность склер - 7.8%, печеночные знаки на коже - 4.2%.

При исследовании маркеров холестатического печеночного синдрома выявлена достоверно высокая активность ГГТ и ЩФ при системном поражении ( $p < 0.05$  и  $p < 0.01$  соответственно), быстро прогрессирующем течении ( $p < 0.05$  и  $p < 0.05$  соответственно), II-III ст. активности воспалительного процесса ( $p < 0.05$  и  $p < 0.05$  соответственно) по сравнению с контролем. Кроме того, ферментативная активность ЩФ была достоверно выше у серопозитивных больных относительно показателя здоровых лиц ( $p < 0.05$ ).

Молекулы ГГТ и ЩФ находятся, в основном, в эпителии стенки желчных протоков, в меньшей степени ферменты в форме отдельных изоферментов присутствуют в плазматической мембране гепатоцитов. Повышение активности ГГТ и ЩФ обусловлено реактивными изменениями в эпителии ЖВП и плазматических мембранх гепатоцитов, происходящих при внутри- и внепеченочной обструкции желчных путей.



Подтверждением выявленного холестаза является повышение содержания бета-липопротеидов у больных РА с достоверным отличием от контрольной группы у серопозитивных, с системностью поражений, II-III ст. активности и при быстро прогрессирующем течении ( $p < 0.05$ ). В остальных группах РА (серонегативные, суставная форма, I ст. активности, медленно прогрессирующее течение) наблюдалась тенденция к повышению этого показателя.

Количественное содержание холестерина у больных РА, напротив, снижалось у 61 из 71 обследованных, у 9 определялся нормальный уровень холестерина, у 8 он был повышен. Гипохолестеринемия была максимально выражена у больных с обоими клинико-серологическими вариантами болезни ( $p < 0.05$ ), системном поражении ( $p < 0.01$ ), быстро прогрессирующем течении ( $p < 0.05$ ). При всех степенях активности РА количество холестерина снижалось ( $p < 0.05$ ).

В то время как гиперхолестеринемия более часто встречается при закупорке желчных протоков и обтурационной желтухе, гипохолестеринемия более характерна для поражения паренхимы печени и свидетельствует о снижении синтетической функции печени, ибо 80% холестерина образуется в ней.

Другим признаком нарушения синтетической функции печени у больных РА было заметное статистически значимое снижение активности ХЭ, протромбинообразовательной функции печени, гипоальбуминемия.

Активность ХЭ снижалась во всех клинических группах РА, при разной активности воспаления ( $p < 0.001$ ), за исключением группы медленно прогрессирующего течения болезни, где определялась тенденция к снижению ХЭ.

ПТИ достоверно изменялся у больных с наличием ревматоидного фактора и без него, системностью проявлений и быстро прогрессирующим течением ( $p < 0.05$ ) и зависел от степени активности (I ст. -  $p > 0.05$ , II ст. -  $p < 0.05$ , III ст. -  $p < 0.01$ ).

Гипоальбуминемия обнаруживалась при различных проявлениях клиники заболевания ( $p < 0.05$ ) и коррелировала со степенью активности полиартрита.

У больных РА биохимическими и иммунологическими методами обнаружены явные признаки мезенхимально-воспалительного синдрома, что, с одной стороны, является характерным признаком воспалительной реакции печени и ее мезенхимальной стромы на ревматоидное воспаление, с другой стороны, это не исключает наличие при РА явлений воспаления в печени.

Так, по нашим данным у больных РА с различными проявлениями клиники заболевания отмечалось достоверное повышение фибриногена сыворотки крови. Наиболь-

шего значения этот показатель достигал при тяжелых формах полиартрита - системном поражении и быстро прогрессирующем течении ( $p < 0.01$ ). Количество фибриногена изменялось в зависимости от степени активности (I ст. -  $p < 0.05$ , II ст. -  $p < 0.02$ , III ст. -  $p < 0.001$ ).

Количество гамма-глобулинов достоверно различалось с контрольным. Наибольшее значение гамма-глобулинов определялось при системном поражении ( $p < 0.001$ ) с достоверным отличием от суставной формы заболевания ( $p < 0.05$ ). Повышенный уровень гамма-глобулинов не был характерен для I ст. активности ( $p > 0.05$ ), в то время как при II и III ст. наблюдалось его достоверное повышение ( $p < 0.05$  и  $p < 0.01$  соответственно).

Уровень иммуноглобулинов А и М во всех исследуемых группах РА находился в пределах нормы. Между уровнем иммуноглобулина G в группах РА с системными проявлениями ( $p < 0.01$ ) и быстро прогрессирующим течением ( $p < 0.05$ ) с соответствующими клиническими группами (суставная форма и медленно прогрессирующее течение,  $p > 0.1$ ) выявлено достоверное отличие ( $p < 0.01$  и  $p < 0.05$  соответственно).

Как отражение диспротеинемии, ведущей к изменению стабильности коллоидных систем крови, у больных РА установлена достоверно положительная тимоловая проба.

В процессе динамического исследования тех же больных в период неполной ремиссии выявлено, что улучшение состояния больных приводило к нормализации основных показателей синтетической функции печени, но еще обнаруживались в фазу неполной ремиссии некоторые признаки холестаза (ЩФ -  $p < 0.05$ ) и мезенхимально-воспалительного синдрома (тимоловая проба -  $p < 0.05$ ).

Изучение поглотительно-выделительной функции печени с помощью гамма-сцинтиграфии выявило ее нарушение у больных РА (табл. 2). Выявлено позднее наступление максимальной активности над печенью ( $p < 0.05$ ), что указывает на снижение поглотительной способности гепатоцитов. Достоверное уменьшение периода полувыведения радиоизотопа ( $p < 0.01$ ), а

Таблица 2.  
Основные показатели динамической гамма-сцинтиграфии у больных РА

Группы обследованных	n	Показатели, М±m			
		T <sub>МАКС</sub>	T <sub>½</sub>	T <sub>ж.п.</sub>	T <sub>ввв.</sub>
Контрольная	12	14.0±1.12	28.0±1.35	20.0±1.55	25.6±1.35
РА серопозитивные	14	20.1±2.32 $p < 0.05$	39.0±3.38 $p < 0.01$	29.6±2.69 $p < 0.01$	34.6±2.24 $p < 0.01$
РА серонегативные	14	19.0±1.48 $p < 0.05$	38.2±2,5 $p < 0.01$	27.6±1.95 $p < 0.01$	33.6±2.17 $p < 0.01$
РА суст. форма	17	19.5±1.25 $p < 0.05$	39.3±3.19 $p < 0.01$	28.8±2.23 $p < 0.01$	32.8±1.83 $p < 0.01$
РА с сист. проявл.	11	24.4±2.53 $p < 0.05$	41.7±3.56 $p < 0.01$	30.7±2.71 $p < 0.01$	35.1±2.36 $p < 0.01$
РА I ст. активности	13	17.7±1.33 $p < 0.05$	34.8±2.63 $p < 0.05$	25.6±1.68 $p < 0.05$	32.7±1.56 $p < 0.01$
РА II ст. активности	15	20.6±1.78 $p < 0, 01$	38.7±3.18 $p < 0.01$	28.6±2.20 $p < 0.01$	34.0±232 $p < 0.01$

Примечание: p - достоверность по отношению к контрольной группе.



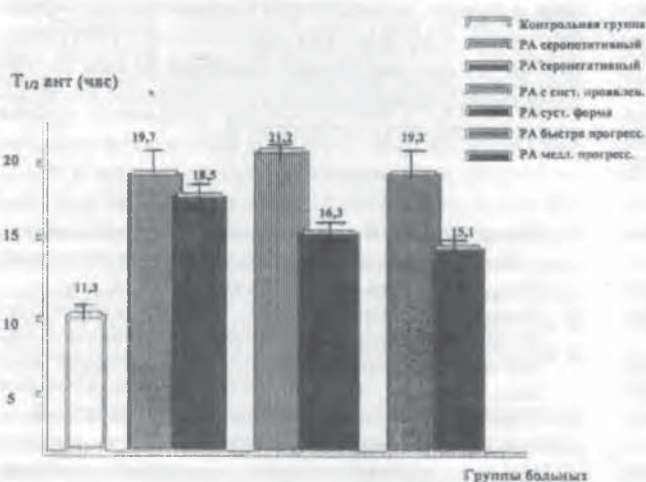


Рис. 1. Показатель T<sub>1/2</sub> в исследуемых группах РА

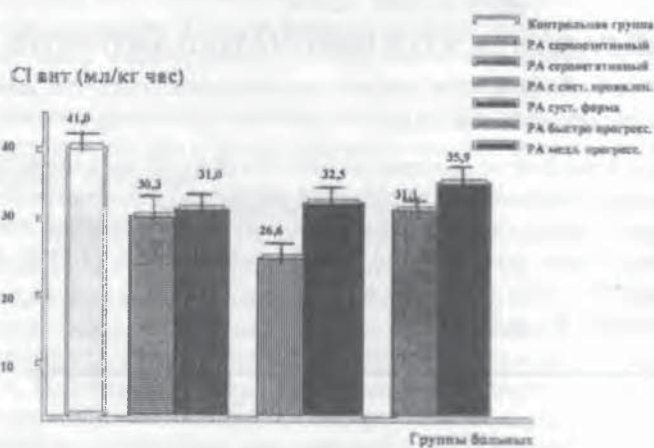


Рис. 2. Клиренс антипирина в исследуемых группах РА

также интегрального показателя функции печени T<sub>ж.п.</sub> (P<0.01) свидетельствует о нарушении выделительной функции печени при РА. С возрастанием степени активности достоверно возрастают основные показатели печени (1 ст. активности - p<0.05; II-III ст. - p<0.01). Увеличение времени T<sub>киш.</sub> (p<0.01) указывает на замедленное поступление желчи в кишечник, очевидно, вследствие нарушения сократительной функции желчного пузыря и желчных ходов по гипомоторному типу.

Для оценки детоксицирующей функции печени использовался антипириновый тест. Нарушения детоксицирующей функции находятся в прямой зависимости от выраженности патологического процесса.

Как видно из рис. 1 и 2, при РА нарушена первая фаза биотрансформации, что проявляется увеличением T<sub>1/2</sub> и снижением Cl антипирина, степень изменения параметров антипиринового теста зависит от клинических проявлений заболевания.

Исследование параметров антипиринового теста в активную фазу заболевания выявило, что при минимальной ак-

тивности РА T<sub>1/2</sub> увеличивался на 125.6%, при умеренной и высокой - на 159.2% и 206.2% соответственно. В то же время существовала обратная зависимость между Cl и активностью патологического процесса (рис. 3).

В неактивную фазу по достижении клинико-лабораторной ремиссии T<sub>1/2</sub> нормализовался при РА I ст. (p>0.1), при II и III ст. снижался, но все еще оставался повышенным в сравнении с контролем (p<0.05). Клиренс антипирина также возвращался в пределы нормы при РА I ст. (p>0.1), при II и III ст. повышался, но не достигал пределов отклонений среднеарифметического здоровых лиц (p<0.05).

Таким образом, у большинства больных в неактивную фазу РА выявлен замедленный метаболизм антипирина. При анализе в 82% случаев у этих больных отмечалось торпидное рецидивирующее течение.

Не было обнаружено какой-либо закономерной взаимосвязи между состоянием печеночных монооксигеназ и рентгенологической стадией, длительностью заболевания и степенью функциональной недостаточности суставов.

Подводя итог исследованиям, можно сделать вывод, что у больных РА кроме выраженных клинических проявлений самого заболевания отмечаются функциональные изменения печени, причем последние наблюдаются значительно чаще и, как правило, зависят от активности процесса, клинической формы заболевания, характера прогрессирования.

При суставно-висцеральной форме заболевания отмечены более глубокие признаки холестаза, гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного синдромов, нарушения поглотительно-выделительной и детоксицирующей функций печени, нежели при суставной форме РА. Быстро прогрессирующее течение полиартрита характеризовалось аналогичными изменениями основных функций печени, более

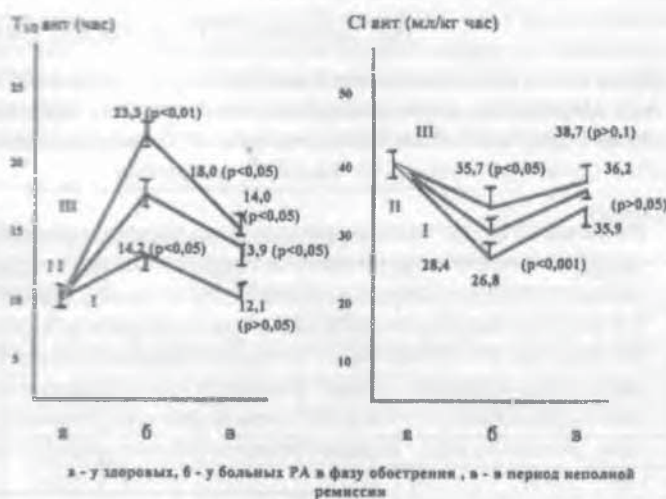


Рис. 3. Параметры антипиринового теста у больных РА с различной степенью активности процесса

выраженными в сравнении с медленно прогрессирующим характером течения. С нарастанием активности процесса возрастала интенсивность нарушений со стороны ГБС.

Выявленные нами нарушения создают дополнительные условия для замедленной элимина-

ции, а значит повышенной концентрации ксенобиотиков, БАВ и других эндогенных субстратов, что, по-видимому, будет являться одним из механизмов формирования хронического воспаления и торпидного течения РА.

#### Литература

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. - М.: Наука, 1975. - С. 72-73.
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит/ Ревматические болезни под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. - М.: Медицина, 1997. - С. 257-261.
3. Бульда В.И. Клинико-функциональные особенности и диагностика поражений билиарной системы у больных ревматоидным артритом: Дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1991. - С. 76-77.
4. Гасанов А.М., Курчакова Т.В., Шахбазян И.Е. Изменение гепатобилиарной системы при ювенильном ревматоидном артрите// Ревматология. - 1991. - № 2. - С. 16-19.
5. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1994. - С. 31.
6. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В. Иммунотропные агенты как модуляторы цитохром Р450-зависимого метаболизма лекарств (обзор)// Химико-фарм. журнал. - 1988. - № 1. - С. 5-20.
7. Серенко О.К., Добрунов К.М. К вопросу о состоянии гепатобилиарной системы у больных ревматоидным артритом// Актуальные вопросы гастроэнтерологии/ Сб. науч. трудов. - Томск, 1993. - С. 165.
8. Koopman W.J., Gay S.// Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 1993. - Vol. 19. - P. 107-122.
9. Pincus T., Callahan L.E.// Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 1993. - Vol. 19. - P. 123-151.

### THE LIVER FUNCTIONAL CONDITION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.P. Sizych, G.S. Sangieva

(Irkutsk State Medical University)

The paper is concerned with studies functions of the liver of rheumatoid arthritis (RA). 95 patients with RA were subjected to a careful clinical examination. Purposive application of additional informative research methods (biochemical, immunological, radiological examinations and antipyrin test) enabled one to recognise such changes as cholestasis, decrease of the synthetic and detoxicating function of liver. It was show that those changes depended on the activity, form and progress of RA.

The role of liver in clinical and pathological course RA is discussed.

© ДАВЫДОВА А.В., СИЗЫХ Т.П., ЕЖИКЕЕВА С.Д., ШЕХИНА Н.И. - 1998  
УДК 616-056.3-001.36-036.2-07

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНАФИЛАКТОИДНОГО ШОКА

А.В.Давыдова, Т.П. Сизых, С.Д. Ежикеева, Н.И. Шехина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор acad. МАН и АН ВШ проф. А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. проф. Т.П. Сизых, биохимическая лаборатория Иркутской областной клинической больницы, главный врач - к.м.н. Ю.Л. Птиченко)

**Резюме.** Представлены результаты эпидемиологического исследования по выяснению распространенности анафилактоидного шока в структуре аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний в нескольких районах Иркутской области. Выявлено, что у всех больных анафилактоидным шоком имелась сопутствующая гепато-билиарная и/или желудочно-кишечная патология, снижение активности печеночной монооксигеназной системы, что, вероятно, имеет значение в его патогенезе. Предложены принципы дифференциальной диагностики и лечения анафилактоидного шока. Сокращения: АД - артериальное давление, АШ - анафилактический шок, АФШ - анафилактоидный шок.