КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МЕТАПРОТА, НОВОГО ПРОТИВОАСТЕНИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА С ПСИХОАКТИВИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

УДК 615.03

© П. Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

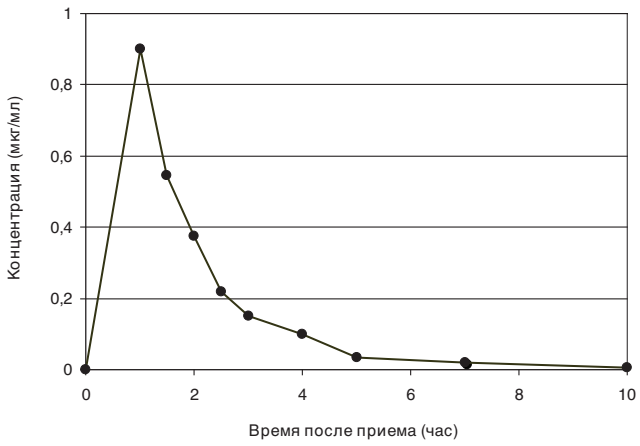
Ключевые слова:

метапрот; гепатит А; хронические заболевания легких; ишемическая болезнь сердца; инсульт; гипоксия; энцефалопатия

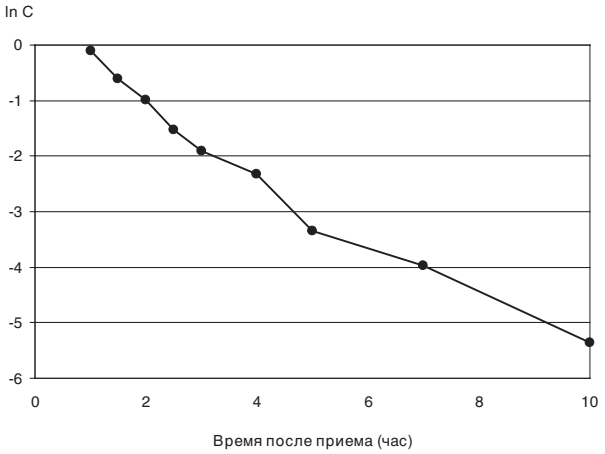
В настоящее исследование включены клинические данные по влиянию метапрота, нового оригинального отечественного препарата, на течение вирусного гепатита А, хронических неспецифических заболеваний органов дыхания, по применению метапрота в комплексном лечении лучевой болезни, для лечения больных с нервно-мышечными заболеваниями, ишемической болезнью сердца, для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений при аортокоронарном шунтировании, профилактики тугоухости, в качестве средства метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения, для коррекции послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии и гипоксии плода у рожениц. Приведены данные по фармакокинетике метапрота. Сделан вывод о высокой эффективности метапрота при рассматриваемых видах патологии. Библ. 65 назв.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий темп жизни, присущий современному человеку, неизменно приводит к снижению, а нередко и к истощению физических и психических сил человека. Для нашего современника, особенно проживающего в большом городе, стал типичным синдром хронической усталости, характеризующийся системным снижением защитных механизмов адаптации, иммунитета, работоспособности. Основной причиной развития состояния хронического утомления является длительное выполнение истощающих нагрузок (физических и психических) средней и высокой интенсивности. Подобные состояния относят к нервно-психической астении разной степени выраженности, которая требует лечения с применением антиастенических средств (Островская Р. У, 1982; Ковалев Г. В., 1990; Wass C. T., Lanier W. L., 1996; Нурмхаметов Р., 1999; Лесиовская Е. Е., Пастушенков Л. В., 2003; Шабанов П. Д., 2008). Кроме того, после прекращения напряженной и длительной деятельности развивается период снижения работоспособности, или период восстановления. Период восстановления после острого утомления может продолжаться от десятков минут до нескольких часов, после хронического утомления — от нескольких дней до нескольких недель (Цыган В. Н. и др., 2007, 2008). Для фармакологической коррекции острого и хронического утомления применяют разнообразные средства: транквилизаторы, ноотропы и ноотропоподобные препараты (нейропротекторы), психостимуляторы, средства метаболической коррекции, пептидные препараты, витамины, биогенные стимуляторы, анаболические средства (Шабанов П. Д., 2008). Появилось новое направление восстановительной и реабилитационной медицины — фармакология актопротекторов, то есть средств, повышающих работоспособность человека (Смирнов А. В., 1993; Смирнов А. В., Криворучко Б. И., 1997). Среди последних достаточно уникальное место занял 2-этилтиобензимидазол, который с 1984 г. выпускался отечественной фармацевтической промышленностью под названием «бемитил» (НПО «Дарница», Киев) и «бемактор» (ICN Октябрь, Санкт-Петербург). Однако распад СССР, снижение производства отечественных лекарственных препаратов, снятие с производства многих из них привело к тому, что 2-этилтиобензимидазол перестали выпускать, и рынок лекарственных средств и медицинских услуг лишился высокорейтингового отечественного препарата-актопротектора, используемого в основном в восстановительной, спортивной и военной медицине (Регистр …, 2006). С 2009 г. ЗАО «Антивирал» (Санкт-Петербург) начало выпуск 2-этилтиобензимидазола под коммерческим названием «метапрот» (аббревиатура от слов МЕТАболи-



■ ***Рисунок 1.*** *Средние фармакокинетические профили 2-этилтиобензимидазола гидробромида у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь метапрота (250 мг)*



■ ***Рисунок 2.*** *Ln-преобразованные средние фармакокинетические профили 2-этилтиобензимидазола гидробромида у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь препарата метапрот (250 мг)*

ческий ПРОТектор). Однако отсутствие препарата на рынке лекарств в течение 10 лет привело к тому, что новое поколение врачей не знакомо или мало знакомо с данным препаратом.

Итак, метапрот относится к группе антиастенических средств с выраженными психоактивирующими свойствами. Он обладает ноотропной, антигипоксической, антиоксидантной, иммуномодулирующей активностью, способностью усиливать регенерацию и репарацию (Смирнов А. В., Криворучко Б. И., 1997; Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002; Шабанов П. Д., 2002; Лукк М. В. и др., 2008; Евсеева М. А. и др., 2008; Новиков В. Е. и др., 2008; Зарубина И. В. и др., 2009; Шабанов П. Д. и др., 2009).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТАПРОТА

Механизм действия препарата заключается в активации синтеза РНК, а затем белков, в том числе ферментных и имеющих отношение к иммунной системе. Происходит активация синтеза ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата (фактора, ограничивающего работоспособность) и ресинтез углеводов — источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению физической работоспособности. Усиление синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Сохранение высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности. Метапрот усиливает синтез антиоксидантных ферментов и обладает выраженной антиоксидантной активностью. Повышает устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов — физической нагрузке, стрессу, гипоксии, гипертермии. Особенностью препарата является то, что он повышает работоспособность при физической нагрузке и обладает выраженным антиастеническим действием, ускоряя процессы восстановления после экстремальных воздействий (Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2003; Миронова О. П. и др., 2003; Зарубина И. В. и др., 2006; Шабанов П. Д. и др., 2005, 2006, 2009).

После приема внутрь метапрот хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, активно метаболизируется в печени. После однократного приема обнаруживается в крови через 30 мин, максимальный эффект достигается через 1–2 ч, продолжительность действия 4–6 ч. Фармакокинетика метапрота (капсула 250 мг), исследованная на добровольцах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией, представлена на рисунках 1 и 2. Препарат детектировался в плазме крови здоровых добровольцев в концентрациях выше 4 нг/мл не дольше 10 ч. Как следует из литературных данных (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004), у части добровольцев наблюдался второй, менее выраженный, пик концентраций.

На фоне курсового приема эффект обычно нарастает в первые 3–5 дней, затем устойчиво поддерживается на достигнутом уровне. При длительном курсовом непрерывном приеме, особенно в больших дозах, может отмечаться тенденция к кумуляции препарата с повышением его концентрации в крови к 10–12 дню применения.

Показаниями к применению метапрота являются повышение и восстановление работоспособности, в том числе в экстремальных условиях (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание) (Зарубина И. В., 2002; Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2002). Метапрот применяется в качестве средства повышения адаптации к воздействию различных экстремальных факторов (Гречко А. Т., 1994; Шабанов П. Д., 2002; Ганапольский В. П. и др., 2007). Незаменим для коррекции астенических расстройств различной природы (при неврастении, соматических заболеваниях, после перенесенных тяжелых инфекций и интоксикаций, пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах) (Востриков В. В. и др., 2006; Шабанов П. Д. и др., 2006; Болехан А. В. и др., 2007).

Востребован в составе комплексной терапии, в частности, при перенесенной черепно-мозговой травме, менингите, энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах (Зарубина И. В. и др., 2005, 2006; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2006; Шабанов П. Д. и др., 2005, 2007; Хабаров И. Ю. и др., 2007).

Безусловно, каждый препарат имеет свои недостатки. К противопоказаниям относятся возможная гиперчувствительность к приему препарата, гипогликемия (снижение уровня сахара в крови), период лактации (вскармливания), артериальная гипертензия, глаукома (повышение глазного давления).

Препарат назначают внутрь, после еды, по 0,25 г 2 раза в день. При необходимости суточную дозу повышают до 0,75 г (0,5 г утром и 0,25 г — после обеда), а лицам с массой тела свыше 80 кг — до 1 г (по 0,5 г 2 раза в день). Курс лечения — 5–6 дней, затем 2-дневный перерыв во избежание кумуляции препарата, и курс повторяют. Количество курсов зависит от эффекта и в среднем составляет 2–3 (реже 4–6) курсов (Шабанов П. Д. и др., 2009).

Для повышения работоспособности в экстремальных условиях препарат принимают за 40–60 мин до предстоящей деятельности в дозе 0,5–0,75 г. При продолжении работы повторный прием производят через 6–8 ч в дозе 0,25 г. Максимальная суточная доза — 1,5 г, а в последующие сутки 1 г.

Для поддержания высокого уровня работоспособности в течение длительного времени (несколько недель) и для активации адаптационных процессов препарат назначают по схеме: 5-дневные курсы приема с 2-дневными перерывами в дозе 0,25 г 2 раза в сутки.

Учитывая, что инструктивные показания к применению метапрота ограничены, мы сочли необходимым привести более расширенные данные по клиническому использованию метапрота в разных областях медицины. Данные исследования были выполнены в разное время в основном в клиниках Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. Они, несомненно, имеют важное значение при назначении препарата по иным, не предусмотренным инструкцией, показаниям.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАПРОТА У РАЗНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

В настоящее исследование включены оригинальные данные по влиянию метапрота на течение вирусного гепатита А, хронических неспецифических заболеваний органов дыхания, по применению метапрота в комплексном лечении лучевой болезни, для лечения больных с нервно-мышечными заболеваниями, ишемической болезнью сердца, для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений при аортокоронарном шунтировании, профилактики тугоухости, в качестве средства метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения, для коррекции послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

Среди вирусных гепатитов (A, B, C, D, E) важное практическое значение для здравоохранения имеет вирусный гепатит А (ВГА). Высокий уровень заболеваемости, большой удельный вес больных работоспособного возраста и значительные потери, связанные с временной утратой работоспособности, придают проблеме ВГА особую социальную и экономическую значимость (Винакмен Ю. А. и др., 2000).

В последнее время обосновано положение о доброкачественном самолимитирующемся течении заболевания, как правило, заканчивающемся выздоровлением. Показано, что хронизация процесса в печени мало характерна для ВГА, а если и наблюдается, то крайне редко. Ранняя выписка реконвалесцентов из стационара (при сохраняющихся остаточных явлениях цитолитического синдрома) или лечение больных на дому не сказываются отрицательно на течении и исходах болезни.

Проведенные нами специальные исследования показали, что даже при значительном улучшении

самочувствия или полном отсутствии субъективных проявлений болезни в период реконвалесценции примерно у половины переболевших сохраняются существенные изменения ряда психологических функций и вегетативно-сосудистой регуляции. Этот факт имеет важное экспертное значение. Такие изменения у лиц, деятельность которых связана с высокой загруженностью анализаторных систем, требует достаточного уровня сенсомоторного реагирования и сопровождается повышенным нервно-эмоциональным напряжением, могут негативно отразиться на качестве операторского профиля, особенно в условиях воздействия неблагоприятных профессиональных и климатогеографических факторов (Ганапольский В. П. и др., 2007; Шабанов П. Д. и др., 2007, 2008). Нельзя исключить, что на фоне сохраняющихся нарушений обменно-энергетических процессов в напряженных, а тем более экстремальных условиях могут появиться и другие расстройства. Иными словами, уровень работоспособности, определяемый перед выпиской в щадящих условиях стационара, может существенно отличаться от показателей фактической трудоспособности переболевших в реальных условиях. Поэтому актуальной задачей является ранее и, возможно, более полное купирование обменно-энергетических и других нарушений (Лукьянова Л. Д., 2004).

Исходя из патогенетических механизмов нарушения функционального состояния и работоспособности, можно считать, что важным направлением восстановительной терапии реконвалесцентов ВГА является поиск средств, нормализующих обменно-энергетические процессы в организме реконвалесцентов, в частности, активирующих синтез энергосодержащих веществ в клетках и стимулирующих ферментные системы (Лукьянова Л. Д. и др., 1994; Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., 2003). В этой связи заслуживают внимания как хорошо известные энергоотдающие соединения (глутаминовая кислота, панангин и др.), так и особенно появившиеся недавно новые фармакологические средства метаболического типа действия, в частности, метапрот и аналоги, активизирующие протеинсинтез и глюконеогенез в клетках печени и других внутренних органов.

С целью изучения влияния метапрота на течение восстановительных процессов у реконвалесцентов ВГА, а также сравнения эффекта его применения с результатами использования обычного комплекса терапевтических мероприятий обследовано 148 чел. Реконвалесценты были разделены на две группы: первую (65 чел.), в которой лечебно-восстановительные мероприятия осуществлялись по обычной программе (диетпитание, ЛФК, поливитамины), и вторую (83 чел.), в которой дополнительно назначался метапрот. Препарат применялся внутрь по 0,25 г два раза в день (утром и вечером, после еды) в течение 2 недель после наступления пигментного криза и до нормализации активности аланинтрансаминазы (АлАТ). Курсовая доза составляла от 7–8 до 13–14 г.

Для суждения об эффективности терапии использовали клинические, биохимические, а также специальные функциональные исследования, позволяющие оценить состояние физической и умственной работоспособности (исследования проводились в динамике — с интервалом в 1 неделю). Первая и вторая группы были сопоставимы по клиническому течению и степени тяжести болезни. При назначении метапрота руководствовались принципом рандомизации: каждый четный больной получал, каждый нечетный — не получал препарат.

Результаты клинико-биохимической оценки эффективности применения метапрота представлены в таблице 1. Видно, что у реконвалесцентов, дополнительно получавших препарат, достоверно быстрее ($p < 0,05$) происходила нормализация одного из основных показателей выздоровления — активности АлАТ. По другим клиническим и биохимическим показателям существенных различий не обнаруживали. Положительное действие метапрота было более выражено у больных легкими формами вирусного гепатита. Так, сроки цитолитического синдрома при легком гепатите в 1-й и 2-й группах оказались соответственно 29,0 ± 1,8 и 20,9 ± 2,2 сут ($p < 0,01$). В то же время назначение препарата не предотвращало развития такого остаточного явления, как затянувшаяся реконвалесценция. В каждой группе оказалось примерно равное число больных, у которых купирование цитолитического синдрома завершалось лишь на третьем месяце болезни: в первой группе — 3 чел. (4,6%), во второй — 4 чел. (4,8%), $p > 0,05$). У 2 реконвалесцентов первой и у 2 второй группы (8,1% и 2,4%, $p > 0,05$) наблюдали биохимические признаки рецидива (повышение активности АлАТ без клинических проявлений). Одинаковой в первой и второй группах оказалась также частота постгепатитной гепатомегалии (3,1 и 2,4%, $p > 0,05$), функциональной гипербилирубинемии (4,6 и 3,6%, $p > 0,05$) и дискинезии желчевыводящих путей (6,1 и 6,0, $p > 0,05$). Напротив, наблюдали тенденцию к снижению частоты астеновегетативного синдрома во второй группе (1 группа — 12,3%; 2 группа — 8,4%), что позволяло предполагать более высокий уровень работоспособности у реконвалесцентов, получавших метапрот.

Основные результаты специальных клинико-физиологических исследований по определению физической работоспособности реконвалесцентов представлены в таблицах 2 и 3. Как видно, работо-

■ ***Таблица 1.*** *Клинико-биохимическая оценка эффективности применения метапрота при вирусном гепатите А легкой и среднетяжелой форм болезни (M ± m)*

Показатель	I группа (без метапрота)	II группа (с метапротом)
Длительность повышения активности АлАТ, сут	32,1 ± 2,1	25,4 ± 1,9*
Длительность гипербилирубинемии, сут	30,8 ± 1,8	33,8 ± 2,4
Длительность увеличения печени, сут	21,6 ± 1,2	22,3 ± 1,3
Койко-день	39,2 ± 2,3	37,0 ± 2,3
Примечание. * — p < 0,05		

■ ***Таблица 2.*** *Клинико-физиологическая оценка применения стандартного лечения (без метапрота) при вирусном гепатите А (M ± m)*

Показатель	1-я группа без метапрота			
	1-е тестирование	2-е тестирование	3-е тестирование	4-е тестирование
PWC, Вт	189 ± 10,2*	174 ± 9,2*	187 ± 10,0*	191 ± 12,5*
ПСР, число пульсов	266 ± 14,3*	281 ± 16,1*	259 ± 14,2	256 ± 15,2*
ПСВ, число пульсов	62 ± 6,3*	81 ± 7,3*	76 ± 8,4*	71 ± 7,3*
ПСтР, число пульсов	1013 ± 20,2*	1058 ± 24,1*	1029 ± 22,3*	1052 ± 25,4*
Примечание. * — p < 0,05; ПСР — пульсовая сумма работы; ПСтР — пульсовая стоимость работы; ПСВ — пульсовая сумма восстановления				

■ ***Таблица 3.*** *Клинико-физиологическая оценка эффективности применения метапрота при вирусном гепатите А (M ± m)*

Показатель	2-я группа с препаратом				Контрольная группа (n = 25)
	1-е тестирование	2-е тестирование	3-е тестирование	4-е тестирование	
PWC, Вт	193 ± 12,5*	191 ± 12,4*	198 ± 12,2	211 ± 17,3	230 ± 7,1
ПСР, число пульсов	281 ± 16,3*	273 ± 16,5	244 ± 14,3	243 ± 17,5	221 ± 11,3
ПСВ, число пульсов	80 ± 8,0*	66 ± 6,5*	68 ± 6,2*	69 ± 9,1*	19 ± 6,0
ПСтР, число пульсов	1016 ± 25,6*	1046 ± 23,7*	1036 ± 22,7*	1007 ± 25,7*	821 ± 18,3
Примечание. * — p < 0,05; ПСР — пульсовая сумма работы; ПСтР — пульсовая стоимость работы; ПСВ — пульсовая сумма восстановления					

способность реконвалесцентов, оцененная по тесту PWC170 (Ганапольский В. П. и др., 2007) в 1-й группе за все время наблюдения оставалась примерно на одном уровне (189–191 Вт) и была достоверно ниже, чем в контрольной группе здоровых лиц (230 Вт, p < 0,01). У реконвалесцентов, дополнительно получавших метапрот, отмечено отчетливое повышение показателей PWC170 (191–211 Вт), которые к моменту выписки (4-е исследование) существенно не отличались от контрольных значений (211–130 ВТ, p > 0,05). Особенно активная положительная динамика прослеживалась у реконвалесцентов после легких форм болезни (193–206–109–140 Вт). В то же время без препарата показатели физической работоспособности у реконвалесцентов, перенесших легкую форму гепатита, оставались на низком уровне (198–171–193–195 Вт). Различия статистически значимы по критерию знаков (p = 0,05).

Другие расчетные показатели физической работоспособности изменялись следующим образом. Пульсовая сумма работы (ПСР) в 1-й группе во всех исследованиях значительно превышала контрольные значения. Во 2-й группе ПСР существенно уменьшалась и уже при 3-м и 4-м исследовании достоверно не отличалась от ПСР у здоровых лиц (244–243; 221; t = 1,25–1,08, p > 0,05). Следовательно, применение препарата приводило к более быстрому уменьшению ПСР, что свидетельствовало об улучшении регуляции сердечно-сосудистой системы. Пульсовая сумма восстановления (ПСВ) и пульсовая стоимость работы (ПСтР) в обеих группах были на значительно более высоком уровне, чем у здоровых лиц. Это указывало на ухудшение процесса восстановления ЧСС после нагрузки, возможно, связанного с длительной вынужденной гиподинамией реконвалесцентов. Тем не менее, следует от-

■ ***Таблица 4.*** *Влияние метапрота на сенсомоторные функции реконвалесцентов вирусным гепатитом А (M ± m)*

Показатель	Группа больных	Исследования				Контрольная группа (n = 25)
		1	2	3	4	
Скорость реакции на свет, мс	I	263 ± 3*	222 ± 4*	211 ± 3	208 ± 3	210 ± 1
	II	250 ± 4*	230 ± 4*	215 ± 3	212 ± 3	
Реакция на движущийся объект, количество точных реакций	I	3,4 ± 0,4*	4,8 ± 0,5*	5,9 ± 0,5	6,0 ± 0,5	5,7 ± 0,4
	II	3,2 ± 0,5*	5,2 ± 0,5*	5,8 ± 0,4	6,1 ± 0,5	
Теппинг-тест, количество движений	I	229 ± 4*	242 ± 4*	244 ± 7*	252 ± 4	253 ± 4
	II	228 ± 5*	251 ± 5	256 ± 5	263 ± 5	
Примечание: * — p < 0,05 по сравнению с I группой						

■ ***Таблица 5.*** *Влияние метапрота на показатели некоторых личностных характеристик реконвалесцентов вирусным гепатитом А (M ± m)*

Показатель	Группа больных	Исследования			
		1	2	3	4
САН, самочувствие, баллы	I	4,4 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,6 ± 0,1	5,6 ± 0,1
	II	4,1 ± 0,1	5,6 ± 0,2	5,7 ± 0,1	6,1 ± 0,2*
САН, активность, баллы	I	4,1 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,0 ± 0,2
	II	3,8 ± 0,1	5,1 ± 0,2	4,8 ± 0,2	5,1 ± 0,2
САН, настроение, баллы	I	4,6 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,4 ± 0,2
	II	4,5 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,6 ± 0,2	6,1 ± 0,2*
Реактивная тревожность, баллы	I	43,9 ± 0,9	37,5 ± 1,3	35,9 ± 1,2	35,5 ± 1,2
	II	43,0 ± 1,1	34,0 ± 1,2	33,0 ± 1,3	31,8 ± 1,3
Личностная тревожность, баллы	I	38,8 ± 1,4	36,1 ± 0,9	36,1 ± 0,9	35,9 ± 1,2
	II	36,0 ± 1,4	32,0 ± 1,2*	30,0 ± 1,0	30,0 ± 1,1*
Примечание: * — p < 0,05 по сравнению с I группой					

метить, что к 4-му исследованию обнаружилась тенденция к уменьшению значения ПСтР во 2-й группе по сравнению с 1-й (соответственно: 1007 и 1052; t = 1,8). Таким образом, выявлено несомненное положительное влияние дополнительного применения метапрота на восстановление таких основных физиологических показателей физической работоспособности, как PWC170 и ПСР. По этим показателям восстановление работоспособности к моменту выписки из стационара наблюдалось у реконвалесцентов в 71,1%. Отмечена также тенденция к более быстрому восстановлению ПСР.

Отчетливого влияния препарата на основные показатели операторской работоспособности — функции внимания, памяти, лабильность зрительного анализатора, выносливость к статическому мышечному усилению, — не наблюдалось. В то же время отмечалось некоторое ухудшение сенсомоторных функций (табл. 4). Как видно из таблицы, у реконвалесцентов, получавших метапрот (2-я группа), достоверно улучшались показатели теппинг-теста, что свидетельствовало о восстановлении устойчивости и темпа моторного действия. Препарат оказывал также позитивное влияние на динамику личностных реакций реконвалесцентов (табл. 5). Быстрее восстанавливались самочувствие, настроение, снижались реактивная и личностная тревожность, уменьшалась ипохондрическая фиксация и склонность к депрессивным реакциям. Все это объективно подтверждало эффективность метапрота в купировании астеновегетативного синдрома. Действие препарата, по-видимому, прямо или косвенно реализовалось также на уровне центральной регуляции функций, включая высшие.

В целом проведенные исследования показали, что дополнительное применение метапрота в комплексной восстановительной терапии при ВГА ускоряло как клиническое выздоровление (по показателям функции печени — сокращению сроков цитолитического синдрома), так и восстановление физической работоспособности рековалесцентов (по PWC170) и другим показателям, полученным при велоэргометрии. Отмечено также позитивное влияние препарата на восстановление сенсомо-

торной активности и динамику личностных реакций реконвалесцентов. Каких-либо побочных эффектов при применении метапрота отмечено не было. Учитывая, что применение метапрота позволяет сократить сроки выздоровления (по PWC170 и ПСР примерно на 10–14 дней), можно полагать, что использование препарата является целесообразным в целях скорейшей реабилитации при ВГА. Особенно выраженный положительный эффект наблюдается у больных легкими формами болезни, которые как раз и составляют подавляющее большинство (около 80 %) всех больных. В этой связи дополнительное применение метапрота в целях восстановительной терапии может принести существенный экономический эффект, так как приводит к более быстрому восстановлению здоровья и работоспособности большинства переболевших.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

От регенераторных процессов в бронхиальном эпителии зависит эффективность одного из основных механизмов защиты органов дыхания человека — мукоцилиарного очищения — компенсаторно-приспособительной реакции легких на изменение условий окружающей среды и/или воздействие экзогенных и эндогенных повреждающих факторов. Однако изучению этих процессов и особенно возможностей влияния на них не уделяется должного внимания, несмотря на ухудшение экологической обстановки, рост частоты хронических и острых заболеваний легких, характеризующихся высокой летальностью (Болехан А. В. и др., 2007).

Целью данного раздела исследования явилась оценка влияния метапрота на процессы регенерации бронхиального эпителия и очистительную функцию мукоцилиарного аппарата (МЦА) у человека.

Влияние метапрота на регенрацию бронхиального эпителия и очистительную функцию МЦА изучали у больных хроническим бронхитом (ХБ) и бронхоэктатической болезнью (БЭБ), которые проходили курс лечения с помощью обычной противовоспалительной терапии. Метапрот получали 13 больных ХБ и 7 больных БЭБ — по 0,75–1,0 г в 1 сутки. Контрольную группу больных составляли 10 больных ХБ и 6 больных БЭБ.

Интенсивность регенерации бронхиального эпителия оценивали путем определения включения ^{3}H-уридина в РНК, синтезируемую в эпителиальных клетках. С этой целью биопататы слизистой оболочки бронхов размером 1 мм^3, полученные во время бронхоскопии, инкубировали в среде № 199, содержащей 5 Мбк/мл ^{3}H-уридина. Затем материал фиксировали и получали парафиновые срезы. После депарафинирования срезы экспонировали с фотоэмульсией в течение 10 суток. На препаратах определяли долю меченых клеток (индекс мечения). Меченой считали клетку, содержащую не менее 4 гранул серебра.

Очистительную функцию МЦА оценивали радиоаэрозольным методом. В этом случае больным производили ингаляцию радиофармпрепарата (4 мл^3 взвеси микросфер альбумина в воде, меченых ^{99}Tc суммарной активностью 200–250 Мбк) и затем непрерывно в течение 1 ч регистрировали отложения радиоактивности в дыхательных путях с помощью гамма-камеры MB 9100, сопряженной с компьютером. С помощью дисково-операционной памяти компьютера вели непрерывную, в течение 1 ч, регистрацию информации об активности гамма-излучения над грудной клеткой в режиме записи 1 кадр в течение 2 минут. Определяли долю радиоаэрозоля, выведенного из бронхов через 1 ч после ингаляции, и число больных, у которых доля выведенного радиоаэрозоля находилась в пределах 0–10, 11–20, 21–30 и свыше 30 %. Очистительную функцию оценивали у больных до их лечения и через 7–10 суток после окончания курса лечения.

Было обнаружено, что у больных, получавших метапрот, интенсивность включения ^{3}H-уридина в клетках бронхиального эпителия существенно выше, чем у больных, не получавших этот препарат. Так, при лечении обычным способом индекс мечения клеток больных ХБ равен 33,6 ± 5,2 %, а больных БЭБ — 39,3 ± 4,1 %. У больных, получавших метапрот, индекс метки был равен соответственно 53,7 ± 7,1 % и 49,2 ± 3,9 %.

При исследовании очистительной функции МЦА оказалось, что при использовании для лечения метапрота у 10 из 13 больных ХБ она нормализовалась (более 30 % радиоаэрозоля, выведенного за 1 ч), резкого (0–10 % выведенного радиоаэрозоля) или значительного (11–20 %) ее снижения не наблюдалось, тогда как после обычной терапии нормальная интенсивность очистительной функции МЦА наблюдалась у меньшей доли больных, а значительное ее снижение почти у половины у больных (табл. 6). Значительная положительная динамика интенсивности очистительной функции МЦА отмечена и при использовании метапрота для лечения больных БЭБ. После лечения, включающего в себя метапрот, выраженные нарушения функционирования МЦА (0–10 и 11–20 % радиоаэрозоля, выведенного за 1 ч) отмечались лишь у 2 из 13 таких больных, тогда как в контрольной группе они отмечались значительно чаще — у половины больных.

Активации синтетических процессов и стимуляции очистительной функции мукоцилиарного кли-

■ ***Таблица 6.*** *Показания очистительной функции МЦА у больных воспалительными заболеваниями легких при лечении метапротом и обычным способом*

Заболевание	Способ лечения	Число больных	Время регистрации	Число больных, у которых выведено разное количество радиоаэрозоля			
				0–10%	11–20%	21–30%	Более 30%
Хронический бронхит	Обычный	10	До лечения	1	8	1	0
	Обычный	10	После лечения	0	4	2	4
	С метапротом	13	До лечения	3	9	1	0
	С метапротом	13	После лечения	0	0	3	10
Бронхоэктатическая болезнь	Обычный	6	До лечения	3	3	0	0
	Обычный	6	После лечения	0	0	2	4
	С метапротом	7	До лечения	4	3	0	0
	С метапротом	7	После лечения	0	2	5	0

ренса у больных ХБ при использовании метапрота, по данным радиоавтографии и радиоаэрозольного метода, соответствовали и положительные морфологические изменения эпителия бронхов, отмеченные при микроскопии, которые были более существенными, чем в контрольной группе больных. Наблюдалось значительное уменьшение числа и протяженности участков частично или полностью лишенных реснитчатых клеток, при этом недифференцированный эпителий замещался реснитчатым. В гранулах бокаловидных клеток часто можно было видеть электронноплотный центр; более выражено активировались синтетические процессы в клетке, что проявлялось значительным увеличением количества цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулума и свободных рибосом.

Анализ эффективности лечения, проводимого обычным и предлагаемым способом, показал, что с помощью последнего достигается более быстрый и качественный эффект. Так, при ХБ ремиссия заболевания в сроки до 2 недель при обычном течении наступала менее чем у 1/3 больных (0,3), а при назначении метапрота — у подавляющего большинства (0,8) и была более длительной. Средняя продолжительность лечения в контрольной группе составляла 17,9 дня, а в основной — 11,8 дня ($p < 0,05$). Существенно сократились число дней нетрудоспособности в году (в 1,7 раза), частота обострений (в 1,6 раза), удлинилась продолжительность ремиссии заболеваний.

Известно, что дифференцировка клеток, лежащая в основе регенерации бронхиального эпителия, зависит от синтеза нуклеиновых кислот и белков, который часто нарушается при воспалительных и других бронхолегочных заболеваниях. Это ведет к снижению интенсивности репарации легочного эпителия и, следовательно, к снижению эффективности очистительной функции мукоцилиарного аппарата, что в свою очередь усугубляет имеющуюся патологию (Болехан А. В. и др., 2007). Стимуляция с помощью метапрота регенерации бронхиального эпителия в очистительной функции МЦА позволяет разорвать этот «порочный круг».

Очевидна целесообразность применения метапрота для лечения заболеваний органов дыхания в том случае, когда для лечения применяются широко используемые в современной терапии заболеваний органов дыхания иммунокоррегирующие препараты (ИКП), инициирующие дифференцировку клеток (Цыган В. Н. и др., 2008). Однако при использовании ИКП не учитывается, что для дифференцировки клеток необходим адекватный уровень ДНК, РНК и протеинов, синтез которых, как отмечалось выше, часто ниже при заболеваниях легких. Включение в комплекс терапии метапрота наряду с ИКП позволяет реализовать потенциальные возможности последних, что, очевидно, потенцирует целенаправленное стимулирующее влияние на процессы регенерации, достигаемое при его применении.

Таким образом, показано, что использование метапрота при лечении больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких стимулирует регенерацию бронхиального эпителия, обеспечивая более эффективное восстановление структуры и функции мукоцилиарного аппарата. Этот способ стимуляции прост и может широко использоваться в экспериментальной и клинической практике.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАПРОТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Лучевая болезнь характеризуется многообразием клинических проявлений, поэтому лечение ее производится по синдромному принципу в соответствии со сроками развития расстройств в организме.

■ ***Таблица 7.*** *Состояние умственной работоспособности пораженных острой лучевой болезнью ($M \pm m$)*

Показатель	Норма	Дни болезни	Контрольная группа (n = 4)	Опытная группа (n = 5)
Скорость переработки информации, бит/с	0,580 ± 0,060 (45)	44–65	0,545 ± 0,037	0,522 ± 0,020
		86–100	0,576 ± 0,027	0,635 ± 0,11#
Информационный поиск: среднее число цифр, обнаруженных за 20 с	5,30 ± 0,32 (45)	44–65	5,40 ± 0,65	5,95 ± 0,47
		86–100	4,67 ± 0,99	6,30 ± 0,76
Общее число обнаруженных цифр	7,20 ± 0,50 (45)	44–65	8,00 ± 0,61	7,60 ± 0,46
		86–100	7,83 ± 0,74	8,00 ± 0,58
Критическая частота световых мельканий, Гц, по возрастанию	36,80 ± 0,12 (248)	44–65	38,64 ± 0,65#	36,94 ± 0,64
		80–85	38,00 ± 0,57#	35,75 ± 1,25
		86–100	39,07 ± 0,55#	36,63 ± 0,64*
Критическая частота световых мельканий, Гц, по убыванию	–	44–65	39,86 ± 1,07	39,71 ± 0,71
		86–100	40,72 ± 0,49	38,77 ± 0,51*
Простая сенсомоторная реакция, мс:	2,08 ± 0,10 (45)	44–65	2,51 ± 0,03#	2,26 ± 0,04*
		86–100	2,53 ± 0,08#	2,08 ± 0,03*
общее время	485,00 ± 4,04 (225)	44–65	513,00 ± 37,83	486,00 ± 13,77
		86–100	499,99 ± 15,08	467,60 ± 7,16#
латентное время	354,02 ± 3,05 (225)	44–65	379,14 ± 18,81	362,80 ± 5,38
		86–100	355,29 ± 8,27	360,33 ± 3,37
моторное время	131,01 ± 2,45 (225)	44–65	138,14 ± 19,77	120,30 ± 9,20
		86–100	136,43 ± 14,66	115,58 ± 3,75
Темпинг-тест, среднее количество за 10 с	61,71 ± 1,22 (197)	44–65	56,11 ± 3,59	61,09 ± 1,69
		86–100	57,31 ± 1,20#	63,19 ± 1,30*
Сложная зрительно-моторная реакция, мкс: общее время	710,00 ± 4,08 (248)	44–65	792,14 ± 18,15#	671,70 ± 6,66#
		86–100	695,44 ± 22,12	644,27 ± 8,50#
латентное время	559,66 ± 4,19 (248)	44–65	600,41 ± 13,72#	556,40 ± 9,83
		86–100	546,00 ± 17,32	542,00 ± 10,00
моторное время	151,26 ± 2,39 (248)	44–65	150,00 ± 8,03	114,90 ± 5,73*
		86–100	150,29 ± 12,23	102,75 ± 6,23*
количество ошибок	–	44–65	2,57 ± 0,20	0,70 ± 0,21*
		86–100	2,00 ± 0,47	0,67 ± 0,19*

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с нормой. Здесь и далее в табл. 8 и 9: в скобках указано число обследованных здоровых лиц. Обработка результатов исследований проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа

Однако независимо от формы лучевой болезни и степени тяжести заболевания, вторичные радиобиологические эффекты вызывают широкий круг нарушений метаболических структур клетки. Значительная роль в структуре подобных повреждений отводится свободно-радикальным процессам. Способности метапрота ускорять переход супероксидрадикала и других свободных радикалов, образующихся в процессе метаболизма липо- и гидроперекисей, в молекулярный кислород с последующим его прямым использованием в метаболическом цикле, а также активировать антиокислительные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу) в организме, позволяют рассматривать метапрот как лекарственное средство, представляющее потенциальный интерес для лечения лучевых повреждений (Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002).

Целью данного раздела исследования явилось изучение эффективности метапрота в восстановительном периоде острой лучевой болезни. Исследование осуществлялось в двух группах больных с I–II степенью тяжести (по клинико-гематологическим проявлениям) острой лучевой болезни, развитие которой было вызвано сочетанием бета-, гамма- и нейронным облучением. В основной группе (больных), начиная с 44 суток болезни, назначали трехнедельный курс метапрота (по 0,25 г утром и в обед, после еды) с 2-дневным перерывом после 5-дневного

■ ***Таблица 8.*** *Состояние физической работоспособности пораженных острой лучевой болезнью ($M \pm m$)*

Показатель	Норма	Дни болезни	Контрольная группа (n = 4)	Опытная группа (n = 5)
PWC_{170}, кгм/мин	1044,6 ± 27,1 (20)	44–65	736,9 ± 51,5#	921,8 ± 44,6*
		86–100	900,7 ± 153,9	936,1 ± 60,4
Максимальное потребление кислорода, л/мин	2,14 ± 0,02 (20)	44–65	1,67 ± 0,10#	1,91 ± 0,07#
		86–100	1,88 ± 0,19	1,93 ± 0,13
Отношение фактического МПК к должному, %	82,93 ± 1,46 (20)	44–65	72,11 ± 2,36#	74,54 ± 1,59#
		86–100	73,14 ± 2,48#	79,43 ± 1,35*
Частное отдыха, усл. ед.	4,71 ± 0,17 (20)	44–65	3,92 ± 0,22#	4,34 ± 0,21
		86–100	4,55 ± 0,67	4,14 ± 0,28
Потребление кислорода на единицу работы, мл/кгм в мин	1,880 ± 0,004 (20)	44–65	1,936 ± 0,067	1,899 ± 0,032
		86–100	2,118 ± 0,073#	1,886 ± 0,053*
Кислородный долг, л/мин	0,248 ± 0,006 (20)	44–65	0,279 ± 0,009#	0,240 ± 0,010*
		86–100	0,306 ± 0,032#	0,266 ± 0,016*
Коэффициент использования кислорода при нагрузке, усл. ед.	43,20 ± 1,12 (20)	44–65	40,21 ± 1,45	39,96 ± 1,56
		86–100	39,84 ± 2,34	38,87 ± 2,59
$КИО_2$ в состоянии покоя, усл. ед.	23,56 ± 0,32 (20)	44–65	22,90 ± 0,93	21,72 ± 1,32
		86–100	18,88 ± 2,20#	21,46 ± 1,51
$КИО_2$ в периоде восстановления после физической нагрузки, усл. ед.	27,00 ± 0,56 (20)	44–65	21,35 ± 1,05#	29,76 ± 1,01#
		86–100	25,40 ± 0,52#	32,77 ± 2,38#
Максимальное мышечное усилие, кг, правая кисть	52,36 ± 2,60 (45)	44–65	49,47 ± 0,86	62,41 ± 1,73
Максимальное мышечное усилие, кг, левая кисть	50,08 ± 1,12 (45)	44–65	40,14 ± 2,03#	46,90 ± 0,95#
		86–100	40,89 ± 1,50#	44,27 ± 1,11#
Минимальное мышечное усилие, кг, правая кисть	33,20 ± 1,26 (45)	44–65	26,00 ± 1,23#	28,70 ± 1,16#
		86–100	24,00 ± 0,73#	31,27 ± 0,80*
Минимальное мышечное усилие, кг, левая кисть	30,24 ± 1,08 (45)	44–65	24,57 ± 1,19#	29,00 ± 1,82
		86–100	22,67 ± 0,94#	28,67 ± 0,54*
Коэффициент мышечной выносливости, усл. ед., правая кисть	6,34 ± 0,24 (45)	44–65	6,01 ± 0,30	5,97 ± 0,24
		86–100	5,78 ± 0,19#	6,53 ± 0,19*
Коэффициент мышечной выносливости, усл. ед., левая кисть	6,04 ± 0,22 (45)	44–65	6,33 ± 0,42	6,19 ± 0,37
		86–100	5,55 ± 0,11#	6,53 ± 0,20*
Показатель мышечной выносливости, 103 кг/с, правая кисть	1,65 ± 0,08 (45)	44–65	0,98 ± 0,13#	1,63 ± 0,08*
		86–100	1,08 ± 0,14#	1,59 ± 0,20
Показатель мышечной выносливости, 103 кг/с, левая кисть	1,45 ± 0,03 (45)	44–65	0,79 ± 0,09#	1,38 ± 0,07*
		86–100	0,67 ± 0,04#	1,38 ± 0,18*

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с нормой

приема. Через 2 недели после назначения метапрота проводили 5-дневный курс иммуностимулятора тималина по 10 мг утром. После пребывания больных в санатории (с 66 по 85 сутки) с 86 дня болезни назначали второй (2-недельный) курс метапрота (0,5 г утром и по 0,25 г в обед). В контрольной группе (4 больных) эти назначения отсутствовали. Оценку эффективности осуществляли по результатам исследования состояния умственной и физической работоспособности, функции внешнего дыхания, а также иммунной системы пораженных.

Полученные данные свидетельствуют, что использование метапрота в комплексном лечении острой лучевой болезни приводит к достоверному улучшению по сравнению с контрольной группой отдельных параметров умственной работоспособности (табл. 7). К концу второго курса его назначения увеличилась скорость переработки информации, а также простой сенсорной реакции, повысилось качество теппинг-теста, показателей сложной эрительно-моторной реакции. Сравнительный анализ уровня физической работоспособности в изуча-

■ ***Таблица 9.*** *Функциональное состояние системы внешнего дыхания по данным спирометрии у больных острой лучевой болезнью ($M \pm m$)*

Показатель	Норма	Дни болезни	Контрольная группа (n = 4)	Опытная группа (n = 5)
Фиксированная жизненная емкость легких, л	5,10 ± 0,80 (45)	44–65	3,17 ± 0,14#	3,62 ± 0,14*#
		86–100	2,67 ± 0,31#	3,46 ± 0,11#
Объем односекундного фиксированного выхода, л	4,08 ± 0,60 (45)	44–65	3,09 ± 0,13	3,58 ± 0,13*
		86–100	2,59 ± 0,30#	3,31 ± 0,10*
Максимальная скорость потока выдыхаемого воздуха, л/с	8,30 ± 0,62 (45)	44–65	6,59 ± 0,30#	8,01 ± 0,21*
		86–100	6,86 ± 0,63	8,10 ± 0,17*
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с контролем; # — p < 0,05 в сравнении с нормой				

■ ***Таблица 10.*** *Состояние Т- и В-систем иммунитета у больных острой лучевой болезнью в восстановительном периоде*

Показатель	Норма (n = 15)	Срок исследования	Контрольная группа (n = 4)	Опытная группа (n = 5)
Т-активные лимфоциты, 1×10^9/л	0,59 ± 0,04 (0,40–0,80)	2	0,350 ± 0,015#	0,540 ± 0,042*
		3	0,400 ± 0,010#	0,420 ± 0,083*
		4	0,500 ± 0,060#	0,330 ± 0,016#*
Т-лимфоциты, 1×10^9/л	1,05 ± 0,05 (0,70–1,40)	2	0,205 ± 0,050#	0,660 ± 0,026#*
		3	0,220 ± 0,014#	0,560 ± 0,075#*
		4	0,380 ± 0,090#	0,434 ± 0,050#
В-лимфоциты, 1×10^9/л	0,53 ± 0,04 (0,30–0,75)	2	0,335 ± 0,065#	0,563 ± 0,056*
		3	0,190 ± 0,050#	0,410 ± 0,071*
		4	0,403 ± 0,061	0,318 ± 0,040#
Реакция торможения миграции лимфоцитов с ФГА, %	40,50 ± 1,80 (30–51)	2	88,5 ± 5,0#	112,7 ± 34,0#*
		3	114,0 ± 24,0#	126,7 ± 14,2#*
		4	173,7 ± 10,7#	90,8 ± 14,2#*
Реакция торможения миграции лимфоцитов с конканавалином А, %	57,5 ± 3,0 (40–75)	3	100,0 ± 12,0#	100,0 ± 9,2#
		4	162,7 ± 68,5	82,0 ± 7,2#
IgM, г/л	1,17 ± 0,06 (0,65–1,65)	2	0,28 ± 0,06*	0,80 ± 0,24*
		3	1,06 ± 0,28	0,97 ± 0,17
		4	0,97 ± 0,17	0,62 ± 0,07#
IgG, г/л	11,50 ± 0,50 (7,50–15,50)	2	6,10 ± 1,50#	9,90 ± 1,08*
		3	12,20 ± 1,40	16,53 ± 2,93
		4	9,33 ± 1,73	10,28 ± 1,59
IgA, г/л	1,90 ± 0,08 (2,25–2,50)	2	1,55 ± 0,25	2,01 ± 0,29#*
		3	2,18 ± 0,78	2,67 ± 1,07
		4	1,52 ± 0,10	1,53 ± 0,13
Примечание. * — *p < 0,05 в сравнении с соответствующим показателем контрольной группы животных; # — p < 0,05 в сравнении с соответствующим показателем нормы. Сроки исследований: 2 — после 2–3 дней приема метапрота (46–47 сутки); 3 — через 10 дней после назначения метапрота, до введения тималина (53–54 сутки); 4 — на фоне введения тималина (59–61 сутки)				

емых группах (табл. 8) показал, что в основной группе на фоне достоверно более высокого мышечного усилия и коэффициента мышечной выносливости, существенно оптимизируются параметры кислородного обеспечения физической работы (коэффициента использования кислорода, потребления кислорода на единицу работы, кислородного долга). В опытной группе улучшение показателей состояния функции внешнего дыхания, по данным спирометрии (табл. 9), наблюдали уже после первого курса назначения метапрота. Исследование состояния системы иммунитета (табл. 10) показало, что назна-

чение метапрота больным острой лучевой болезнью основной группы привело к достоверному увеличению в периферической крови абсолютного количества Т-активных, Т- и В-лимфоцитов, более быстрому восстановлению параметров гуморального звена иммунитета.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности использования метапрота в восстановительном периоде у больных острой лучевой болезнью и указывают на целесообразность включения препарата в схему комплексной терапии лучевых поражений.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Высокая частота нервно-мышечных заболеваний (НМЗ) среди населения, частое начало в раннем возрасте и прогрессирующее течение, быстрая инвалидизация — определяют актуальность проблемы лечения и реабилитации больных НМЗ. К настоящему времени испытано большое количество препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза НМЗ (Bellomo G., 1991; Меерсон Ф. З., 1993; Цыган В. Н. и др., 2007). Применение многих из них основывается на теоретических концепциях, рассматривающих патогенез НМЗ с учетом новейших достижений молекулярной биологии, полученных за последние годы, что способствует дифференцированному подходу к лечению метаболических расстройств в скелетных мышцах. Однако в связи со сложностью патогенеза, отсутствием окончательно установленного механизма реализации патогенетических факторов при многих формах миодистрофических процессов вопросы их лечения остаются еще не разрешенными. Значительное количество методов терапии НМЗ направлено на коррекцию нарушения белкового обмена в скелетной мышце. Большое число работ посвящено коррекции энергетического дефицита в мышцах при прогрессирующих миодистрофиях путем назначения препаратов, оказывающих непосредственное заместительное действие (АТФ, левадозин), а также препаратов, увеличивающих эндогенную продукцию макроэргов (аллопуринол). В последние годы предложены методы терапии НМЗ, направленные на нормализацию обмена циклических нуклеотидов в мышечной клетке с применением коферментов (СоА, СоС и др.).

Катамнестическое наблюдение за больными, получившими лечение данными методами, показывает их недостаточную эффективность, непродолжительность стабилизации миодистрофического процесса. Все это определяет необходимость поиска новых путей коррекции обменных нарушений при НМЗ, подбора рациональных комбинаций новых медикаментозных средств, влияющих на различные звенья патогенеза.

Целью настоящего раздела исследования явилось изучение терапевтических эффектов метапрота при лечении больных с прогрессирующими миодистрофиями и атрофической миотонией и вторичными амиотрофиями. Предложенный способ лечения применен у 115 больных с НМЗ, из них мужчин 55, женщин — 69 в возрасте от 15 до 55 лет и длительностью заболевания от 1 до 30 лет.

89 больных страдали первичной миопатией: ПМД формы Беккера, Эрба-Рота, Ландузн-Дежерина, Кило-Невина и врожденные формы, 26 больных с вторичной миотонией и спинальной амиотрофией Шарко-Мари, атрофической миотонней и спинальной амиотрофией Кутельберга-Веландер. У 14% больных установлена первая стадия миодистрофического процесса, у 68% — вторая и у 8% — третья стадия. Для подтверждения клинического диагноза проводилось электронейромиографическое исследование, тепло- и реовазография, исследовались ферменты сыворотки крови: креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатин-креатиновый индекс мочи. Для уточнения механизма терапевтического действия и изучения эффективности применения метапрота при НМЗ наряду с электрофизиологическими исследованиями и биохимическими тестами использовались специальные биохимические тесты по определению показателей перекисного окисления липидов и проницаемости эритроцитарных мембран.

Метапрот назначали по 0,25 г 3 раза в день в течение 20 дней и затем амбулаторно прерывистыми курсами по 0,25 г 3 раза в день по 5 дней, с перерывами 7–10 дней сроком три месяца. Для сравнения результатов лечения аналогичными методами исследовали контрольную группу, 30 больных НМЗ, лечившихся традиционными методами лечения.

ЭМГ- и ЭНМГ-методами исследовали: тип нарушения мышечного электрогенеза, амплитуд М-ответа, скорость проведения импульса по нервам (СПИ), число двигательных единиц (ДЕ). У 77,4% больных отмечали мышечный тип изменений ЭМГ, у 17,4% — аксональный тип и у 5,2% определяли признаки поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга. Амплитуда максимального М-ответа была снижена и составляла 3200 ± 760 мкВ, а амплитуда минимального М-ответа — 57 ± 8 мкВ. У 17,4% больных СПИ была снижена на 30–45% по сравнению с показателями СПИ у здоровых. Тепловизионным методом на тепловизоре «Рубин-2» исследовали состояние регионарного теплового баланса

наружных отделов конечностей. Установлено снижение инфракрасного излучения конечностей у больных с НМЗ. Данные теплографии сопоставляли с результатами реовазографического исследования. У больных с ПМД при реовазографии (РВГ) выявлено снижение сосудистого тонуса и затруднение венозного оттока, у больных с амиотрофиями, напротив, отмечалось повышение сосудистого тонуса. Биохимическое исследование выявило повышение уровня ферментов сыворотки крови (КФК, ЛДГ) у больных с ПМД и незначительное повышение ферментемии при вторичных миопатиях.

Проведенные исследования показали, что у больных с ПМД до начала лечения метапротом уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), был достоверно повышен в эритроцитах и плазме крови по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, составляя соответственно 13,8 ± 0,24 против 10,8 ± 0,55 пмоль/мл в эритроцитах и 1,50 ± 0,04 против 1,22 ± 0,55 пмоль/мл в плазме ($p < 0,001$). Содержание диеновых конъюгатов не отличалось достоверно от значений у здоровых лиц и составило соответственно 23,6 ± 0,67 против 21,9 ± 0,55 пмоль/мл. Активация ПОЛ в эритроцитах больных прогрессирующими мышечными дистрофиями сопровождалась изменением проницаемости эритроцитарных мембран в четырех из пяти исследованных фракций: при соотношении мочевина/хлористый натрий 65 : 35, 60 : 40, 50 : 50 и 45 : 55 процент разрушенных эритроцитов составил 83,9 ± 3,4; 81,2 ± 3,6; 81,6 ± 2,7; 62,2 ± 5,2 и 2,8 ± 3,8 против здоровых 91,7 ± 2,0; 78,4 ± 5,8; 29,1 ± 2,6 и 8,7 ± 1,1 ($p < 0,05$).

У больных атрофической миотонией активация ПОЛ в эритроцитах и плазме крови не была выявлена, в то же время обнаружено нарушение проницаемости эритроцитарных мембран по данным мочевинного гемолиза.

В результате лечения предлагаемым способом у 65,2% больных НМЗ наблюдалось нарастание мышечной силы, улучшение ходьбы и возможности к самообслуживанию. Положительный эффект подтверждался положительной динамикой электрофизиологических и биохимических исследований. Амплитуда ЭМГ увеличивалась на 10–14%, увеличение СПИ наблюдалось при невральной амиотрофии и составляло 80–85% от показателей СПИ у здоровых. Увеличивались ИК-свечение конечностей и реографические показатели. Уменьшение ферментемии наблюдалось в основном в группе больных ПМД, особенно с первой стадией процесса. Увеличение креатин-креатинового индекса после лечения отмечалось у 71,3% больных, получавших метапрот, и 46,6% больных ПМД, лечившихся традиционными методами.

Исследование продуктов ПОЛ после лечения метапротом выявило достоверное снижение уровня ТБК активных продуктов в эритроцитах и плазме больных ПМД, однако полной нормализацией показателей ПОЛ не происходило.

Сходная зависимость выявлена и в отношении проницаемости эритроцитарных мембран у больных, леченных метапротом. Так, в 1, 2, 3 и 5 фракциях показатели гемолиза составили соответственно 93,5 ± 4,2; 93,4 ± 1,5; 54,8 ± 5,0 и 18,5 ± 3,0%. В последних двух фракциях, несмотря на достоверное снижение, сохранились отличия от контрольных величин ($p < 0,05$).

Достоверных сдвигов в содержании диеновых конъюгатов в эритроцитах больных после лечения выявлено не было.

На основании данных литературы и результатов проведенного исследования, указывающих на участие процессов ПОЛ в патогенезе миодистрофий, разобщении процессов гликолиза и окислительного фосфорилирования, нами и была предложена медикаментозная коррекция обменных нарушений путем применения метапрота. Являясь имидазоловым производным (Марышева В. В. и др., 2007), метапрот обладает способностью ингибировать распад перекисей жирных кислот, существенно ограничивая процесс образования малонового альдегида, одного из конечных продуктов ПОЛ (Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002). Ранее было показано, что накопление малонового альдегида ведет к повышению проницаемости эритроцитарных мембран. Снижение ТБК активных продуктов в эритроцитах и плазме крови, а также уменьшение проницаемости эритроцитарных мембран после лечения метапротом свидетельствует о снижении уровня малонового альдегида у наших больных.

В связи со сходством функционирования мембранных систем организма возможно предположить, что аналогичные изменения происходят в мембранах мышечных клеток. Снижение уровня ферментемии, увеличение креатин-креатинового индекса, положительная динамика электрофизиологических показателей при лечении метапротом также свидетельствуют о стабилизации клеточных мембран.

Таким образом, наряду со стимулирующим эффектом метапрота на процессы глюконеогенеза, в частности увеличение содержания гликогена в мышцах, происходит усиление окислительного фосфорилирования за счет активации синтеза ферментов и структурных белков, фосфолипидов мембран, гормонов и др. Ингибирование лизосомальных ферментов, уменьшение их выхода в цитоплазму наступает вследствие торможения образования гидроперекисей липидов, так как один из ключе-

■ ***Таблица 11.*** *Характеристика больных ИБС по группам (M ± m)*

Показатель	Группы больных		
	Контрольная (n = 19)	Основная (n = 56)	Всего (n = 75)
Возраст, годы	59,4 ± 3,7	57,1 ± 2,6	58,2 ± 3,1
Длительность заболевания, годы	8,1 ± 0,3	7,2 ± 0,4	7,6 ± 0,3
Признаки недостаточности кровообращения, %	57,9	66,1	62
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	21,0	25,0	23
Степень коронарной недостаточности, %, II ФК	63,2	64,3	63,7
Степень коронарной недостаточности, %, III ФК	36,8	35,7	36,7
Мужчины, %	87,5	89,5	88,5
Женщины, %	12,5	10,5	11,5

вых ферментов глюконеогенеза микросомальная глюкозо-6-фосфотаза является липидзависимым энзимом. Разрывается порочный круг, поскольку энергии хватает на работу и на восстановительные синтезы, в том числе компонентов митохондрии, и утилизацию клеточных метаболитов.

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии метапрота на важнейшие звенья патогенеза миодистрофического процесса, нарушения углеводного и липидного обменов, поэтому его применение позволяет осуществлять направленную регуляцию метаболических сдвигов у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями.

Включение метапрота, являющегося достаточно эффективным препаратом коррекции энергетических нарушений, улучшения трофики и сократительной способности мышц, в комплексную терапию больных НМЗ будет способствовать более быстрой реабилитации больных.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца была и продолжает оставаться одной из основных причин летальности и утраты трудоспособности в большинстве индустриальных стран мира, что обусловливает значительные усилия по поиску оптимальных путей ее терапии (Меерсон Ф. З., 1994; Лукьянова Л. Д., 2004).

Настоящий раздел исследования посвящен применению метапрота при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обследовано 75 больных, страдающих ИБС в возрасте 36–67 лет. Больные страдали стенокардией напряженности II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Давность заболевания составляла от 5 до 21 года.

В прошлом инфаркт миокарда перенесли 18 человек, причем дважды — 5 человек. Все больные были разделены на две группы — основную и контрольную. Основную группу составили 56 человек (49 мужчин и 7 женщин), причем 36 человек основной группы страдали стенокардией напряжения 2-го функционального класса и 20 человек 3-го функционального класса. Длительность заболевания в этой группе составила в среднем 7,2 ± 0,4 года. Контрольную группу составили 19 человек (17 мужчин и 2 женщины). По функциональным классам стенокардии группа разделилась следующим образом: II ФК — 12 человек и III ФК — 7 человек. В целом, распределение больных по группам было однородно по возрасту, давности заболевания ИБС и степени коронарной недостаточности (табл. 11). Все больные основной и контрольной групп получали базисную терапию, включающую в себя нитропрепараты, в том числе и пролонгированного действия, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

Всем 75 больным проводили комплексное обследование, включающее в себя анализ клинических проявлений ИБС, чрезпищеводную электрокардиостимуляцию, велоэргометрию (ВЭМ), вариационную пульсометрию и количественную пространственную кардиоинтервалографию.

ВЭМ выполняли на велоэргометре всем больным до и после применения метапрота, как правило, на 2–3 сутки после поступления больного в стационар и после завершения курса лечения. Ее проводили в первой половине дня, не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи. При исследовании использовали непрерывную ступенчато-нарастающую пробу. Длительность каждой ступени нагрузки составляла 50 Вт, каждая следующая ступень превышала предыдущую на 50 Вт. Нагрузочная проба проводилась на отечественном велоэргометре под постоянном контролем самочувствия больного и контролем электрокардиограммы на осциллоскопе полиографа «Bioset-6000» (Германия). Нагрузочную пробу

■ ***Таблица 12.*** *Клиническая эффективность лечения метапрота больных с ИБС*

Степень эффективности	Число больных (n = 56)
Приступы стенокардии исчезли	9 (17,6 %)
Число приступов уменьшилось более чем на 25%	26 (51,0 %)
Число приступов уменьшилось менее чем на 25%	12 (23,5 %)
Отсутствие эффекта	4 (7,9 %)

■ ***Таблица 13.*** *Показатели эффективности и степень влияния метапрота на электрофизиологические параметры сердца ($M \pm m$)*

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)
Пороговая ЧСС при чрепищеводной электростимуляции предсердий, мин	133 ± 2	146 ± 2	+11,4 (7,9 %)
Степень депрессии сегмента ST, мм	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	–0,3 (17,6 %)
Время восстановления функции синусового узла, с	1152 ± 37	1151 ± 25	–1,2 (0,1 %)
Корригированное время восстановления функции синусового узла, с	257 ± 12	281 ± 11	+23,8 (8,5 %)
Точка Венкебаха	161 ± 4	165 ± 2	+4,0 (2,4 %)
Эффективный рефракторный период, мс	290 ± 8	285 ± 7	–4,8 (1,7 %)

прекращали при достижении пороговой частоты сердечных сокращений, в случае возникновения приступа стенокардии или смещении сегмента ST на 0,1 мВ и более от изолинии. Следует отметить, что при появлении других общепринятых клинических критериев пробу прекращали. При возникновении клинических или электрокардиографических проявлений стенокардии, приступы купировали приемом нитроглицерина.

Планируемую частоту субмаксимальной физической нагрузки рассчитывали по формуле. $ЧСС_{долж} = ЧСС_{исх.} + K(215 – ЧСС_{исх.} – Вр)$, где $ЧСС_{долж}$ — планируемая частота сердечных сокращений; $ЧСС_{исх.}$ — исходная частота сердечных сокращений; Вр — возраст больного; K — коэффициент, равный для больных, перенесших инфаркт миокарда 0,5; для больных стенокардией 0,7; для здоровых — 0,8; для спортсменов — 0,9.

За сутки до проведения нагрузочных проб отменяли антиангинальные препараты.

Чрезпищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС) выполняли и оценивали до и после лечения больных метапротом через сутки после выполнения ВЭМ. При проведении исследования использовали биполярный зонд-электрод с расстоянием между стимулирующими контактами 2,5 см и универсальный электрокардиостимулятор с диапазоном частоты стимуляции от 50 до 700 имп/мин, генерирующий импульсы длительностью до 15 мс. Электрод вводили трансназально на глубину 30–40 см под контролем его положения по пищеводной электрограмме на осциллоскопе и пробной электростимуляции предсердий. Проводили биполярную стимуляцию предсердий, при этом катод кардиостимулятора присоединяли к контакту пищеводного электрода, а анод кардиостимулятора соединялся с контактом электрода расположенным проксимальнее. Регистрацию осуществляли на аппарате «Bioset-6000» (Германия) в 12 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 50 мм/с.

Электрокардиостимуляцию проводили прерывистыми циклами с длительностью на каждой частоте 2 минуты. Перерывы между ритмовождением проводили длительностью в 1 минуту. Стимуляцию начинали с частоты, прерывающую ЧСС покоя на 10 имп/мин. Максимальная частота ритмовождения не превышала 160 имп/мин. Если при стимуляции возникала предсердно-желудочковая блокада 2-й степени, внутривенно вводили раствор атропина сульфата 0,1 % из расчета 0,04 мг/кг. Причинами прекращения электрокардиостимуляции служило: появление ангинального приступа, смещение сегмента ST на 2 мм вверх или вниз от изолинии или же достижение ЧСС 160 имп/мин.

Отсутствием эффекта считали, если число приступов не превышало 10 % от исходного.

В результате проведенного лечения метапротом на фоне базисной терапии (табл. 12) у 68,6 % больных отмечено значительное улучшение состояния, что выражалось в исчезновении или уменьшении более чем на 25 % приступов стенокардии, увеличении толерантности к физической нагрузке. Удовлетворительный эффект был достигнут у 23,5 % больных. Отсутствие эффекта отмечалось у 7,8 % больных. Следует отметить тот факт, что у 2 больных на фоне приема метапрота отмечали побочное действие препарата в виде гиперемии лица, умеренной головной боли. Вследствие этого прием препарата был прекращен, а данные больные исключены из основной группы. Положительное действие метапрота при ЧПЭКС (табл. 13)

■ ***Таблица 14.*** *Показатели эффективности велоэргометрической пробы после лечения метапротом у больных ИБС ($M \pm m$)*

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)
Пороговая ЧСС при ВЭМ, мин	129 ± 2,8	142,5 ± 2,6	+13,5 (9,5%)
Пороговая мощность нагрузочная при ВЭМ, Вт	84,2 ± 5,1	112,0 ± 6,3	+27,8 (24,8%)
Время работы, мин	4,3 ± 0,3	5,8 ± 0,4	+1,5 (25,5%)
Степень депрессии сегмента ST, мм	2,7 ± 0,3	1,2 ± 0,2	–1,5

определялось достоверным увеличением пороговой частоты ритмовождения, приводящей к ишемической депрессии сегмента ST на 11,4%, уменьшением депрессии сегмента ST на 17,6%. Оценка же функции синоатриального узла и АВ-соединения каких-либо достоверных различий не выявила. Наблюдалась незначительная тенденция к снижению ЭРП и появление точки Венкебаха на большой частоте ритма. Что же касается велоэргометрической пробы (табл. 14), которая оценивалась по общепринятым критериям, следует сказать, что в опытной группе отмечалось значимое повышение пороговой ЧСС на 9,5% по сравнению с контрольной, а также отмечалось увеличение пороговой мощности нагрузки в Вт на 24,8%, уменьшение степени депрессии сегмента ST на 17,5%.

Таким образом, предложенный метод лечения метапротом достаточно эффективен у больных с ИБС. Эффективность метода достигает 69%, что превышает эффект обычной базисной терапии. Применение метапрота приводит к достоверному увеличению пороговой частоты стимуляции миокарда, вызывающей ишемию. Значимо уменьшается депрессия сегмента ST, повышается толерантность к физической нагрузке.

Применение метапрота может быть рекомендовано больным, страдающим ИБС, и резистентным к обычной базисной терапии нитратами, антагонистами кальция и бета-адреноблокаторами.

Перечисленные методики служили как для верификации диагноза ИБС, так и для оценки клинической эффективности лечения метапротом.

Суть применения метапрота в лечении больных, страдающих стенокардией, заключалась в том, что все больные основной группы на фоне базисной терапии принимали метапрот в дозе 0,5–0,75 грамм в сутки (в зависимости от массы тела). Прием препарата проводился перорально после приема пищи. Длительность терапии метапротом составляла 5 дней.

Выраженность эффекта метапрота оценивали с помощью повторных ЧПЭКС и ВЭМ, а также хроноструктуры электрического поля.

Лечебный эффект считали наибольшим, если повторная проба с ЧПЭКС вызывала появление индуцированной ишемии на максимально большей частоте ритмовождения по сравнению с исходной ЧПЭКС. Лечебный эффект также считали положительным, если при повторной ВЭМ отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке, увеличивалось время до спровоцированного приступа стенокардии, а также уменьшилась степень депрессии сегмента ST.

Эффект терапии считали выраженным, если приступы стенокардии исчезали; умеренным, если приступы уменьшались более чем на 25% от исходного, и незначительным — при уменьшении числа приступов менее чем на 25% от исходного.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения широко используется при лечении больных ишемической болезнью сердца. Однако после аортокоронарного шунтирования, как и при других операциях на открытом сердце, нередко развиваются ишемические и реперфузионные повреждения миокарда (Grynberg A., Demaison L., 1996; Новиков В. П., 2000). С целью их профилактики во время искусственного кровообращения используют холодовую кардиоплегию и различные фармакологические средства. Сочетание холодовой кардиоплегии и медикаментозной защиты не всегда предотвращает ишемические и реперфузионные повреждения миокарда, что заставляет искать новые средства защиты миокарда (Lopaschuk G. D., Stanley W. C., 1997; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004).

Цель данного раздела исследования заключалась в оценке эффективности метапрота в профилактике реперфузионных повреждений у больных ишемической болезнью сердца при операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

При выработке объекта клинических исследований исходили из стремления отобрать, насколько это возможно в клинических условиях, две однородные

по выраженности клинических проявлений группы больных, а также из максимальной приближенности нашей экспериментальной модели к операции аортокоронарного шунтирования. Обследовали только мужчин в возрасте от 38 до 64 лет. У всех диагностирована хроническая ИБС, стенокардия напряжения II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Обследовано 29 больных с ИБС, которые разделены на две группы. В первую (12 пациентов) вошли те, кто до операции получил 3-дневный курс лечения метапротом в дозе 500 мг/сутки, остальные (17 пациентов) составили вторую (контрольную) группу. Всем больным в клинике сердечно-сосудистой хирургии им. П. А. Куприянова проведено хирургическое лечение хронической ишемической болезни в условиях общей комбинированной внутривенной анестезии и искусственного кровообращения.

Аортокоронарное шунтирование 3 аутовенозными шунтами выполнено у 11 пациентов контрольной группы и у 9 пациентов основной группы. У 6 больных контрольной группы и у 3 основной группы выполнено сочетание аорто- и маммакоронарного шунтирования. Операции у всех больных выполнены одной хирургической бригадой, время пережатия аорты во время выполнения основного этапа операции в обеих группах до 50 минут.

Общую анестезию у пациентов обеих групп осуществляли сначала внутривенным введением калипсола (2 мг/кг) и фентанила (15 мкг/кг). Далее перед интубацией трахеи вводили поляризующий миорелаксант миорелаксин (2 мг/кг). Мышечная релаксация поддерживалась введением недеполяризующего мышечного релаксанта ардуана (0,05 мг/кг — первая доза и далее по 0,025 мг/кг каждые 40–50 мин анестезии). Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме контролируемой механической вентиляции (CMV) аппаратами Engstrom Erica из расчета минутного объема вентиляции 150 мл/кг в минуту при объеме вдоха 10 мл/кг и при 60% кислорода во вдыхаемой смеси. Всем больным перед снятием зажима с аорты после выполнения основного этапа операции введен изоптин в дозе 5 мг. Во время операции с помощью перфузора вводили фентанил (10 мкг/кг/ч), который был основным компонентом анестезии (общая доза 75–80 мкг/кг), что обеспечивало достаточное поддержание общего наркоза.

Искусственное кровообращение проведено с применением разовых мембранных оксигенатов «Maxima» фирмы «Medtronik» (США) и с использованием кардиоплегии, а также коронарной перфузии теплой кровью от аортальной магистрали при восстановлении сердечной деятельности после снятия зажима с аорты.

Мониторинг гемодинамики проводили с помощью кардиомонитора CMU 512 фирмы HELLEGE (Германия). Датчик артериального давления был соединен с левой лучевой артерией, а венозный — с верхней полой веной. Катетер Svan-Hanza был проведен в легочную артерию через правую яремную вену и подключен к комплексу для измерения МОК и ДЛА. Каналы катетера были использованы для забора смешанной венозной крови (дистальный) и крови из области коронарного синуса (проксимальный).

Мониторинг газообмена проводили аппаратом ИВЛ Engstrom Eriga или Elvira с газоанализатором Eliza, пульсоксиметром Omeda Biox и транскутанным монитором Radiometer TCM 2/20. Приборы были подключены к компьютеру с помощью интерфейса RS 232 и аналого-цифрового преобразователя.

Показатели кислотно-основного состояния определяли по методу Аструна с помощью аппаратов ABL-3 и ABL-330 фирмы Radiometr (Дания). Концентрация гемоглобина, молочной и пировиноградной кислот, продуктов ПОЛ и активность СОД определяли по общепринятым методам (Зарубина И. В., Миронова О. П., 2002).

Состояние гемодинамики, газообмена и биохимические показатели у пациентов сравнивали до операции (1 этап), после выполнения стернотомии (2 этап), через 5 мин после снятия зажима с аорты по окончании основного этапа операции (3 этап), при отключении АИК (4 этап), при поступлении больных в отделение реанимации (5 этап) и после их экстубации (6 этап).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием методов дошагового дискриминантного и факторного анализов пакета медико-биологических программ BMDP (США).

Результаты профилактического применения метапрота у больных с ишемической болезнью сердца при операции аортокоронарного шунтирования наиболее целесообразно представить в виде пошагового дискриминантного анализа показателей у пациентов обеих групп отдельно для каждого этапа исследования. Результаты анализа представлены в виде таблицы с указанием весовых коэффициентов для всех этапов исследования больных обеих групп (табл. 15). В таблицу вошли показатели, оказавшиеся наиболее информативными и использованные программой пошагового дискриминантного анализа (7 m) пакета медико-биологических программ (BMDP) для дифференциальной диагностики контрольной группы больных (II группа) и группы больных, получивших профилактических курс лечения метапротом (I группа). При сравнительной оценке оказалось, что весовые коэффициенты исследованных показателей существенно меняются у больных

■ ***Таблица 15.*** *Сравнительная оценка весовых коэффициентов (a > 1) показателей у больных при операции аорто-коронарного шунтирования на различных этапах исследования*

Показатели	Этапы исследования	Этапы коэффициентов (a)	
		I группа	II группа
Среднее артериальное давление	3	3,52	3,87
	4	7,17	7,96
Скорость потребления кислорода	4	3,29	3,53
pH крови коронарного синуса	4	2074,35	2117,36
Тройное произведение	5	2,34	1,81
Напряжение углекислого газа в артериальной крови	5	3,16	2,24
Концентрация лактата в крови коронарного синуса	5	1,93	0,87
Двойное произведение	6	6,91	5,23

■ ***Таблица 16.*** *Сравнительная оценка весовых коэффициентов и критерия Фишера у больных при операции аорто-коронарного шунтирования на этапе отключения аппарата искусственного кровообращения*

Показатели	Весовые коэффициенты		Критерий Фишера
	I группа	II группа	
Среднее артериальное давление	7,17	7,96	85,5
Скорость потребления кислорода	3,29	3,53	18,9
pH крови коронарного синуса	2074,35	2117,36	6,2
Константа	–8082,9	–8507,64	–

обеих групп на различных этапах исследования. Этот факт позволяет говорить о неодинаковом влиянии исследуемого препарата в зависимости от этапа исследования.

Подтверждением этого положения служат представленные в таблицах признаки, которые наиболее значимы на данном этапе исследования по весомому коэффициенту (a) и критерию Фишера.

Кардиопротектроный эффект метапрота проявляется на всех этапах оперативного вмешательства на сердце, однако наиболее показательным он был на этапе отключения аппарата искусственного кровообращения и поступлении пациентов в отделение реанимации.

На этапе отключения аппарата искусственного кровообращения (табл. 16) у больных, получавших метапрот, по сравнению с контрольной группой достоверно выше среднее артериальное давление ($p < 0,01$), больше скорость потребления кислорода ($p < 0,05$), а также менее выражен метаболический ацидоз в крови коронарного синуса ($p < 0,05$).

Это свидетельствует о менее выраженных постишемических изменениях в миокарде у больных II группы. Следствием выявленного кардиопротекторного эффекта явилось более быстрое восстановление контрактильности миокарда и снижение других функциональных проявлений гипоксических повреждений в ближайшем постперфузионном периоде. Установлено также, что у больных II группы по сравнению с контрольной (I группой) самостоятельное восстановление сердечной деятельности было в 2 раза чаще, а доза и продолжительность инотропной поддержки в ближайшем послеоперационном периоде — на 23% меньше.

На этапе поступления больных в отделение реанимации (табл. 17) у пациентов II группы было более высокое среднее артериальное давление ($p < 0,05$). При этом у больных, которые получали до операции метапрот, отмечены более низкие значения ($p < 0,05$) произведения среднего артериального давления на частоту сердечных сокращений и на диастолическое давление в легочной артерии. Одновременно у этих больных выявлено более низкое $PaCO_2$ и меньшая концентрация молочной кислоты в крови из области коронарного синуса ($p < 0,01$).

На этапах отключения АИК и поступления больных в реанимационное отделение отмечалось увеличение молочной кислоты в крови коронарного синуса. Однако у пациентов II группы молочной кислоты на этапах отключения искусственного кровообращения составляла 158% и при поступлении в отделение реанимации 129%, что соответственно на 18% и 31% меньше по сравнению с I группой. Это свидетельствует об улучшении углеводного обмена и активации глюконеогенеза.

Активность СОД в крови коронарного синуса снижалась у пациентов обеих групп, но у больных, получавших метапрот, оставалась выше по срав-

■ ***Таблица 17.*** *Сравнительная оценка весовых коэффициентов и критерия Фишера у больных при операции аорто-коронарного шунтирования на этапе отключения аппарата поступления в отделение реанимации*

Показатели	Весовые коэффициенты		Критерий Фишера
	I группа	II группа	
Среднее артериальное давление	0,1	0,52	4,5
Тройное произведение	2,34	1,81	4,1
Напряжение углекислого газа в артериальной крови	3,16	2,24	6,7
Концентрация лактата в крови коронарного синуса	1,93	0,87	5,2
Константа	–248,5	–180,9	

■ ***Таблица 18.*** *Решающее правило дифференциально-диагностической оценки больных I и II группы при операции аортокоронарного шунтирования*

Показатели	Весовые коэффициенты		Критерий Фишера
	I группа	II группа	
Концентрация молочной кислоты	0,04	0,27	4,1
Концентрация пировиноградной кислоты	28,2	39,8	6,0
Активность СОД	0,38	0,41	8,0
Содержание тиоловых групп	0,1	0,19	160,6

нению с контрольной группой. При этом на этапе отключения АИК превышение составляло 18 %, а при поступлении в отделение реанимации — 21 %. Динамика изменений активности СОД в крови, оттекающей от коронарного синуса, может быть объяснена антиоксидантной активностью препарата, связанной, возможно, с усилением синтеза СОД и каталазы.

Менее выраженная ишемия у пациентов, получавших метапрот, вероятно, обусловила меньшее повреждение мнокардиоцитов и клеток эндотелия коронарных сосудов, что обеспечивало большую компенсацию кровотока за счет коллатерального кровообращения и уменьшение выраженности реперфузионных повреждений (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004). С целью определения показаний к исполнению метапрота провели дифференциально-диагностическую оценку с помощью дискриманантного анализа всех этапов исследования пациентов обеих групп (табл. 18).

Полученные результаты свидетельствуют, что профилактическое назначение метапрота в первую очередь целесообразно больным, у которых до операции в венозной крови в основном повышена концентрация молочной кислоты и снижены активность СОД и содержание тиоловых групп.

Уравнение регрессии для данной модели имеет следующий вид:

$Y = 3,6 + 0,29 \times МК – 0,45 \times ПВК – 0,27 \times СОД – 1,0 \times SH.$

- При Y = 0,89 профилактическое использование метапрота у больного окажет наиболее положительное влияние на ход лечения при выполнении аортокоронарного шунтирования.
- При Y = 1,26 с помощью использованных методик у больного вряд ли будет выявлено достоверное влияние на ход лечения, но это не является противопоказанием к назначению метапрота. Однако такие значения редко встречаются даже у здоровых людей.

При ретроспективном решении полученного уравнения для больных, получавших метапрот, значения находились в интервале от 0,43 до 0,67, что дает основания утверждать об обоснованности использования метапрота у больных, которым предстоит операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

По данным диспансерных обследований населения патология органа слуха выявляется примерно у 6 % населения, причем на долю нейросенсорной тугоухости приходится основная часть поражений слуха — 78,9 %.

Особый интерес представляет тугоухость профессиональной этиологии, занимающая во всех высокоразвитых странах наибольший удельный вес среди других форм этой патологии. Причем профессиональная тугоухость развивается у рабочих шумовых профессий в самом трудоспособном возрасте, что ставит эту проблему в ряд социально важных. По данным различных авторов на кохлеарные невриты профессиональной этиологии приходится до 37 %

■ ***Таблица 19.*** *Пороги тонального слуха по воздушному звукопроведению в первые дни работы в условиях шума ($M \pm m$)*

Чистота звука, кГц	До начала работы в условиях шума (исходное состояние)			Сразу в конце рабочего дня в первые дни работы в условиях шума		
	I	II	III	I	II	III
0,125				28,2 ± 1,7	20,1 ± 1,4	27,4 ± 6,1
0,250				26,3 ± 2,5	28,6 ± 2,1	20,4 ± 1,8
0,5				29,8 ± 1,4	29,9 ± 1,7	25,6 ± 1,5
1	Норма	Норма	Норма	20,3 ± 1,7	25,5 ± 1,6	18,1 ± 1,7
2				29,4 ± 1,9	25,4 ± 1,9	20,7 ± 1,7
4				48,3 ± 2,5	40,7 ± 2,1	28,2 ± 2,2
6				49,2 ± 4,7	45,4 ± 3,2	35,6 ± 3,4
8				60,8 ± 3,8	51,2 ± 3,1	32,1 ± 3,8

Примечание. I группа — прием плацебо; II группа — применение стандартного лечебного комплекса, III группа — прием метапрота

среди всех форм нейросенсорной тугоухости. Поэтому профилактика развития профессиональной тугоухости является актуальной проблемой для отоларингологии. Предложено много способов и методов профилактики профессиональной нейросенсорной тугоухости.

В 1978–1980 гг. получил широкое распространение способ профилактики развития профессиональной тугоухости путем назначения различных медикаментозных средств, которые позволяют улучшить обменные процессы в кортиевом органе и сохранить его функцию в условиях длительных интенсивных нагрузок. Общепризнанной является следующая схема: витамины группы В (B_6 и B_{12}), апилак, АТФ, никотиновая кислота, поливитамины, беллоид. Обычно проводят такие курсы профилактического лечения в течение месяца 2 раза в год. Однако проведение таких курсов сопряжено с определенными трудностями (лица, работающие в условиях шумовых нагрузок, должны ежедневно приходить в медицинский пункт для проведения лечения, не все соглашаются на проведение ежедневных внутримышечных инъекций). Поэтому эффективность проводимого лечения не достигает желаемых результатов.

С целью профилактики развития профессиональной тугоухости был использован метапрот. Этиопатогенетическим обоснованием применения метапрота является его способность коррегировать негативные явления, развивающиеся при воздействии экстремальных факторов (утилизация недоокисленных продуктов, повышение синтеза РНК, устранение гипоксий и т. д.) (Смирнов А. В., 1993; Зарубина И. В., 2002).

Выявлен лечебный эффект метапрота как средства медикаментозной защиты от патологического воздействия интенсивного шума и изучена возможность его применения в целях профилактики развития профессиональной тугоухости. Разработана схема приема метапрота с целью профилактики развития профессиональной тугоухости: по 0,25 г внутрь 2 раза в день 4 цикла по 5 дней каждый с 2-дневным перерывом между циклами. Прием метапрота осуществляется по данной схеме один раз в полгода. Установлено, что у всех лиц, работающих в условиях интенсивных акустических нагрузок и применявших метапрот, отмечается в значительно меньшей степени повышение порогов восприятия звуков, чем в контрольной группе и в группе с применением стандартного комплексного лечения, что позволило сделать заключение о «шумозащитном эффекте» метапрота.

Получение положительного эффекта стало возможным после изучения состояния слуховой функции у лиц, работающих в условиях интенсивных акустических нагрузок, в зависимости от применения в целях профилактики развития профессиональной тугоухости метапрота.

Под наблюдением находилось 148 человек (возраст 22–24 года), работающих в условиях интенсивных акустических нагрузок (85–130 дБ) на протяжении 1–3 месяцев. Все обследованные были разделены на три группы: I — получавшие плацебо (глюконат кальция по 0,5 г) — 25 человек; II — прошедшие курс профилактической терапии по общепризнанной схеме (витамины группы В, апилак, АТФ, никотиновая кислота, поливитамины, беллоид) — 39 человек; III группа — прошедшие курс профилактической терапии метапротом — 84 человека.

Слуховая функция исследовалась на тональном аудиметре МА31 в объеме тональной пороговой аудиметрии. Она изучалась в динамике: до начала работы в условиях интенсивного шума, после рабочего дня, в конце рабочего дня после проведенно-

■ ***Таблица 20.*** *Пороги тонального слуха по воздушному звукопроведению после профилактического применения метапрота (M ± m)*

Чистота звука, кГц	До начала работы в условиях шума (исходное состояние)			Сразу в конце рабочего дня в первые дни работы в условиях шума		
	I	II	III	I	II	III
0,125	29,1 ± 1,2	18,5 ± 1,7	29,6 ± 1,6	8,6 ± 0,8	9,2 ± 0,7	2,3 ± 0,8
0,250	30,4 ± 1,5	27,2 ± 1,6	22,2 ± 1,9	10,3 ± 0,9	11,3 ± 0,9	10,1 ± 1,2
0,5	28,7 ± 1,4			12,4 ± 0,7	13,8 ± 0,8	6,7 ± 0,7
1	26,2 ± 1,3	28,8 ± 1,8	21,3 ± 1,7			
2	30,9 ± 2,2	26,2 ± 2,1	24,8 ± 2,0			
4	50,4 ± 2,4	38,3 ± 2,6	32,2 ± 2,1	24,4 ± 1,4	30,7 ± 2,0	19,6 ± 2,3
6	51,6 ± 2,6	47,0 ± 2,5	39,1 ± 2,7	38,3 ± 2,1	36,1 ± 2,7	22,1 ± 2,4
8	64,1 ± 2,7	50,4 ± 2,3	38,7 ± 3,2	52,1 ± 4,0	40,2 ± 2,9	22,5 ± 3,2

Примечание. I группа — прием плацебо; II группа — применение стандартного лечебного комплекса, III группа — прием метапрота

го первого курса профилактической терапии (через полгода работы в условиях интенсивного шума) и в нерабочий день после курса профилактической терапии (через год работы в условиях интенсивного шума).

Данные, полученные в каждой группе в динамике и в отдельных группах обследованных лиц, сравнивались друг с другом (табл. 19).

При плановом обследовании лиц через 1 год работы в условиях интенсивных акустических нагрузок установлено, что у 8 из 25 обследованных, принимавших плацебо (группа I), отмечено снижение слуха различной степени (32%); во II группе обследованных, принимавших курс профилактической терапии по общепринятой методике у 7 из 39 человек (17,9%) наблюдалось снижение слуха различной степени: в III группе обследованных, принимавших курс профилактической терапии метапротом по предложенной схеме, лишь у 5 из 84 человек имелись различной степени нарушения слуха (5,9%).

При этом следует отметить, что в группе обследованных лиц, принимавших метапрот, отмечалось в значительно меньшей степени повышение порогов восприятия звуков, чем в контрольной группе и в группе с применением комплексного стандартного лечения, особенно на высоких частотах (табл. 20).

Таким образом, эффективность профилактики развития профессиональной тугоухости при использовании метапрота повысилась в 3 раза (17,9 и 5,9%).

В результате проведенных исследований нами впервые выявлен лечебно-профилактический эффект метапрота как средства медикаментозной защиты от патологического воздействия интенсивного шума.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ишемический инсульт и патология сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, пороки клапанов сердца), диктующие необходимость кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения, часто сопряжены с неадекватным кровоснабжением мозга (Funahashi T. et al., 1994; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004). Они занимают одно из ведущих мест среди ишемических повреждений центральной нервной системы. Так, с конца 1970-х гг. инцидентность тяжелых повреждений нервной системы при кардиохирургической агрессии стабилизировалась на уровне около 5%, и сейчас она не имеет тенденции к дальнейшему снижению (Яснецов В. В., Новиков В. Е., 1994; Siesjo B. K. et al., 1996). Частота легких неврологических нарушений, по данным литературы, достигает 60%, а по наблюдениям E. D. Hall (1996) они встречаются у подавляющего числа больных после операций с искусственным кровообращением. По сведениям Е. И. Гусева (2006), обобщившим этот аспект проблемы, в России к трудовой деятельности возвращается 20% перенесших инсульт, а показатель резкой степени инвалидности составляет 0,32 на 1000 населения.

В настоящем разделе исследования оценена эффективность применения метапрота в сравнении с пирацетамом и глиатилином в качестве средств метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения. Обследованы 53 больных в возрасте от 49 до 69 лет с острыми

нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому и смешанному типам (32 мужчины и 21 женщина). Для избежания субъективизма в оценке состояния пациента и с целью формализации клинических показателей для последующей статистической обработки использовали шкалу MAST. Нами был оценен клинический эффект при применении метапрота и пирацетама у 31 больного с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии на фоне базисной терапии, включавшей внутривенное введение реополиглюкина, натрия хлорида, калия хлорида, трентала, рибоксина, лазикса, аскорбиновой кислоты, папаверина; внутримышечное введение анальгина, тавегила; подкожное введение гепарина и энтеральный прием аспирина.

В клиническом исследовании ориентировались на разовую дозу метапрота, эквивалентную экспериментальной в 12,5 мг/кг и на суточную дозу, соответствующую 25 мг/кг. Так как наряду с актопротектором метапротом в течение двух недель в качестве традиционной церебропротекторной терапии использовали пирацетам, то оценивали соответственно их комплексный метаболический эффект. При длительном назначении метапрота после его 7-дневного курса делали 2-дневный перерыв с последующим возобновлением приема лекарственного средства.

Обследуемые были разделены на 4 группы. Первая группа (n = 7), начиная с первого дня заболевания получала комбинацию пирацетама (ежедневная внутривенная инфузия 20 мл 20 %-го раствора пирацетама в течение 2-х недель) с сочетанным пероральным приемом метапрота по 4 таблетки (0,25 г в 1 таблетке) 2 раза в сутки в течение 5 дней с 2-х дневным перерывом и последующим 7-дневным приемом по 0,25 г 2 раза в сутки после еды. Вторая (n = 8) и третья (n = 7) группы получали соответственно метапрот по 2 и по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5 дней с 2-х дневным перерывом и последующим 7-дневным приемом по 0,25 г 2 раза в сутки после еды на фоне внутривенного введения аналогичной дозы пирацетама. В четвертой группе (n = 9) использовали один пирацетам в той же дозе. Помимо этого у 22 больных с аналогичной патологией изучали влияние на церебральный метаболизм церебролизина и глиатилина. Все пациенты были разделены на однородные группы. В 1-й группе (n = 8) метаболическая защита проводилась церебролизином с 1-го по 6-й день. У всех больных суточная доза препарата традиционно составляла 20 мл. Во 2-й группе (n = 12) комплексная терапия в первые 6 дней дополнялась глиатилином. Основываясь на данных, полученных при экспериментальном исследовании и особенностей проникновения холина альфосцерата (глиатилина) через гематоэнцефалический барьер при парентеральном введении в дозе превышающей 10 мг/кг у пациентов с гемисферным ишемическим инсультом вводили внутривенно капельно 2 грамма препарата 1 раз в сутки, что соответствовало экспериментальной разовой дозе 25 мг/кг. Уточнение диагноза и эффективность медикаментозной коррекции оценивали с помощью шкалы MAST, данных компьютерной томографии и церебральной оксиметрии.

У всех пациентов в плазме крови определяли концентрацию спонтанного и индуцированного малонового диальдегида, концентрацию восстановленного глутатиона, а также активность глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы (Смирнов В. В., 1995; Wass C. T., Lanier W. L., 1996; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2002). Кровь для исследования забирали из периферических вен в одно и то же время суток.

Для изучения влияния глиатилина и метапрота на состояние больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и протезирование клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения, а также уточнения информативной значимости церебральной оксиметрии обследованы 28 пациентов. Среди прооперированных было 20 мужчин и 8 женщин в возрасте от 47 до 61 года.

Вводный наркоз осуществляли внутривенным введением калипсола (2 мг/кг) и фентанила (15 мкг/кг). ИВЛ проводили в режиме контролируемой механической вентиляции (CMV) аппаратами Engstrom Erica из расчета минутного объема вентиляции 15 л/кг в минуту при объеме вдоха 10 мл/кг и при 60 % кислорода во вдыхаемой смеси. Поддержание анестезии проводили фентанилом (10 мкг/кг в час). Операции выполнялись с использованием искусственного кровообращения, умеренной гипотермии и фармако-холодовой кардиоплегии. Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) с обеих верхних конечностей производилась на аппарате НМА-4-01 «Нейромиан» (Россия) перед и после операцией до возвращения показателей к предоперационному уровню. Мониторирование насыщения мозговой ткани кислородом проводилось с помощью транскраниального оксиметра «INVOS 3100» (США) за сутки до операции и до последней регистрации ССВП.

Так, у больных с легкой и средней степенью тяжести патологии первая группа пациентов (n = 5), начиная с первых часов после операции, в течение 6 дней получала метапрот в дозе 2 г/сут. Вторая группа (n = 5) получала глиатилин в дозе 2 г/сут в течение 6 дней. В третьей (n = 5) и четвертой (n = 5) группах в качестве церебропротекторной терапии больные

■ ***Таблица 21.*** *Динамика неврологического статуса у больных с гемисферным ишемическим инсультом на фоне метаболической защиты пирацетамом, церебролизином и метапротом*

Показатели		Церебролизин 20 мл/сут (n = 8)	Пирацетам 4 г/сут + метапрот 0,5 г/сут (n = 7)	Пирацетам 4 г/сут (n = 9)
Шкала MAST (интегральная оценка)	При поступлении	65 ± 6,1	62,5 ± 5,67	66 ± 4,85
	На 6-й день	72,3 ± 4,2	68,9 ± 5,7	69,75 ± 5,8
	На 21-й день	83,5 ± 4,9	86,9 ± 6,2	84,7 ± 4,48
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей пирацетам				

■ ***Таблица 22.*** *Динамика неврологического статуса у больных с гемисферным ишемическим инсультом на фоне метаболической защиты пирацетамом, метапротом и глиатилином*

Показатели		Пирацетам 4 г/сут + метапрот 1 г/сут (n = 8)	Пирацетам 4 г/сут + метапрот 2 г/сут (n = 7)	Глиатилин 2 г/сут (n = 12)
Шкала MAST (интегральная оценка)	При поступлении	67,1 ± 3,9	64,1 ± 4,89	63,7 ± 5,05
	На 6-й день	71,2 ± 4,15	72,4 ± 3,8	73,9 ± 4,2
	На 21-й день	87,3 ± 4,93	96,2 ± 4,88*	97,5 ± 3,64*
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей пирацетам				

получали соответственно нимодипин и пирацетам по 0,01 г/сут и 4 г/сут соответственно в течение 6 дней. Пациенты с тяжелой степенью энцефалопатии были распределены на две группы, получавших соответственно пирацетам в суточной дозе 8 г и глиатилин в суточной дозе 2 г. Все препараты вводили внутривенно капельно, за исключением метапрота, для которого был использован пероральный чреззондовый путь введения. Эффективность медикаментозной коррекции оценивали по шкале Глазго и данным церебральной оксиметрии.

Кроме того, в динамике определяли содержание в плазме уровни спонтанного и индуцированного малонового диальдегида и восстановленного глутатиона. У кардиохирургических больных забор крови производили из яремной вены как во время операции, так и в послеоперационный период. После забора крови плазму отделяли, подвергали быстрому замораживанию в жидком азоте и в дальнейшем хранили в сосуде Дюара с жидким азотом вплоть до биохимического исследования. У пациентов с тяжелой степенью энцефалопатии проводили спинномозговые пункции через 24 и 48 ч после оперативного вмешательства. В полученном ликворе определяли концентрации лактата и пирувата.

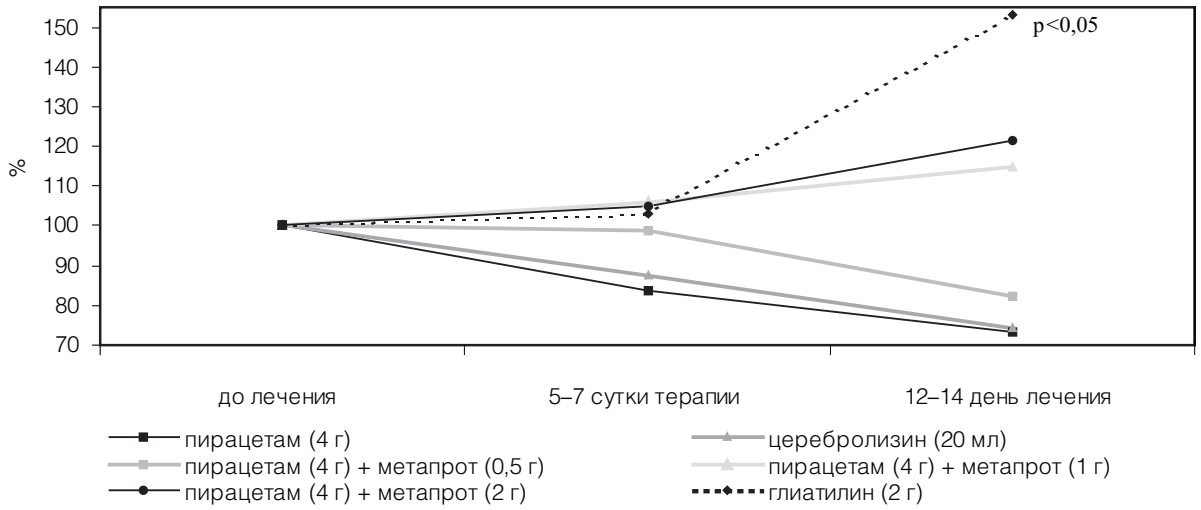
Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием дискриминантного и корреляционного анализа, реализованных в пакете статистических программ Statistica for Windows 95 v.5.0.

В изучаемых группах больных наблюдали достоверную однородность по интегральному показателю шкалы MAST на момент госпитализации пациентов. Однако на 21-й день с момента появления неврологического дефицита значимыми по сравнению с контрольной группой больных оказались лишь коэффициенты улучшения у пациентов, принимавших комбинацию пирацетама (4 г/сут) и метапрота (2 г/сут), а также глиатилина (2 г/сут) после курсового назначения препаратов.

Достоверный положительный эффект в динамике неврологического статуса больных наблюдали лишь к концу острого периода инсульта, что свидетельствует об эффективности лишь курсового назначения препаратов (табл. 21). Однако об определенном позитивном прогнозе, при использовании комбинации пирацетама с метапротом и глиатилина в дозах, приближающихся к максимальным суточным, уже на 6-е сутки терапии свидетельствовало достоверное снижение по данным транскраниальной оксиметрии содержания кислорода в венозном русле головного мозга, сохранявшееся у глиатилина в течение двух недель (табл. 22).

Выраженное активирующее действие холина альфосцерата (глиатилин), скорее всего, связано с непосредственным высвобождением холина в ткани мозга и синтезом ацетилхолина с последующим прямым положительным воздействием на нейротрансмиссию. Также благоприятное влияние препарата на функцию памяти, мышления, эмоциональную и поведенческую сферы можно объяснить постепенной нормализацией фосфолипидного состава мембран ишемизированных нейронов, сопровождающуюся улучшением мембранной пластичности и положительным воздействием на функцию коры головного мозга.

Активирующее воздействие на функциональное состояние мозга от комплексного назначения пирацетама и метапрота, возможно, связано с потенцированием эффектов препаратов. Так, действие пирацетама



■ ***Рисунок 3.*** *Динамика концентрации восстановленного глутатиона в крови у пациентов с ишемическим инсультом*

предположительно связано с активацией глутаматных рецепторов (Островская Р. У., 1994; Ковалев Г. И., 1996), а метапрота — со способностью усиливать в условиях циркуляторной гипоксии нейрональный захват кислорода. Подобное действие актопротектора, видимо, обусловлено, наряду с вазодилятаторным эффектом снижением препаратом аффинитета гемоглобина к кислороду, а значит увеличением последнего, отдаваемого мозговой ткани тем же объемом крови. Возможно, что препарат уменьшал деформируемость эритроцитов, что также обеспечивало оптимальные условия деоксигенации в капиллярном русле (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004).

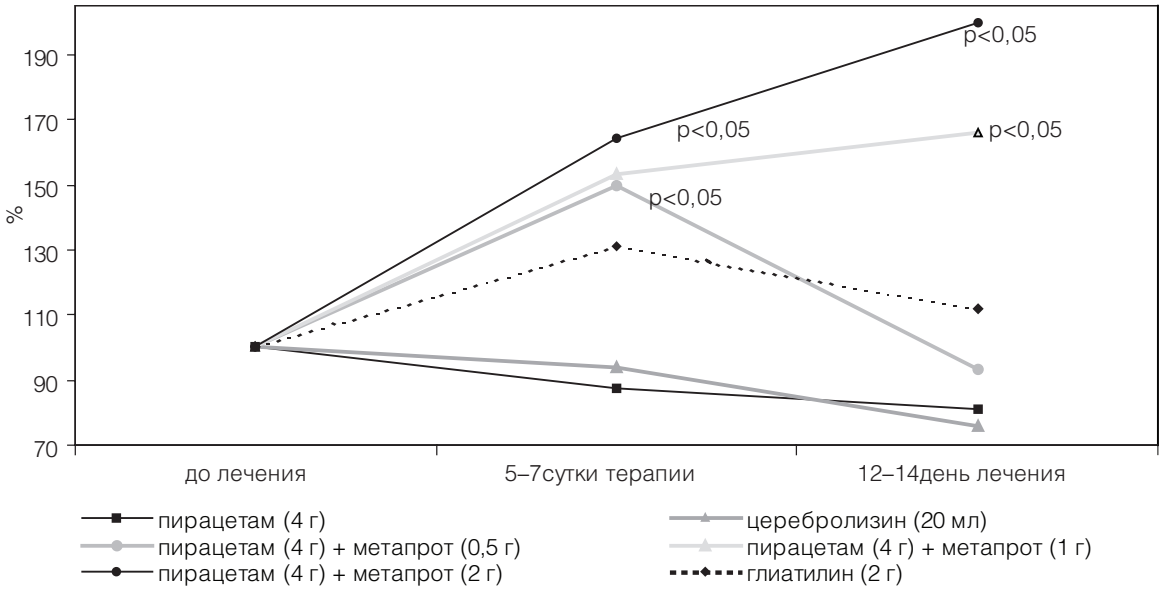
У всех больных в задачу исследования входило изучение системы ПОЛ-АОС и углеводного обмена по ряду тестов. Полученные данные сравнивались с результатами биохимического анализа у 18 человек в возрасте от 50 до 68 лет без выраженных признаков острой или хронической мозговой, сердечно-сосудистой, почечной и других видов недостаточности, представляющих по сути вариант возрастной нормы (контрольная группа).

Исследование не выявило различий в динамике исследуемых показателей при дополнительном включении в традиционную терапию пирацетама или церебролизина. Течение ишемического инсульта характеризовалось изменениями со стороны изучаемых показателей. Однако изначально достоверные различия как в первые часы до начала лечения, так и в последующем по большинству критериев у пациентов при дополнительном включении в традиционную терапию церебролизина по сравнению с метаболической защитой пирацетамом оказались не существенными в сравнении с таковыми у лиц без ОНМК. Лишь концентрация индуцированного малонового диальдегида (МДА) у пациентов с гемисферным ишемическим инсультом объективно превышала границы нормы для лиц соответствующего возраста.

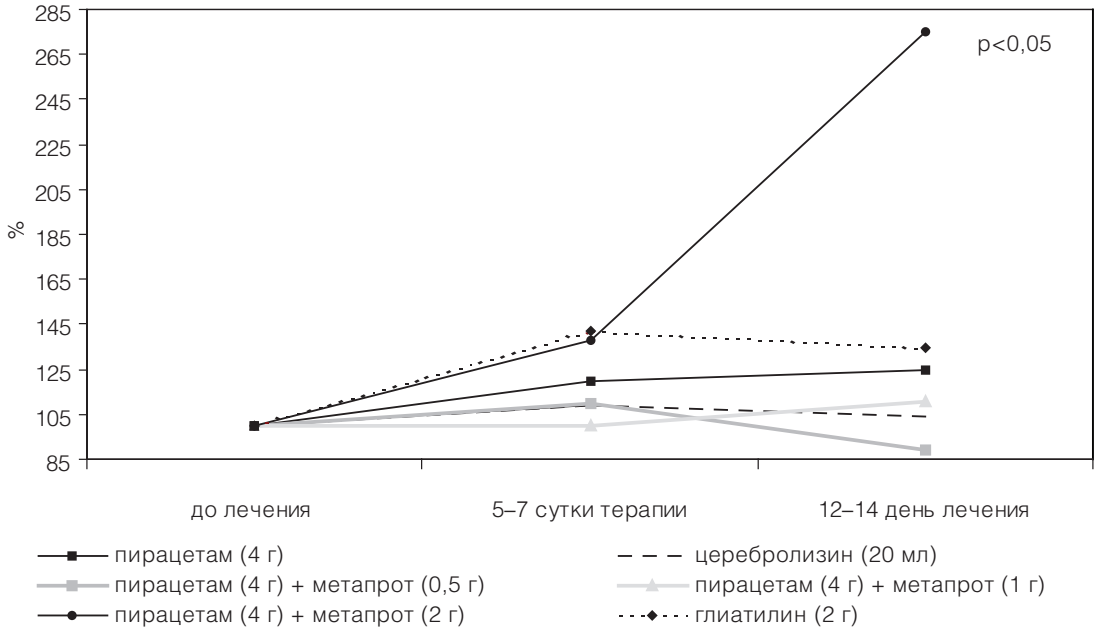
Анализ данных (связанных выборок) в динамике у больных позволил уточнить ряд следующих закономерностей. Так, в процессе лечения наблюдались умеренные изменения со стороны перекисного окисления липидов, проявившиеся в незначительном снижении уровня индуцированного МДА с тенденцией к нормализации концентрации последнего к 12–14 дню заболевания. Процесс сопровождался изменениями со стороны антиоксидантной системы, выразившимися в снижении уровня восстановленного глутатиона и глутатионредуктазы (рис. 3 и 4). Каких-либо достоверных различий в динамике глутатион-S-трансферазы и спонтанного МДА выявлено не было, что может свидетельствовать об их более низкой информативной значимости при данной патологии.

Изучение процессов пероксидации липидов в плазме крови у больных показало, что у всех обследованных больных к 12–14 дню заболевания в крови снижается содержание спонтанного и индуцированного МДА. В результате проведенной коррекции в группах, получавших комбинацию пирацетама (4 г/сут) и метапрота (2 г/сут и 1 г/сут), на 5–7 сутки лечения отмечен максимальный рост активности глутатионредуктазы и увеличение концентрации восстановленного глутатиона, увеличение активности глутатион-S-трансферазы. В группе, получавшей пирацетам и 0,5 г/сут метапрота, тоже отмечен подобный рост активности глутатионредуктазы к 5–7 дню терапии, однако к 14 суткам заболевания активность глутатионредуктазы возвращалась к исходному уровню вместе со снижением концентрации восстановленного глутатиона (рис. 4 и 5).

У пациентов, которым назначали глиатилин, отмечали наряду со снижением концентраций спон-



■ ***Рисунок 4.*** *Динамика концентрации глутатионредуктазы в крови у пациентов с ишемическим инсультом*



■ ***Рисунок 5.*** *Динамика концентрации глутатионтрасферазы в крови у пациентов с ишемическим инсультом*

танного и индуцированного МДА достоверное повышение содержания в плазме восстановленного глутатиона к 12 дню патологии, значимых отличий в ферментативном звене антиоксидантной системы на различных этапах исследования не наблюдали.

Таким образом, применение метапрота (2 г/сут) на фоне внутривенного введения пирацетама и глиатилина (2 г/сут) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в сравнении с контрольной группой лиц способствовало интенсификации утилизации кислорода, скорейшей нормализации жизненно важных функций, более выраженному регрессу неврологической симптоматики, повышению активности антиоксидантной системы и уменьшению интенсивности ПОЛ.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФУЗНОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В проведенных нами клинических исследованиях установлена выраженная терапевтическая актив-

■ ***Таблица 23.*** *Динамика неврологического статуса у пациентов с 3-й степенью послеоперационной энцефалопатии (n = 8)*

Показатели		Пирацетам (n = 4)	Глиатилин (n = 4)
Шкала Глазго (в баллах)	исходно	7,2 ± 0,5	6,9 ± 0,7
	через 1 сутки после операции	8,3 ± 1,2	8,5 ± 0,7
	через 2 дня после операции	8,7 ± 0,9	9,8 ± 0,9
	через 7 дней после операции	11,8 ± 0,5	14,8 ± 0,8*
Примечание. * — p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей пирацетам			

■ ***Таблица 24.*** *Концентрация спонтанного малонового диальдегида в плазме пациентов с 1-й и 2-й степенью послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии (n = 20)*

Препарат	До операции	После отключения АИК	Через 2 ч после операции	Через 1 сут после операции	Через 2 сут после операции	Через 7 сут после операции
1-я группа Метапрот 2 г/сут	5,35 ± 0,44	11,5 ± 0,28	13,62 ± 0,6*	12,75 ± 0,35	12,61 ± 0,54	8,12 ± 0,38*[a]
2-я группа Глиатилин 2 г/сут	5,36 ± 0,46	11,32 ± 0,428	13,46 ± 0,55*	12,2 ± 0,31	12,12 ± 0,35	9,01 ± 0,24*[a]
3-я группа Нимодипин 0,01 г/сут	4,86 ± 0,36	11,38 ± 0,39	13,56 ± 0,76*	12,32 ± 0,38	12,18 ± 0,43	9,93 ± 0,34*[a]
4-я группа Пирацетам 4 г/сут	5,04 ± 0,43	11,12 ± 0,36	13,32 ± 0,54*	12,66 ± 0,26*	13,04 ± 0,6*	11,23 ± 0,57
Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с показателями после отключения АИК. [a] — p < 0,05 по сравнению с группой больных, получавших пирацетам						

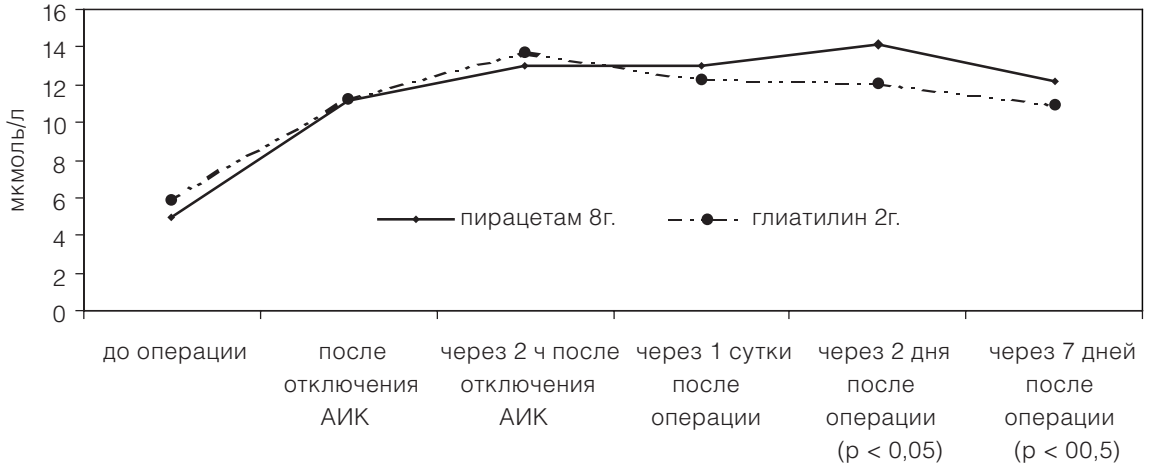
ность глиатилина и метапрота при патологии, связанной с локальными ишемическими поражениями головного мозга. Полученные результаты явились основанием для анализа эффективности этих препаратов при диффузных гипоксически-ишемических нарушениях. В качестве критериев эффективности церебральной метаболической терапии у пациентов с диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатией, обусловленной кардиохирургической агрессией в условиях искусственного кровообращения рассматривали быстроту исчезновения основных клинических (по шкале Глазго) и лабораторных признаков гипоксического состояния. Все больные были разделены на 2 группы: с 1–2-й (20 пациентов — 72%) и 3-й степенью (8 пациентов — 28%) тяжести энцефалопатии.

Наряду с изначальной однородностью суммарной оценки по шкале Глазго отмечали достоверную разницу динамики общемозговой симптоматики лишь после 6-дневного курса терапии глиатилином у больных с 3-й степенью тяжести энцефалопатии (табл. 23).

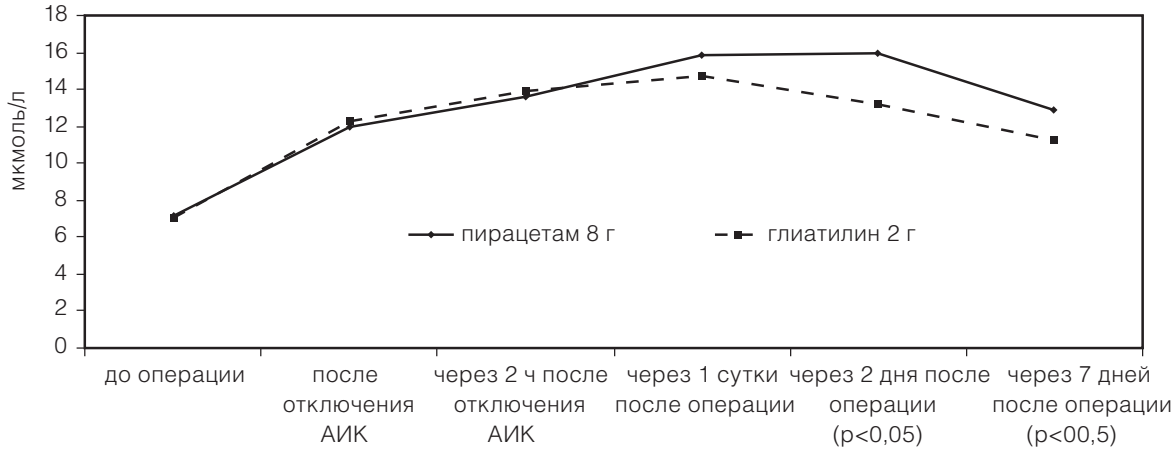
У больных с легкой и средней степенью острой диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии значимых отличий в группах среди изучаемого показателя выявлено не было. О динамике изменений лактата и пирувата при данной патологии, а именно, неполной утилизации пировиноградной кислоты в энергосинтезирующих структурах и сбросе ее в лактат, свидетельствует достоверное повышение соотношения лактат/пируват как в ликворе (в 1,18 раза), так и в плазме (в 1,62 раза) у пациентов с 3-й степенью энцефалопатии, получавших глиатилин, в сравнении с прооперированными, метаболическая коррекция которых осуществлялась пирацетамом.

Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ)/антиоксидантных систем (АОС) в крови у больных с 3-й степенью энцефалопатии в ходе исследования оценивали за 1 ч до оперативного вмешательства на различных его этапах и в послеоперационный период.

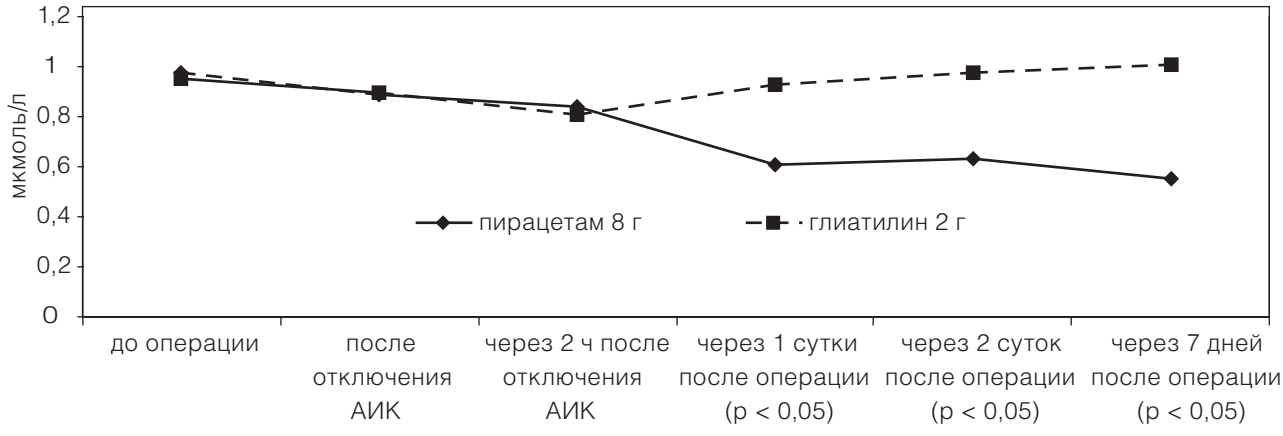
Вследствие объективной невозможности забора в динамике проб спинномозговой жидкости у пациентов с энцефалопатией 1-й и 2-й степени для оценки эффективности проводимой терапии ориентировались на пери- и послеоперационные показатели, отражающие состояние систем ПОЛ и АОС в плазме пациентов. Анализ полученных данных показал, что у всех пациентов с энцефалопатией 1-й и 2-й степени на фоне приема метапрота и глиатилина в процессе лечения отмечено снижение концентрации спонтанного МДА (рис. 6, табл. 24), оказавшееся достоверным у больных в 1, 2 и 3 группах (соответственно



■ ***Рисунок 6.*** *Динамика содержания спонтанного малонового диальдегида у пациентов с 3-й степенью диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии*



■ ***Рисунок 7.*** *Динамика содержания индуцированного малонового диальдегида у пациентов с 3-й степенью диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии*



■ ***Рисунок 8.*** *Динамика концентрации восстановленного глутатиона у пациентов с 3-й степенью диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии*

■ ***Таблица 25.*** *Концентрация индуцированного малонового диальдегида в плазме пациентов с 1-й и 2-й степенью послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии (n = 20)*

Препарат	До операции	После отключения АИК	Через 2 ч после операции	Через 1 сут после операции	Через 2 сут после операции	Через 7 сут после операции
1-я группа Метапрот 2 г/сут	6,44 ± 0,53	13,76 ± 0,76	15,1 ± 0,48*	15,46 ± 0,89*	15,0 ± 0,76*	10,1 ± 0,27*[a]
2-я группа Глиатилин 2 г/сут)	7,04 ± 0,6	12,25 ± 0,73	14,06 ± 0,48	14,86 ± 0,79	14,53 ± 0,94	9,6 ± 0,36*[a]
3-я группа Нимодипин 0,01 г/сут	6,62 ± 0,5	13,11 ± 0,65	14,07 ± 0,55	15,14 ± 0,84	14,7 ± 0,77	12,25 ± 0,68*
4-я группа Пирацетам 4 г/сут	7,32 ± 0,32	12,05 ± 0,56	13,76 ± 0,42	15,32 ± 0,74*	14,9 ± 0,44*	11,5 ± 0,34*
Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями после отключения АИК. [a] — $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших пирацетам						

■ ***Таблица 26.*** *Концентрация восстановленного глутатиона в плазме пациентов с 1-й и 2-й степенью послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии (n = 20)*

Препарат	До операции	После отключения АИК	Через 2 ч после операции	Через 1 сут после операции	Через 2 сут после операции	Через 7 сут после операции
1-я группа Метапрот 2 г/сут	0,91 ± 0,078	0,89 ± 0,092	0,69 ± 0,056*	0,78 ± 0,052	0,89 ± 0,044	1,07 ± 0,02*[a]
2-я группа Глиатилин 2 г/сут)	0,87 ± 0,63	0,94 ± 0,011	0,79 ± 0,038*	0,81 ± 0,045	0,90 ± 0,036	1,03 ± 0,05*[a]
3-я группа Нимодипин 0,01 г/сут	0,94 ± 0,097	0,83 ± 0,063	0,71 ± 0,06*	0,85 ± 0,076	0,81 ± 0,072	0,84 ± 0,045
4-я группа Пирацетам 4 г/сут	0,99 ± 0,014	0,97 ± 0,093	0,83 ± 0,052	0,74 ± 0,033*	0,75 ± 0,043*	0,79 ± 0,06*
Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями после отключения АИК. [a] — $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших пирацетам						

в 1,4; в 1,25 и 1,13 раза выше), а индуцированного МДА в 1 и 2 группах (в 1,14 и 1,2 раза) — лишь на 7-е сутки терапии в сравнении с пациентами, получавшими пирацетам (рис. 7, табл. 25). В результате проведенной коррекции в 1 и 2 группах определено повышение содержания восстановленного глутатиона (в 1,3 и 1,35 раза в сравнении с контрольной группой), а у прооперированных при лечении пирацетамом констатировали уменьшение концентрации последнего (рис. 8, табл. 26).

Использование в качестве метода оценки мозгового метаболизма церебральной оксиметрии позволило установить, что достоверные различия в динамике церебральной сатурации выявлены лишь у больных с тяжелой степенью энцефалопатии на фоне терапии метапротом и глиатилином, что характеризует их как препараты с выраженной ноотропной активностью. У пациентов с тяжелой степенью гипоксически-ишемической энцефалопатии после курсового приема метапрота и глиатилина достоверное снижение в ликворе концентрации лактата и повышения содержания пирувата, также может являться следствием нормализующего влияния препаратов на состояние механизмов энергообеспечения и уменьшения мощности малоэффективного гликолитического пути энергетического обмена. Более же выраженный регресс общемозговой симптоматики уже спустя неделю после начала терапии глиатилином в сравнении с пирацетамом, по сути, соответствует его центральному холиномиметическому эффекту с результирующим высокоэффективным действием на стабилизацию синаптической передачи. Достоверное же снижение сатурации в венозном русле головного мозга у лиц этой группы характеризует препарат в качестве средства активизирующего функциональное состояние нейронов головного мозга, возможно не только за счет повышения захвата им глюкозы и кислорода в условиях ишемии, но и предположительно метаболически опосредованного усиления мозгового кровотока.

Анализируя полученные данные, следует выделить выраженную способность метапрота и глиатилина преимущественно активировать мозговой метаболизм и нормализовать состояние пациента при тяжелых формах гипоксически-ишемического повреждения мозга уже на ранних этапах лечения

в сравнении с традиционно используемыми препаратами церебральной протекции, что диктует необходимость возможно более раннего их назначения у больных с послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии 3-й степени.

Таким образом, у пациентов с ишемическим инсультом и послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдались нарушения липопероксидации, проявившиеся повышением в крови уровней спонтанного и индуцированного малонового диальдегида, динамика концентрации которого наряду с изменениями в системе антиоксидантной защиты соответствовала регрессу неврологического дефицита и функциональной активности головного мозга. Метапрот (2 г/сут) и глиатилин (2 г/сут), в меньшей степени пирацетам (4 г/сут) оказывали церебропротекторное действие в остром периоде ишемического инсульта, заключающееся в выраженном регрессе неврологического дефицита, нормализации оксидативного статуса головного мозга, систем липидной пероксидации и антиоксидантной защиты (в сравнении с пирацетамом). При лечении послеоперационной энцефалопатии тяжелой степени применение метапрота (2 г/сут) и глиатилина (2 г/сут) приводит к нормализации общемозговой симптоматики, оптимизации в ликворе лактат-пируватного соотношения, активизации функционального состояния головного мозга в сопоставлении с пациентами, получавшими пирацетам.

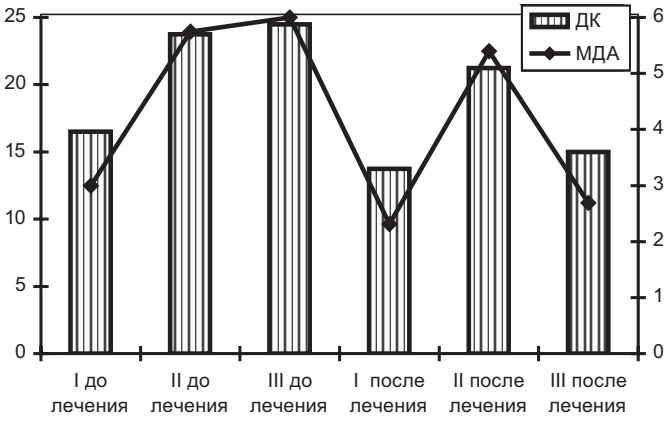
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАПРОТА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ГЕСТОЗЕ

Хроническая гипоксия плода занимает важнейшее место среди разнообразных состояний риска для плода и новорожденного. В структуре перинатальной смертности в 40–70 % случаев она является причиной мертворождений и смерти детей в раннем неонатальном периоде. Перинатальная гипоксия в 31–88 % случаев становится причиной повреждения центральной нервной системы, столь чувствительной к кислородной недостаточности. Как следствие перенесенной гипоксии у новорожденных нарушается соматическое и нервно-психическое развитие, затрудняющее в последствии их социальную адаптацию. В возникновении и развитии гипоксии плода роль отводится гестозу, частота которого составляет до 20 % по отношению к числу родов (Redman C., Roberts J., 1993).

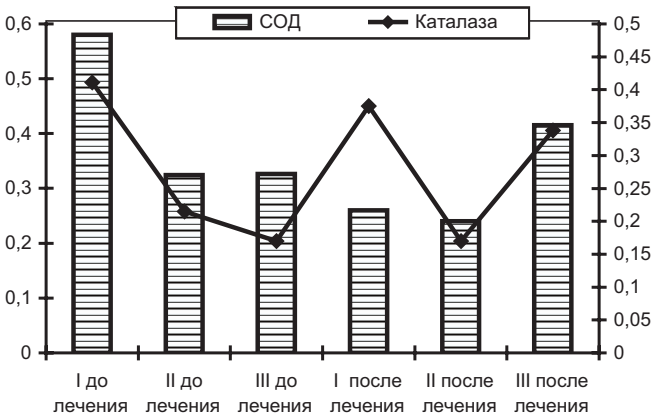
В основе гестоза лежат метаболические нарушения, характеризующиеся накоплением недоокисленных продуктов обмена веществ в условиях ацидоза и избыточной липопероксидации, а также повреждение диффузионных и перфузионных процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе (Шанин Ю. Н. и др., 2003). Одним из пусковых механизмов развития гестоза является инвазия трофобласта в спиральные артерии, которые остаются нерасширенными и не имеют типичных гестционных изменений. Трофобласт, будучи в состоянии гипоперфузии, оказывает выраженное влияние на весь плацентарный комплекс. Предполагается, что высвобождение свободных радикалов трофобластом в условиях недостаточности АТФ индуцирует процессы ПОЛ в плодово-плацентарных сосудах, а активация эндотелиоцитов матери элементами трофобласта, в свою очередь, запускает процессы избыточной липопероксидации в маточно-плацентарном, а затем и в системном кровотоке матери. Важную роль в развитии гестоза играет патология эндотелия сосудов, приводящая к сужению их просвета. Характерными морфологическими изменениями являются гломерулярный эндотелиоз, несвойственный другой патологии, а также ультраструктурные изменения в плацентарном ложе и пограничных сосудах матки.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что ведущая роль в патофизиологических механизмах развития этой патологии все же принадлежит антиоксидантной недостаточности и избыточной интенсификации процессов липопероксидации. Выраженность клинических проявлений зависит от соотношения между интенсивностью и длительностью воздействия патогенных факторов риска и состоятельностью системы антиоксидантной защиты, определяющей адаптивные возможности беременной и плода.

Многосторонний и, главным образом, неспецифический характер этих нарушений позволил нам в совместной работе с Г.Б.Рябининым с лечебной целью использовать в составе комплексной терапии метапрот и оценить его действие на состояние плода, новорожденного, клиническое течение родов и послеродового периода. Исследование выполнено на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии МО РФ и родильного дома № 9 г. Санкт-Петербурга. В исследование было включено 157 беременных женщин и их плодов. Пациентки были разделены на группы: 1-я — 50 женщин, без признаков внутриутробного страдания плода составили контрольную группу; 2-я — 60 женщин с осложненной гестозом беременностью, получавшие общепринятую комплексную терапию составили группу сравнения; 3-я — 47 беременных женщин с гипоксией плода получали в дополнение к комплексной терапии метапрот. Метапрот назначался курсом продолжительностью 5 дней перорально в



■ ***Рисунок 9.*** *Влияние метапрота на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови беременных ДК – диеновые коньюгаты (мкмоль/л); МДА – малоновый диальдегид (мкмоль/л).*



■ ***Рисунок 10.*** *Влияние метапрота на активность антиоксидантной системы в крови беременных СОД – супероксиддисмутаза (А/мг белка)*

суточной дозе 10 мг/кг массы тела, в 3 приема. Средний возраст пациенток составил 24,7 ± 2,1 года. По анамнестическим данным группы беременных были сопоставимы по социальному статусу, семейному положению, материально-бытовым условиям.

Следует отметить, что гипоксия плода чаще всего осложняла течение беременности у первородящих женщин. В группах женщин с гестозом наблюдались такие осложнения, как ранний токсикоз, анемия беременных, угроза прерывания беременности. Течение гестоза сопровождалось усилением процессов липопероксидации и снижением активности антиоксидантных систем, что регистрировалось по изменению соответствующих показателей в крови и ткани плаценты беременных. Включение метапрота в комплекс лечебных мероприятий нормализовывало антиоксидантный статус организма. В крови беременных женщин по сравнению с исходным состоянием (до лечения) снижалось в 2,2 раза содержание малонового диальдегида и в 1,7 раза содержание диеновых конъюгатов (рис. 9).

На фоне действия метапрота возрастала активность каталазы в 2 раза и супероксиддисмутазы в 1,4 раза, увеличивалось содержание восстановленного глутатиона в 1,3 раза (рис. 10). Показатели в группе пациентов, получавших метапрот, также выгодно отличались от соответствующих значений в группе женщин, получавших традиционную терапию. Так, содержание МДА было ниже в 2 раза, диеновых конъюгатов в 1,4 раза, восстановленного глутатиона возрастала в 1,2 раза, активность каталазы увеличивалась в 1,9 раза, а каталазы — в 1,8 раза.

В ткани плаценты беременных с гестозом на фоне приема метапрота также снижалось содержание продуктов перекисного окисления липидов и увеличивалась активность антиоксидантных ферментов и содержание восстановленного глутатиона. Наряду с антиоксидантными эффектами метапрот нормализовал уровень лактата и пирувата в крови и плаценте пациенток, что препятствовала развитию лактацидоза и способствовало стабилизации углеводного обмена.

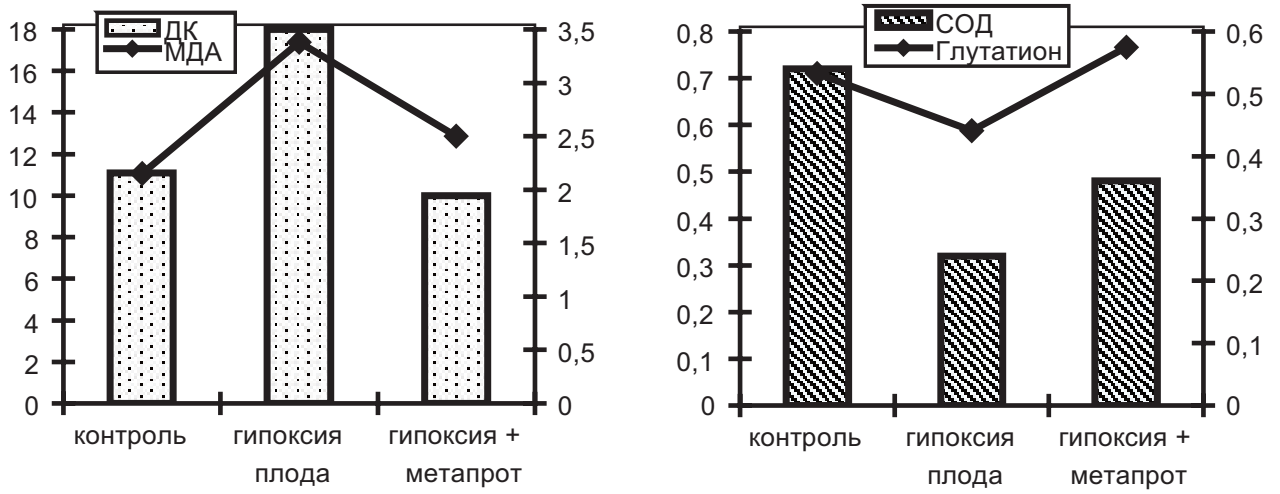
Состояние плода оценивали с помощью фетального мониторинга по изменениям показателей его сердечной деятельности в условиях нестрессового теста. Включение метапрота в схему лечения гестоза уже через сутки приводило к улучшению состояния плода по сравнению с общепринятой терапией, что регистрировалось по бальной системе шкалы E. R. Lyons и соавторов (1979).

Состояние новорожденных на 1-й и 5-й минуте жизни оценивали по шкале V. Apgar (1953). В плазме крови, полученной из сосудов пуповины сразу после рождения ребенка, определяли показатели ПОЛ и антиоксидантной системы, содержание лактата и пирувата. Об адаптационных возможностях новорожденных судили по динамике неврологического и соматического статуса в неонатальном периоде, длительности пребывания детей в стационаре. Гестационный возраст новорожденных во всех группах находился в пределах от 37 до 42 недель. В группе рожениц, получавших традиционную терапию, 25% детей имели оценку 6 и менее баллов и нуждались в проведении реанимационных мероприятий. В группе женщин, получавших метапрот в дополнение к традиционной терапии, таких новорожденных было в 2,9 раз меньше. На 5-й минуте жизни 10% новорожденных, перенесших гипоксию, имели оценку по шкале V.Apgar 6 и менее баллов, что является плохим прогностическим признаком (табл. 27)

В группе женщин, получавших метапрот, таких детей не было, а средняя оценка по шкале V. Apgar

■ ***Таблица 27.*** *Характеристика групп новорожденных*

Группы, показатели	1-я (контроль, n = 50)	2-я (с гипоксией плода, n = 60)	3-я (с гипоксией, получавшие метапрот, n = 47)
Масса тела, г	3418 ± 137	3209 ± 183	3250 ± 179
Оценка по V. Apgar На 1-й мин На 5-й мин	 7,95 ± 0,24 8,93 ± 0,20	 6,66 ± 0,32 7,89 ± 0,29	 7,62 ± 0,26* 8,74 ± 0,29*
Частота неврологических нарушений, %	8,0	43,3	27,7*
Примечание. * — p < 0,05 по сравнению со 2-й группой			



■ ***Рисунок 11.*** *Изменение показателей ПОЛ и активности антиоксидантных систем в крови новорожденных ДК — диеновые коньюгаты (мкмоль/л); МДА — малоновый диальдегид (мкмоль/л); СОД — супероксиддисмутаза (А/мг белка)*

на 1-й и 5-й минуте жизни детей была достоверно выше, чем в других группах. У этих новорожденных в 1,6 раза реже наблюдались поражения центральной нервной системы, да и те носили более легкий характер. Таким образом, улучшение состояния новорожденных на фоне приема матерями метапрота приводило к сокращению сроков их пребывания в клинике.

Включение метапрота в комплексную терапию матерей с гестозом и гипоксией плода приводило к нормализации оксидативного статуса новорожденных. При общепринятом лечении гипоксии плода у новорожденных наблюдались метаболические нарушения. По сравнению с контрольной группой в крови новорожденных увеличивалось в 1,6 раза содержание диеновых конъюгатов, в 1,9 раза содержание МДА. У этих детей отмечалось снижение в 2,3 раза активности супероксиддисмутазы и в 1,4 раза каталазы, в 1,2 раза содержания восстановленного глутатиона, возрастало в 2,3 раза величина отношения лактата к пирувату. В результате приема метапрота содержание продуктов перекисного окисления липидов уменьшалось по сравнению с группой пациенток, получавших общепринятую терапию. Так, содержание МДА снизилось в 1,7 раза, а диеновых конъюгатов в 1,8 раз. На фоне метапрота в крови новорожденных увеличивалось в 1,3 раза содержание восстановленного глутатиона и в 1,6 раз активности супероксиддисмутазы (рис. 11).

Наряду с этим в 1,8 раз снижалось содержание лактата и величина отношения лактата к пирувату в 1,7 раз. Применение метапрота привело к улучшению функционального состояния плода и новорожденного, уменьшению в 1,6 раза частоты и тяжести перинатальных энцефалопатий, к уменьшению в 2,2 раза частоты оперативного родоразрешения и некоторых осложнений родового акта. Это свидетельствует о патогенетической обоснованности включения метапрота в комплекс терапии хронической гипоксии плода при гестозе.

Таким образом, включение беременным женщинам в комплексную терапию хронической гипоксии плода при гестозе метапрота приводит к нормализации патологических изменений в системах ПОЛ/антиоксидантная система, сохранению показателей углеводного обмена на уровне, характерном для

здоровых женщин. Применение метапрота улучшает функциональное состояние плода и новорожденного, снижает частоту и тяжесть перинатальных энцефалопатий. Наряду с этим снижается частота оперативного родоразрешения и слабости родовой деятельности, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде. При хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом, беременным в комплекс лечебных мероприятий целесообразно включать метапрот, назначая его курсом 5 дней в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном исследовании представлены данные о разнообразных эффектах метапрота, зарегистрированных при изучении его клинических эффектов. В целом, метапрот оказывает положительное действие в отношении многих патологических состояний, где патогенетическими компонентами выступают гипоксия, ишемия, снижение биосинтеза белка, дегенерация тканей. В основе клинических эффектов метапрота лежит его способность активировать синтезы РНК и белков в нервной и мышечной ткани, повышать микроциркуляцию важнейших органов (миокард, мозг, печень), оптимизировать энергопродукцию и энерготраты в основном за счет более экономного расходования энергии АТФ и стимуляции глюконеогенеза, усиливать репаративные процессы в тканях (Зарубина И. В. и др., 2001; Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2002; Шабанов П. Д. и др., 2009). Все это и определяет показания к применению метапрота, ориентированные на преодоление последствий ишемии и гипоксии, восстановление энергетики и стимуляцию репарации в различных тканях и органах.

Литература

1. *Болехан А. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Экспериментальное обоснование применения бемитила в сочетании с трекрезаном и полиоксидонием при бронхолегочном воспалении // Психофармакол. и биол. наркол. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1555–1562.
2. *Винакмен Ю. А., Лобзин Ю. В., Финогеев Ю. П., Усков А. Н.* Инфекционные болезни. Справочник для всех. — СПб. : ДЕАН, 2000. — 288 с.
3. *Востриков В. В., Бушкова Н. В., Кузенбаева Л. Б., Павленко В. П., Шабанов П. Д.* Коррекция постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с помощью препаратов метаболического типа действия // Психофармакол. и биол. наркол. — 2006. — Т. 6, № 1–2. — С. 1226-1231.
4. *Ганапольский В. П., Елистратов А. А., Александров П. В., Шабанов П. Д., Мокеева Н. Г.* Метеоадаптогенные свойства ноотропных средств // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. — 2007. — № 4 (20). — С. 61–66.
5. *Гречко А. Т.* Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция «быстродействующими адаптогенами» // Междунар. мед. обзоры. — 1994. — Т. 2, № 5. — С. 330–333.
6. *Евсеева М. А., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Шабанов П. Д.* Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 2–24.
7. *Зарубина И. В.* Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма (обзор) // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
8. *Зарубина И. В., Миронова О. П.* Антиоксидантная защита головного мозга при острой гипоксии бемитилом // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — № 2. — С. 165–167.
9. *Зарубина И. В., Миронова О. П.* Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, № 3. — С. 28–30.
10. *Зарубина И. В., Миронова О. П.* Механизмы антиоксидантного действия бемитила // Психофармакол. и биол. наркол. — 2002. — Т. 2, № 1–2. — С. 219–224.
11. *Зарубина И. В., Миронова О. П., Шабанов П. Д.* Триметазидин как церебропротектор // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 47–51.
12. *Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Агаджанян Е. Ф., Шабанов П. Д.* Противоастеническое действие производных бензимидазола при черепно- мозговой травме // Роль аффективных нарушений в развитии психической патологии (прошлое, настоящее, будущее). — СПб., 2006. — С. 216–223.
13. *Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Агаджанян Е. Ф., Шабанов П. Д.* Эффективность бемитила и пиразидола у больных с церебрастенией вследствие черепно-мозговой травмы // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 11. — С. 59–62.
14. *Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д.* Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. — СПб. : Элби-СПб, 2006. — 208 с.
15. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Бемитил в качестве антиоксидантного средства при активации перекисного окисления липидов гипоксическим фактором: Метод. рекомендации для врачей. — СПб., 2002. — 21 с.
16. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Значение индивидуальной устойчивости к гипоксии для коррекции последствий черепно-мозговой травмы // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 8. — С. 919–925.
17. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб. : Н-Л, 2004. — 368 с.

18. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Применение комбинации бемитила с пиразидолом у больных с последствияи черепно-мозговой травмы // Естествознание и гуманизм. — 2006. — Т. 3, № 4. — С. 25–26.
19. *Зарубина И. В., Юнусов И. А., Шабанов П. Д.* Эффективность антигипоксантов при травматическом токсикозе // Мед.-биол. и социально-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2009. — №2. — С. 68–72.
20. *Ковалев Г. В.* Ноотропные средства. — Волгоград, 1990. — 368 с.
21. *Ковалев Г. И.* Активация глутаматных рецепторов мозга как механизм психофармакологического эффекта пирацетама // Мед. -фарм. вестник. — 1996. — № 3. — С. 49–53.
22. *Лесиовская Е. Е., Пастушенков Л. В.* Фармакотерапия с основами фитотерапии: Учебное пособие. — М.: Гэотар-мед, 2003. — 592 с.
23. *Лукк М. В., Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2008. — Т. 8, № 1–2. — С. 2255–2263.
24. *Лукьянова Л. Д.* Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. — М. ; Воронеж: Истоки, 2004. — С. 8–50.
25. *Лукьянова Л. Д.* Функционально-метаболические особенности животных с различной резистентностью к гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. — М.-Воронеж: Истоки, 2004. — С. 156–169.
26. *Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М.* Параметры аденилатного пула как предикторы нарушений энергетического обмена в гепатоцитах при гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 136, № 7. — С. 41–44.
27. *Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., Белоусова В. В.* Влияние различных концентраций кислорода на содержание АТФ в изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, № 12. — С. 576 — 581.
28. *Марышева В. В., Гаврев А. И., Торкунов П. А., Григорьев С. Г.* Синтез и фармакологическая активность производных тиазоло(5,4-b)индола // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 2–19.
29. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М. : Hypoxia Medical Ltd., 1993. — 331 с.
30. *Меерсон Ф. З.* Адаптация к стрессу и гипоксия // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — № 1. — С. 574–575.
31. *Миронова О. П., Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Этомерзол как антиоксидантное средство // Биомед. химия. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 434–442.
32. *Новиков В. Е., Понамарева Н. И., Шабанов П. Д.* Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. — Смоленск-СПб.: Элби-СПб, 2008. — 176 с.
33. *Новиков В. Е., Понамарева Н. И., Шабанов П. Д.* Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке головного мозга // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 3–55.
34. *Новиков В. П.* Инфаркт миокарда. — СПб. : Лань, 2000. — 336 с.
35. *Нурмхаметов Р.* Ноотропные препараты в современной неврологии // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 9. — С. 438–440.
36. *Островская Р. У.* ГОМК как универсальный регулятор эндогенного метаболизма // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. Матер. Рос. научн. конф. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 76.
37. *Островская Р. У.* Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов // Антидепрессанты и ноотропы. Тр. ЛНИИПНИ им. В. М. Бехтерева. — Л., 1982. — Т. 101. — С. 101–113.
38. Регистр лекарственных средств России-2006. Серия РЛС-доктор. Неврология и психиатрия. — 2006. — 670 с.
39. *Смирнов А. В.* Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологические активные вещества. — 1993. — Вып. 25. — С. 5–8.
40. *Смирнов А. В., Криворучко Б. И.* Гипоксия и ее фармакологическая коррекция — одна из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии // Анестезиол. и реаниматол. — 1997. — № 3. — С. 97–98.
41. *Смирнов В. В.* Глутатион-зависимая антиоксидантная система головного мозга при черепно-мозговой травме: Автореф. …. канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 23 с.
42. *Хабаров И. Ю., Кучменко Д. Н., Костюк Г. П.* и др. Особенности клиники и фармакологическая коррекция астенических расстройств при сочетанной травме у военнослужащих // Вестн. Рос. воен. -мед. академии. — 2007. — № 2(18). — С. 54–58.
43. *Цыган В. Н., Акперов Э. К., Востриков В. В., Шабанов П. Д.* Иммунные дисфункции у наркозависимых и способы их коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, №4. — С. 2-81.
44. *Цыган В. Н., Шабанов П. Д., Востриков В. В*. и др. Иммунонаркология / Под ред. В. Н. Цыгана и П. Д. Шабанова. — СПб. : Элби-СПб, 2008. — 224 с.
45. *Шабанов П. Д.* Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. — СПб. : ВМедА, 2002. — 72 с.
46. *Шабанов П. Д.* Гипоксия и антигипоксанты // Вестник Рос. Воен.-мед. академии. — 2003. — №1 (9). — С. 111–121.
47. *Шабанов П. Д.* Психофармакология. — СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
48. *Шабанов П. Д., Вислобоков А. И., Марышева В. В., Мельников К. Н.* Мембранные эффекты антигипоксан-

тов // Вестник Рос. Воен.-мед. академии. — 2005. — №1 (13). — С. 67–78.
49. *Шабанов П. Д., Вислобоков А. И., Марышева В. В., Мельников К. Н.* Метаболические и мембранные эффекты аминотиоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 1046–1063.
50. *Шабанов П. Д., Востриков В. В., Бушкова Н. В.* и др. Препараты метаболического типа действия (кортексин, пирамил, трамелан) в комплексном лечении постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом // Клин. патофизиол. — 2006. — № 1. — С. 66–71.
51. *Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Елистратов А. А.* Сравнительное изучение метеоадаптогенных свойств пептидных и непептидных препаратов у здоровых добровольцев // Мед. акад. журн. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 42–48.
52. *Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Прокопенко С. М.* Изучение метеоадаптогенных свойств антигипоксантов в условиях быстрой сменяемости климатических факторов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2008. — Т. 8, № 1–2. — С. 2382–2383.
53. *Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н.* Лечение посттравматической церебрастении антигипоксантами // Вестник Рос. воен. -мед. академии. — 2005. — № 2 (14). — С. 38–41.
54. *Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Цыган В. Н.* Фармакологические корректоры гипоксии / Под ред. А. Б. Белевитина. — СПб: Н-Л, 2009. — 916 с.
55. *Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В.* Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). — СПб. : Элби, 2003. — 128 с.
56. *Яснецов В. В., Новиков В. Е.* Фармакотерапия отека головного мозга. М. : ВИНИТИ. 1994. — 24 с.
57. *Bellomo G.* Cell damage by oxygen free radicals // Cytotechnology. — 1991. — Vol. 1. — P. 71–73.
58. *Funahashi T., Floyd R. A., Carney J. M.* Age effect on brain pH during ischemia/reperfusion and pH influence on peroxidation // Neurobiol. Aging. — 1994. — Vol. 15. — P. 161–167.
59. *Grynberg A., Demaison L.* Faaty acid oxidation in the heart // J. Cardiovavasc. Pharmacol. — 1996. — Vol. 1996, Suppl. 1. — P. S 11–17.
60. *Hall E. D.* Brain attack. Acute therapeutic interventions. Free radical scavengers and antioxidants // Neurosurg. Clin. N. Amer. — 1997. — Vol. 8, № 2. — P. 195–206.
61. *Kjellmer J.* Mechanisms of perinatal brain damage // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23. — P. 675–679.
62. *Lopaschuk G. D., Stanley W. C.* Glucose metabolism in the ischemic Heart // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 313–315.
63. *Redman C., Roberts J.* Management of pre-eclampsia // Lancet. — 1993. — Vol. 341, № 8858. — P. 1451–1454.
64. *Siesjo B. K., Katsura K. I., Kristion T.* et al. Molecular mechanisms of acidosis-mediated damage // Acta Neurochr. Suppl. (Wien). — 1996. — Vol. 66. — P. 8–14.
65. *Wass C. T., Lanier W. L.* Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations // Mayo Clin. Proc. — 1996. — Vol. 71, № 8. — P. 801–812.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF METAPROT, A NEW ANTIASTHENIC DRUG WITH PSYCHOACTIVATING PROPERTIES

P. D. Shabanov

◆ Summary. The clinical data concerning the effects of metaprot, a new original Russian drug, on virus hepatitis A, chronic nonspecific diseases of the pulmonary system, in complex therapy of radial disease, neuromuscular diseases, ischemic heart disease, for prevention of ischemic and reperfusion disorders after aortocoronar schunting, hard hearing, as a metabolic defender of the brain in acute disorders of the brain blood flow, for the correction postoperational diffuse hypoxic and ischemic encephalopathy and fetus hypoxia in pregnant women are reviewed. The pharmacokinetics of metaprot is represented too. It is concluded that metaprot is an effective drug in pathology to be considered.

◆ Key words: metaprot; hepatitis A; chronic diseases of the lung; ischemic heart disease; insult; hypoxia; encephalopathy.

◆ Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии.
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
E·mail: pdshabanov@mail.ru

Shabanov Petr Dmitrievich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology.
Military Medical Academy. Military Medical Academy,
194044, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6.
E·mail: pdshabanov@mail.ru