

Концентрации пропранолола (анаприлина) в сыворотке крови и слюне

| № | Сыворотка | | | Слюна | | |
|----|--------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| | C _{max} , нг/мл | C _{avg} , нг/мл | T _{1/2} , ч | C _{max} , нг/мл | C _{avg} , нг/мл | T _{1/2} , ч |
| 1. | 126 | 146,7 | 18,4 | 228,9 | 278,2 | 17,3 |
| 2. | 45,97 | 62,97 | 33,2 | 102,56 | 131,27 | 17,42 |
| 3. | 70,71 | 99 | 43,2 | 523,4 | 67,6 | 20,67 |
| 4. | 166 | 180 | 48 | 220 | 250 | 16,3 |

Проведен анализ зависимости концентраций между содержанием препарата в сыворотке крови и слюне при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена $r_s = 0,7679$. Критическое значение для уровня значимости $\alpha = 0,05$ при $n = 8$ составляет 0,738, что меньше полученного нами. Тем самым корреляция статистически значима ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на необходимость определения индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств у пациентов. Разработанная технология позволяет наиболее полно использовать хорошо зарекомендовавшие лекарственные средства. Учитывая стоимость анаприлина в сравнении с другими гипотензивными средствами, преимущества рационально подобранной терапии (ВЭЖХ мониторинг) являются ценными для больных артериальной гипертензией. Определение пропранолола в слюне открывает перспективу мониторинга, не прибегая к болезненным венопункциям.

У двоих пациентов, принимавших бисопролол, отмечено превышение оптимального уровня терапевтического коридора и в то же время артериальное давление превышало 155 и 80 мм рт.ст. ЧСС более 77 в минуту. В данном случае, по-видимому, необходима смена препарата, а не увеличение дозы.

β -адреноблокаторы с использованием технологий терапевтического лекарственного мониторинга дают возможность получить лучшие результаты при лечении больных с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, тахисистолическими нарушениями ритма сердца, тревожными состояниями.

Полученные результаты позволяют применить анаприлиновый тест для оценки скорости биотрансформации печеночными ферментами p-450 и определить функциональное состояние печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. β -адреноблокаторы в гериатрической практике / Л.Б. Лазебник [и др.] // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 16.
2. Бета-адреноблокаторы / Ю.Н. Беленков [и др.] // Клиническая фармакология и токсикология. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 91–95.
3. Лоуренс Д.С. Клиническая фармакология / Д.С. Лоуренс, П.Н. Бенит. – М., 1993. – Т. 1. – С. 262–263.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Вильнюс, 1994. – Т. 1. – С. 258–261.
5. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Тиц. – М., 1997.
6. Holmer S.R., Hense H.W., Danser A.H.J. et al. // Heart. – 1998. – Vol. 80, N 1. – С. 45–48.
7. Schulz M. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics / M. Schulz, A. Schmoldt // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58. – P. 447–474.
8. The secretion of propranolol enantiomers in human saliva: evidence for active transport? / K.M. Hold [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1995. – Vol. 13, N 11. – P. 1401–1407.

Л.Л. Зубкова, А.Ю. Ерентуева

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА СИНДРОМА ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13)

Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

Известно, что инициальным звеном патогенеза наследственных форм патологии являются генные, геномные и хромосомные мутации. Особенности патогенеза наследственных болезней в основном определяются тремя факторами:

- 1) характером повреждения наследственных структур;
- 2) генетически детерминированными морфофизиологическими особенностями организма;

3) воздействием факторов окружающей среды [1].

Эти факторы и обуславливают уникальный характер протекания патологических процессов в каждом конкретном организме. Характерной особенностью патогенеза хромосомных болезней является раннее нарушение морфогенеза, в основе которого лежит несбалансированность генома. Избыток хромосомного материала менее клинически значим по сравнению с его потерей. Например, утрата одной из аутосом не позволяет осуществиться имплантации яйцеклетки в матке. В то же время известны хромосомные синдромы, обусловленные трисомиями по различным хромосомам. Избыток или недостаток гетерохроматизированных участков хромосом может и не иметь клинических последствий. В отличие от этого потеря эухроматина всегда приводит к потере уникальных генов. К количественным нарушениям аутосом относится синдром Патау (трисомия 13). Генетическая природа данного синдрома была расшифрована американским генетиком К. Патау в 1960 году. Частота заболевания составляет 1 на 6000 рождений, занимая второе место по частоте встречаемости после синдрома Дауна среди полных аутосомных трисомий [2]. Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1 : 1. Имеются два основных цитогенетических варианта заболевания: простая полная трисомия (отмечается в 85 % случаев) и транслокации. Случаи мозаицизма и других хромосомных вариантов очень редки. При этом клиническая и патологическая картина простых трисомных форм и транслокационных не различается.

Нами описаны результаты патологоанатомических исследований синдрома Патау у двух умерших детей женского пола в возрасте 3-х и 16-ти суток. Оба случая зарегистрированы в РПАБ в 2008 году. Обе девочки родились с истинной пренатальной гипоплазией: масса тела составляла 2180 и 2320 граммов соответственно на сроке гестации 37 недель. При этом отмечалось наличие характерных фенотипических признаков данного синдрома: дефект костей свода черепа и мозговой оболочки, расщелина твердого и мягкого неба справа и слева с перегородкой, полидактилия обеих кистей и стоп, флексорное положение кистей. Особенно обращают на себя внимание при осмотре аномалии лица и черепа: низкий скошенный лоб, узкие глазные щели, широкое основание носа, малые ушные раковины с гипоплазированным козелком, уменьшенное расстояние между глаз. На коже головы отмечаются дефекты скальпа (размеры варьируют в пределах 3 – 4,5 см) с неровными краями. При снятии кожного лоскута с дефектом отмечается большой родничок: 4 – 4 см и 5 – 5 см. При размере 5 – 5 см отмечается расхождение костей черепа до 1 см.

При синдроме Патау в 100 % случаев поражается центральная нервная система. Так, результаты патологоанатомического исследования позволяют констатировать у умерших умеренную микроцефалию, невыраженное послойное строение и малое количество клеток головного мозга. Эпендима боковых желудочков серовато-белесоватого цвета с наличием кровоизлияний. Перивентрикулярно отмечается наличие очагов колликационного некроза с кровоизлияниями. Сосудистые сплетения темно-красного цвета, на серийных разрезах вещество головного мозга без четкой границы с признаками отека. При вскрытии позвоночного канала спинной мозг с отеком мягкой мозговой оболочки и полнокровными сосудами белого вещества с едва различимым рисунком «бабочки».

Известно, что при синдроме Патау у 80 % отмечаются врожденные пороки развития сердца, а у половины больных – пороки пищеварительного тракта. При исследовании в одном случае (возраст девочки – 16 суток) выявлено наличие дефекта в межжелудочковой перегородке округлой формы размером 0,6 – 0,6 см, периметр правых и левых отделов сердца увеличен на 0,2 и 0,8 см соответственно. В обоих случаях клапанный аппарат сердца анатомически сформирован правильно. По данным гистологического анализа миокарда отмечается выраженный межклеточный отек, дистрофия кардиомиоцитов с эктазией и полнокровием сосудов, очаговая гипертрофия кардиомиоцитов. Из пороков пищеварительной системы констатируются гетеротопия ткани селезенки в поджелудочную железу в одном случае и субкапсулярная гематома печени с прорывом и состоявшимся кровотечением. В отношении мочевыделительной системы у обеих больных отмечается отек капсулы почек, полнокровие сосудов коркового и мозгового вещества, в корковом веществе – наличие кистозных полостей с эпителиальной выстилкой, дистрофические изменения клеток коркового и мозгового вещества надпочечников. Присутствие данных патологических изменений в строении почек также является типичным для данного синдрома. А вот патологий со стороны половой системы у обеих обследованных не отмечается (при синдроме Патау поражение половых органов зафиксировано в 50 % случаев). В строении легких в обоих случаях по данным гистологического анализа отмечается морфологическая незрелость легочной ткани, интерстициальный отек, в просвете бронхов и бронхиол слущенный эпителий.

В обоих случаях диагноз синдром Патау (трисомия 13) был поставлен по результатам макро-, микроскопического, цитогенетического исследования. Осложнениями основного диагноза определены: двусторонняя пневмония, состоявшееся кровотечение, отек и набухание головного мозга с дислокацией и ущемлением ствола, острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Сопутствующими состояниями могут являться (как в нашем случае) инволюция вилочковой железы 3 – 4 стадии и конъюгационная желтуха.

Считается, что при синдроме Патау прослеживается зависимость между частотой возникновения его и возрастом матери, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна. Девочка возрастом 16 суток родилась у матери 35 лет от 12-й беременности, вторых родов (диагноз подтвержден генетическим исследованием), вторая девочка возрастом трое суток рождена матерью 27 лет от третьей беременности,

третьих родов (прижизненно генетическое исследование не проводилось). Необходимо отметить, что, несмотря на характерные фенотипические признаки синдрома и пороки развития внутренних органов, решающим фактором в диагностике хромосомных болезней является цитогенетическое исследование, которое необходимо, прежде всего, для прогноза здоровья будущих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей / А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, С.А. Морозов. — М.: Академия, 2005. — С. 224.
2. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология / П.Ф. Литвицкий. — М.: Медицина, 1997. — С. 20.

И.К. Иванова, К.С. Лоншакова, Л.Н. Шантанова

ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ГИСТОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС

Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

Надпочечники являются одним из ведущих звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), отвечающей за поддержание гомеостаза организма и играющей важную роль в адаптации организма к изменениям среды. Исследование микростроения надпочечников белых крыс при иммобилизационном стрессе разной экспозиции дает возможность проследить за изменениями, происходящими в этом органе в результате сильных внешних воздействий.

Модель иммобилизационного стресса воспроизводили общепринятым методом путем фиксации животных в положении лежа на спине в течение 6, 12 и 24 ч. «Тантон» вводили внутрижелудочно в объеме 3,0 мл/кг многократно в течение 7 дней 1 раз в день за 1 ч до приема пищи. Животным контрольной группы вводили в эквивалентном объеме дистиллированную воду по аналогичной схеме. На 8-е сутки эксперимента крыс подвергали иммобилизационному стрессу, после чего животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Правый надпочечник фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Депарафинированные гистологические срезы органа для оценки морфологической картины окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином. В замороженных срезах органов, полученных на микротом-криостате МК-25, выявляли содержание нейтральных жиров суданом черным «В» по Беренбауму. Об угнетающем действии иммобилизационного стресса судили по результатам гистологического исследования структуры надпочечника. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

При микроскопическом исследовании надпочечников крыс, подвергнутых 6-часовому иммобилизационному стрессу, обнаружили полнокровие всех звеньев кровеносного русла, особенно резко выраженное в клубочковой зоне. Вокруг мелких артерий и капилляров наблюдали мелкие диапедезные кровоизлияния. В капсуле, покрывающей клубочковый слой, наблюдали разрыхление ее с плазматическим пропитыванием и набуханием. Кроме того, отмечали выраженные изменения архитектоники клеток клубочковой зоны. Клетки дисконкомплексированы, расположены беспорядочно, тогда как в норме они образуют гроздевидные образования. Ядра клеток вместо овально-круглой формы принимают угловатый ориентир, выражен полиморфизм клеток. В пучковой зоне выявлялись дистрофические изменения, вакуолизация и дисконкомплексация клеток.

Сетчатая зона имела компактное строение, с явлениями выраженного полнокровия, отека разной степени.

Результаты морфометрического анализа показали, что ширина пучковой зоны под влиянием 6-часового иммобилизационного стресса увеличилась на 13 % по сравнению с нормой (табл. 1).

Таблица 1
Влияние 6-часового иммобилизационного стресса на морфометрические параметры коры надпочечников белых крыс и их коррекция фитосредством «Тантон»

| Группы животных | n | Клубочковая зона, мкм | Пучковая зона, мкм | Сетчатая зона, мкм |
|---|----|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Интактная | 10 | 38,6 ± 2,4 | 354,5 ± 15,3 | 228,6 ± 10,5 |
| Контрольная (стресс + H ₂ O) | 9 | 40,2 ± 2,9 | 400,9 ± 21,2* | 234,3 ± 17,8 |

Примечание: здесь и далее * – значения достоверны по сравнению с данными у животных интактной группы при $p \leq 0,05$.