

2000-36

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ПРИ
МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

На правах рукописи

УДК 616.155.194.8 – 036.22 – 08

АЙКИМБАЕВ КАИРГЕЛЬДЫ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА И СОСУДИСТОГО ТОНУСА АРТЕРИЙ
ПОЧЕК И ГЛАЗ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО
СКАНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕНЦИКЛАНОМ

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

БИШКЕК - 2000

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Серповидноклеточная анемия (СКА) – частая патология в странах Средиземноморского побережья, Центральной Африки, Северной Америки, Карибского бассейна, Индии и Саудовской Аравии (Алексеев Г.А. 1969, Бахрамов С.М. с соавт. 1987, Бахрамов С.М. 1981, Sears D.A. 1978, Wasi P. 1981, Willoughby M.J.N. 1981). Смертность при СКА заболевании остается высокой. Ретроспективные исследования (Platt J.F. и соавт. 1994, Serjeant G.R., 1995) показали, что только 50% больных СКА доживает до 50 лет, причем основной причиной смертности являются поражения почек и легких.

Серповидноклеточная анемия относится к гематологическим расстройствам, связанным с нарушением синтеза гемоглобина. Известно, что последние приводят к нарушениям морфологических и реологических свойств эритроцитов. Доминирующими клиническими признаками СКА являются гемолитические и сосудисто-тромботические кризы. Патологические сосудистые изменения, наблюдаемые при СКА, вызывают системные поражения, многочисленные тромбозы и инфаркты органов и тканей (Chagache S. и соавт. 1975, Powars D.R. 1975). В то же время с момента описания серповидноклеточной анемии (Herrick J.B. 1910) и аномальной молекулы гемоглобина (HbS) в эритроцитах больных СКА (Ingram V.M. 1957, Pauling L. и соавт. 1949, Singer K. и соавт. 1951) до настоящего времени малоизученными остаются некоторые аспекты патофизиологических последствий нарушений реологии крови, мало освещены вопросы взаимоотношения изменений реологии крови и сосудистых поражений различных органов, отсутствуют сведения о прогностическом значении расстройств сосудистого тонуса и их предсказуемая ценность в развитии болевых кризов. Известны только единичные экспериментальные исследования о возможном влиянии серповидных клеток на сосудистый тонус (Hebbel R.P. и соавт. 1985, Smith B.D. и соавт. 1986).

Поэтому исследования, посвященные поиску высокоинформативных методов комплексной оценки не только гематологических и периферических сосудистых (артерий почек и глаз) изменений, но и в процессе подобранной эффективной медикаментозной их коррекции при СКА представляется весьма актуальными.

В последние годы, с развитием методов ультразвуковой диагностики, была установлена высокая чувствительность и специфичность ультразвукового дуплексного сканирования (УДС) в определении сосудистого тонуса при различных заболеваниях почек, глазницы и глазного яблока (Атьков О.Ю. и соавт. 1991, Гапченко Н.Д. и соавт. 1990, Becker J.A. 1991, Erickson S.J. и соавт. 1989, Mostreck G.H., Williamson T.H. и соавт. 1991). Перечисленные методы имеют не только важное диагностическое значение, но и, как нам представляется, могут быть с успехом использованы для оценки эффективности различных препаратов при патологии почек и глаз у больных СКА.

ЦЕЛЮ настоящего исследования является изучение состояния кровотока и резистивности периферических сосудов (артерии почек, глазниц и глазного яблока) в связи с гематологическими нарушениями у больных с серповидноклеточной анемией в процессе лечения бенцикланом и в их оценке определить информативность ультразвукового дуплексного сканирования.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить состояние кровотока и резистивности артерий почек, глазниц и глазного яблока в связи с гематологическими нарушениями у больных СКА.
2. Установить прогностическую значимость доплерографических параметров кровотока и периферической сопротивляемости артерий почек, глазницы и глазного яблока в развитии кризового течения СКА.
3. Оценить антисерповидную эффективность и вазодилирующие свойства препарата Bencyclane на характер кровотока и периферическую сопротивляемость артерий почек, глазницы и глазного яблока у больных СКА.
4. Определить информативность ультразвукового дуплексного сканирования в оценке сосудистых поражений (артерий почек, глазницы и глазного яблока) и разработать методы их медикаментозной коррекции при СКА.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА:

- дана оценка характеру изменений кровотока и резистивности периферических сосудов (почечных артерий, артерий глазницы и глазного яблока) при хроническом и кризовом течении СКА;
- установлена прямая взаимосвязь между выраженностью гематологических нарушений и увеличением сосудистого тонуса артерий почек, глазницы и глазного яблока при СКА;
- определена прогностическая значимость доплерографических показателей состояния периферической сопротивляемости кровотоку артерий у больных хроническим течением СКА;
- изучено влияние препарата Bencyclane на функцию АТФ-азы мембран эритроцитов, его антисерповидные свойства и вазодилирующий эффект на тонус артерий почек, глазницы и глазного яблока у больных СКА.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ:

1. Показано, что при хроническом СКА замедлен кровоток и увеличено периферическое сопротивление кровотоку в артериях почек, глазницы и глазного яблока, что наиболее ярко проявляется при кризовом развитии течения болезни.
2. Выявлено, что при СКА изменение периферической сопротивляемости кровотоку в артериях почек и сетчатки глаза прямо пропорционально числу эритроцитов необратимосерповидной формы (ЭНСФ), средней концентрации гемоглобина в эритроците (СКГЭ) и вязкости крови.

3. Установлено, что Вепсулапе обладает выраженным антисерповидным свойством, улучшает АТФ-азную активность мембран эритроцитов, уменьшает проявления гемолиза, а также снижает резистивность сосудов и положительно влияет на микроциркуляторное русло почек, глазницы и глазного яблока при СКА.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. У больных серповидноклеточной анемией снижен кровоток и увеличена периферическая сопротивляемость кровотоку в артериях почек, глазницы и глазного яблока. Выявленные периферические гемодинамические нарушения находятся в прямой зависимости от реологических свойств крови.

2. Кризовое течение серповидноклеточной анемии сопровождается замедлением кровотока и увеличением резистивности мелких артерий почек и сетчатки глаза. Повышение периферической сопротивляемости артерий почек и сетчатки позволяет прогнозировать риск развития вазоокклюзивных кризов у больных стабильным хроническим течением заболевания.

3. Применение Вепсулапе при серповидноклеточной анемии:

- оказывает благоприятное влияние на состояние мембран эритроцитов путем улучшения их АТФ-азной активности и снижает число эритроцитов необратимосерповидной формы;

- обладает эффективным вазодилатирующим действием на мелкие артерии почек и центральную артерию сетчатки глаза.

4. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий почек, глазницы и глазного яблока является высокоинформативным методом в оценке состояния периферической сопротивляемости артерий кровотоку у больных серповидноклеточной анемией.

ВНЕДРЕНИЕ: Результаты диссертационной работы внедрены в практику главного научного отдела радиологии медицинского факультета Университета Чукурова (г.Адана), Турция, отделений рентгенохирургических методов исследования и лечения и ультразвуковой диагностики НЦКТ (г.Бишкек), Кыргызская Республика.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ. Апробация диссертации состоялась на заседании межотделенческой конференции НКЦТ Кыргызской Республики 13 сентября 1999г. Материалы диссертации доложены на:

- XIII Конгрессе Международного Общества Гематологии (Европейского и Африканского обществ) – 3-8 сентября 1995г., Стамбул, Турция;

- XXVIII Ежегодном заседании Британского Общества Ультразвуковой Диагностики - 11-13 декабря, 1996г., Эдинбург, Шотландия;

- Конгрессе Инвазивной радиологии – 18-22 Июня, 1995 г., Анкара, Турция.

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 10 статей.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 7 рисунками. Состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 145 источников иностранных наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 больных, в том числе 30 женщин и 30 мужчин (средний возраст $24,9 \pm 8,1$ лет) с гомозиготной формой СКА, наблюдавшихся в стабильном состоянии в гематологической клинике. Условием включения больных СКА в исследование было отсутствие у пациентов в анамнезе фактов переливания крови в течение предыдущего месяца. Из исследования были исключены больные с СКА с выраженными признаками структурного поражения почек (по данным ультразвукового исследования) или с повышенным уровнем креатинина, наличия кровоизлияний в сетчатку (по данным объективного и офтальмологического осмотра) и тромбозов сосудов глаза.

Контролем служили результаты исследований 29 здоровых добровольцев сопоставимых по возрасту (средний возраст $27,3 \pm 9,1$ лет) и полу, но без признаков гематологического, сердечно-сосудистого или почечного заболеваний, а также поражений глаз.

На основании результатов ультразвукового дуплексного сканирования почечных артерий больные СКА были подразделены на 2 группы. Первую составили 31 больной с высокими значениями ($>0,70$) почечного резистивного индекса (РИ), а во вторую были включены 29 пациентов с нормальными ($<0,70$) значениями РИ.

В период проспективного (в течение 1 года) наблюдения из 60 исследованных с СКА, включенных в исследование, у 12 больных развились явления вазоокклюзионного криза, что послужило основанием для отнесения их к категории больных СКА с кризовым течением заболевания, а остальных (48 пациентов) к больным СКА с хроническим течением болезни.

У всех обследуемых производился рутинный анализ крови с подсчётом числа эритроцитов (ЧЭ), определения уровня гемоглобина (Hb), среднего содержания гемоглобина в эритроците (ССГЭ), средней концентрации внутриклеточного гемоглобина эритроцитов (СКГЭ), среднего объема эритроцитов (СрОЭ) и показателя гематокрита (Ht). Подсчёт числа ретикулоцитов (ЧРЕТ) и числа эритроцитов необратимо серповидной формы (ЭНСФ), определяющегося как процент ЭНСФ к общему числу эритроцитов

периферической крови, был выполнен вручную врачом, не посвящённым в задачи исследования.

Исследовалась активность аденозинтрифосфатазы мембран эритроцитов по методике Beutler E. et al (1983), которая основывается на измерении количества неорганических фосфатов высвобождаемых каждый час для каждого мг белка в присутствии 3 ммоль дисодиума аденозин-5-трифосфатазы по методике Atkinson A. et al. (1973). Na^+ добавлялся в раствор для определения активности Na^+ - K^+ АТФ-азы и Ca^{++} - для измерения активности Ca^{++} - Mg^+ АТФ-азы. Результаты трактовались в единицах измерения - нмоль НФ/мг белка/час. Внутрицитоплазматическое содержание Ca^{++} измерялось после дилуции 1% раствором хлорида лантана в соотношении 1/50 (Perken - Elmer 2380 Atomic absorption spectrophotometer).

Комплекс исследований включал также определение уровня креатинина в сыворотке крови и исследование мочи (для исключения протеинурии).

Ультразвуковое исследование почек в реальном масштабе времени и ультразвуковая доплерография артерий почек с использованием цветного доплеровского сканнера (Sonochrome 630L, General Electric Medical Systems, France) и датчика с частотой 3.75 МГц были выполнены у всех больных по общепринятой методике. Измерялись размеры обеих почек и толщина почечной паренхимы. Ультразвуковое дуплексное сканирование на уровне почечных артерий, сегментарных и междольковых артерий обеих почек проводилось после идентификации вышеназванных сосудов в режиме цветной доплерографии. Регистрировались следующие параметры почечного артериального кровотока: максимальная систолическая скорость кровотока (V_s), конечно-диастолическая скорость (V_d), средняя скорость кровотока на протяжении сердечного цикла (V_m) с последующим расчётом индекса пульсации (ИП) и резистивного индексов (РИ). Средние величины ИП и РИ были рассчитаны для всех исследованных артерий обеих почек.

Ультразвуковое дуплексное сканирование структур глаза проводилось соответственно общепринятой методике с использованием линейного высокочастотного датчика (7,5 МГц).

После идентификации глазной артерии (a. ophthalmica), задней короткой ресничной артерии (a. ciliaris posterior brevis) и центральной артерии сетчатки (a. centralis retinae) обоих глаз в режиме цветной доплерографии регистрировались следующие параметры кровотока - V_s , V_d , V_m , с последующим расчётом ИП и РИ артерий обоих глаз.

Для анализа отбирались адекватные доплерографические спектрограммы кровяных почечного и глазного кровотоков в течение 3-6 сердечных циклов.

Больные наблюдались в течение 1 года с целью регистрации развития вазоокклюзионных кризов. В случае развития вазоокклюзионного криза проводилось повторное доплеровское ультразвуковое исследование.

Bencyclane (N $\{-$ (1-benzylcycloheptyloxy)propyl $\}$ -N, N-dymethylammonium hydrogen fumarate) - неселективный антагонист кальция с преимущественным

влиянием на кальциевые и быстрые натриевые каналы, обладающий вазодилатирующими свойствами, назначался 28 обследуемым больным в дозе 100 мг три раза в день в течение 30 дней. Лабораторные и инструментальные показатели снимались до и после 30 дней лечения препаратом.

Статистическая обработка полученных данных была произведена с использованием пакета программ SPSS 7.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1.0 Состояние функции мембран эритроцитов других гематологических и некоторых биохимических показателей крови у больных СКА. Как показано в табл. 1, больные СКА имели значимо низкое число эритроцитов ($2,94 \pm 0,82$ мл/ м^3 против $4,8 \pm 0,5$ мл/ м^3 , $p < 0,0001$), низкие уровни гематокрита ($24,9 \pm 4,8$ против $44,5 \pm 7,5$, $p < 0,0001$) и гемоглобина ($8,5 \pm 1,5$ г/ дл^{-1} против $15,0 \pm 2,1$ г/ дл^{-1} , $p < 0,0001$) по сравнению со здоровыми лицами. В то же время для больных СКА было характерным увеличение ЧРЕТ ($14,7 \pm 11,2\%$ против $0,3 \pm 0,01\%$, $p < 0,0001$), увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците ($31,1 \pm 5,1$ пг, против $29,0 \pm 2,0$ пг, $p < 0,01$) и средней концентрации его в эритроците ($34,5 \pm 3,2$ г/ дл^{-1} против $31,0 \pm 2,0$ г/ дл^{-1} , $p < 0,01$) при сравнении с группой здоровых лиц. Следует также отметить снижение среднего объема

Таблица 1

Некоторые гематологические и биохимические показатели у здоровых и больных серповидноклеточной анемией

Параметры	Обследованные группы		P
	Больные (n=60)	Здоровые (n=29)	
Число эритроцитов, мл/ м^3	$2,94 \pm 0,82$	$4,8 \pm 0,5$	<0,0001
Число лейкоцитов мл/ м^3	$14,6 \pm 4,2$	$4,3 \pm 0,8$	<0,0001
Число тромбоцитов, мкг/л	$488,9 \pm 259,7$	$308,7 \pm 85,6$	<0,01
Ht, %	$24,9 \pm 4,8$	$44,5 \pm 7,5$	<0,0001
Hb, г/ дл^{-1}	$8,5 \pm 1,5$	$15,0 \pm 2,1$	<0,0001
ЭНСФ, %	$23,8 \pm 10,0$	-	-
Число ретикулоцитов, %	$14,7 \pm 11,2$	$0,3 \pm 0,01$	<0,0001
СрОЭ, дл	$88,6 \pm 7,6$	$90,0 \pm 7,0$	<0,01
ССГЭ, пг	$31,1 \pm 5,1$	$29,0 \pm 2,0$	<0,01
СКГЭ, г/ дл^{-1}	$34,5 \pm 3,2$	$31,0 \pm 2,0$	<0,01
Na^{++} - K^+ АТФ-аза, нмоль НФ/мг белка/час	$256,0 \pm 29,0$	$343,0 \pm 25,0$	<0,0001
Ca^{++} - Mg^+ АТФ-аза, нмоль НФ/мг белка/час	$169,0 \pm 17,0$	$259,0 \pm 22,0$	<0,0001
Среднее внутрицитоплазматическое содержание Ca^{++} , мМоль/л	$3,5 \pm 0,5$	$1,99 \pm 0,2$	<0,001

эритроцитов при СКА при сопоставлении с контрольной группой ($88,6 \pm 7,6$ дл против $90,0 \pm 7,0$ дл, $p < 0,01$). Число ЭНСФ соответствовало $23,8 \pm 10,0\%$.

Изучение состояния функции мембран эритроцитов показало, что средние значения $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ АТФ-азы и $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ АТФ-азы были значительно снижены у больных серповидноклеточной анемией по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1). Средние величины активности $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ АТФ-азы у здоровых лиц составили $328,0 \pm 36,0$ нмоль НФ/мг белка/час, тогда как аналогичные показатели были статистически достоверно ниже у больных СКА ($259,0 \pm 29,0$ нмоль НФ/мг белка/час) ($P < 0,0001$). Средний уровень $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ АТФ-азы у здоровых лиц был существенно выше по сравнению с больными СКА ($259,0 \pm 22,0$ нмоль НФ/мг белка/час против $169,0 \pm 17,0$ нмоль НФ/мг белка/час) ($p < 0,0001$). Внутрицитоплазматическое содержание Ca^{++} у здоровых лиц составило $1,99 \pm 0,28$ мМоль/л, тогда как у больных СКА соответствовало $3,5 \pm 0,59$ мМоль/л ($p < 0,0001$).

Таким образом, у больных серповидноклеточной анемией выявляется повышенное содержание ЧРЕТ, СКГЭ, ССГЭ и низкие значения гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и среднего объема эритроцитов. Эритроциты у больных СКА по биохимические свойствам отличались сниженной активностью аденозинтрифосфатазы мембран и высоким содержанием внутрицитоплазматического Ca^{++} .

2.0 Влияние препарата Vencyclane на функции мембран эритроцитов, гематологические и некоторые биохимические показатели у больных СКА. Vencyclane в дозе $100 \text{ мг} \times 3$ раза в сутки в течение 30 дней у большинства больных СКА (85%) улучшил общее самочувствие и уменьшил частоту болевых приступов, не вызвав значительных сдвигов со стороны гемодинамики. Частота сердечных сокращений и артериальное давление у обследуемых пациентов оставались неизменными. Как показано в табл. 2, препарат вызвал существенное увеличение активности $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ и $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ насосов по сравнению с фоновым уровнем ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$, соответственно), значительное снижение внутрицитоплазматического содержания Ca^{++} эритроцитов. Причем уровни насосной активности мембран эритроцитов у больных СКА после лечения Vencyclane оказались близки к уровням активности $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ АТФ-азы и $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ АТФ-азы у здоровых лиц.

В то же время выявлено достоверное снижение ЧРЕТ, значимое снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците и среднего содержания внутриклеточного гемоглобина, тогда как гематокрит напротив увеличился. Наиболее существенными оказались различия в среднем уровне эритроцитов необратимо серповидной формы, уровень ЭНСФ снизился с $23,8 \pm 10,0\%$ фоновых до $15,2 \pm 9,0\%$ ($p < 0,0001$).

Таким образом применение Vencyclane сопровождалось увеличением активности $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ и $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ насосов мембран эритроцитов, уменьшением содержания внутрицитоплазматического Ca^{++} и эритроцитов необратимо серповидной формы. Вместе с тем на фоне лечения Vencyclane у пациентов СКА

Динамика функции мембраны эритроцитов, других гематологических и биохимических показателей крови у больных СКА ($n=28$) в процессе лечения Vencyclane ($100 \text{ мг} \times 3$ раза в сутки, 30 дней)

Показатели	Фоновые значения	После лечения	p
$\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$ АТФ-аза, нмоль НФ/мг белка/час	$256,0 \pm 29,0$	$328,0 \pm 36,4$	$< 0,0001$
$\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{+}$ АТФ-аза, нмоль НФ/мг белка/час	$169,0 \pm 17,0$	$219,0 \pm 22,0$	$< 0,0001$
Среднее внутрицитоплазматическое содержание Ca^{++} , мМоль/л	$3,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,2$	$< 0,001$
ЧРЕТ, %	$14,7 \pm 1,2$	$9,6 \pm 0,7$	$< 0,02$
ЭНСФ, %	$23,8 \pm 10,0$	$15,2 \pm 9,0$	$< 0,0001$
Ht, %	$24,9 \pm 4,8$	$26,1 \pm 4,3$	$< 0,01$
ССГЭ, пг	$31,1 \pm 5,1$	$29,8 \pm 4,4$	$< 0,01$
СКГЭ, г/дл ⁻¹	$34,5 \pm 3,2$	$33,1 \pm 2,3$	$< 0,01$

произошло уменьшение плотности эритроцитов (СКГЭ) и количества ретикулоцитов при высоком уровне Ht.

3.0. Состояние почечного артериального кровотока и резистивности почечных сосудов по данным ультразвукового дуплексного сканирования при хроническом течении СКА. При ультрасонографическом исследовании у больных СКА значительно увеличенными оказались размеры обеих почек, оцениваемые по средней их длине (левая почка $12,2 \pm 1,0$ см против $10,9 \pm 0,6$ см, $p < 0,0001$ и правая почка $12,1 \pm 1,0$ см против $10,8 \pm 0,6$ см, $p < 0,0001$), и толщине их паренхимы (левая почка $15,1 \pm 2,6$ мм против $10,8 \pm 2,1$ мм, $p < 0,0001$ и правая почка $14,4 \pm 2,5$ мм против $10,4 \pm 1,7$ мм, $p < 0,0001$) по сравнению со здоровыми обследуемыми, хотя структурные изменения паренхимы почек у первых не были выявлены.

Почечный кровоток у обследуемых больных характеризовался (табл. 3) увеличением максимальных скоростей кровотока и показателей резистивности в сравнении со здоровыми лицами. Так, V_s почечной, сегментарной и междольковой артерий оказались выше у больных СКА, чем у здоровых лиц. V_m в почечной, сегментарной и междольковых артериях также достоверно отличалась между больными СКА и здоровыми лицами ($p < 0,0001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$). Показатели V_d в почечных, сегментарных и междольковых артериях у первых здоровых также закономерно превышал данные контрольной группы обследованных, чего нельзя отметить по показателю V_d в почечных, сегментарных и междольковых артериях. Как выяснилось, как ИП, так и РИ имели значительно повышенные значения во всех исследованных артериях у больных СКА по сравнению со здоровыми обследуемыми.

Таблица 3

Показатели кровотока в почечных артериях у больных СКА и здоровых лиц

Показатели	Обследованные группы		p
	Больные СКА (n=60)	Здоровые (n=29)	
Почечная артерия:			
V_s , см/с	108,1 ± 25,4	69,8 ± 15,4	<0,0001
V_m , см/с	54,5 ± 12,8	40,1 ± 8,6	<0,0001
V_d , см/с	31,5 ± 7,8	28,7 ± 7,6	HD
ИП	1,40 ± 0,28	1,03 ± 0,29	<0,0001
РИ	0,69 ± 0,05	0,58 ± 0,07	<0,0001
Сегментарная артерия:			
V_s , см/с	71,1 ± 18,4	49,0 ± 9,7	<0,0001
V_m , см/с	36,1 ± 8,1	31,7 ± 5,6	<0,01
V_d , см/с	22,5 ± 5,6	21,6 ± 4,0	HD
ИП	1,36 ± 0,37	0,92 ± 0,21	<0,0001
РИ	0,67 ± 0,06	0,55 ± 0,06	<0,0001
Междольковая артерия:			
V_s , см/с	47,8 ± 14,6	29,4 ± 9,6	<0,0001
V_m , см/с	24,4 ± 8,2	18,2 ± 2,3	<0,0001
V_d , см/с	13,9 ± 4,4	12,9 ± 3,6	HD
ИП	1,41 ± 0,42	0,91 ± 0,20	<0,0001
РИ	0,69 ± 0,06	0,55 ± 0,06	<0,0001
Общий ИП	1,39 ± 0,32	0,96 ± 0,20	<0,0001
Общий РИ	0,68 ± 0,05	0,58 ± 0,05	<0,0001

Примечание: HD - показатели сравниваемых групп не достоверны.

Сравнительный анализ скоростных показателей почечного кровотока позволил обнаружить увеличение V_s во всех обследованных артериях (почечная, сегментарная и междольковая артерии) в группе больных с высоким РИ по сравнению с группой больных с нормальным уровнем РИ и здоровыми лицами (116,6±21,4 см/с, 79,3±18,3 см/с и 53,0±15,0 см/с против 100,2±26,6 см/с, 63,4±15,2 см/с и 42,9±12,7 см/с, $p<0,01$, $p<0,001$, и $p<0,01$, соответственно). В то же время, значения V_d в исследованных почечных сосудах оказались значимо ниже у больных с повышенными значениями РИ по сравнению с больными со значением РИ<0,70 (29,3±6,6 см/с, 20,7±5,3 см/с и 12,5±4,4 см/с против 31,4±6,5 см/с, 23,7±5,4 см/с и 15,2±4,4 см/с, $p<0,04$, $p<0,04$ и $p<0,01$, соответственно). V_m в почечной, сегментарной и междольковой артериях не различались между группами больных. Резистивные и пульсатильные индексы во всех обследованных почечных артериях оказались значительно больше у больных с высоким РИ, чем у больных с низкими значениями РИ.

Таблица 4

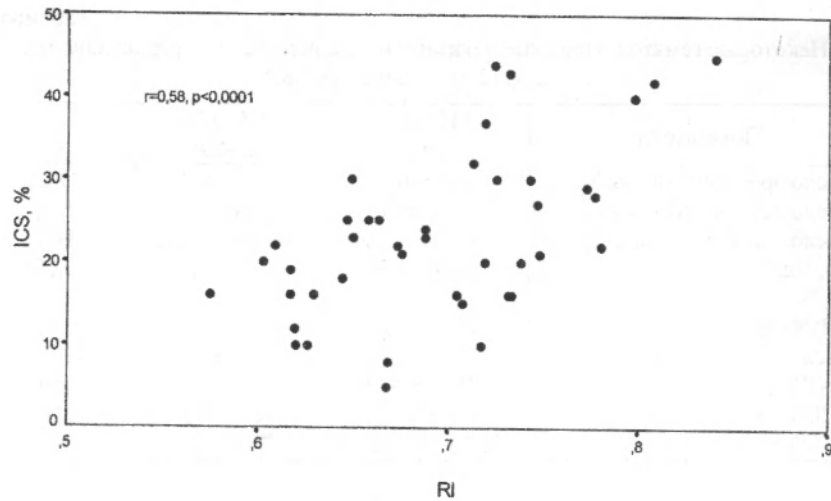
Некоторые гематологические показатели в зависимости от резистивности сосудов почек у больных СКА

Показатели	РИ>0,70 (n=31)	РИ<0,70 (n=29)	p
Число эритроцитов, мл/м ⁻¹	2,5 ± 0,6	3,1 ± 0,7	<0,01
Число лейкоцитов, мл/м ⁻¹	13,8 ± 4,6	15,4 ± 3,3	HD
Число тромбоцитов, мкг/л	487,1 ± 216,4	485,8 ± 172,1	HD
Нб, г/дл ⁻¹	8,0 ± 1,3	9,2 ± 1,1	<0,005
Нт, %	23,3 ± 3,6	27,0 ± 4,4	<0,007
ЭНСФ, %	27,7 ± 10,8	18,5 ± 6,5	<0,002
Число ретикулоцитов, %	20,4 ± 14,9	10,4 ± 6,8	<0,008
СрОЭ, фл	94,5 ± 10,6	89,3 ± 9,3	HD
ССГЭ, пг	32,8 ± 4,9	30,1 ± 3,9	HD
СКГЭ, г/дл ⁻¹	35,2 ± 3,0	33,0 ± 2,7	<0,02

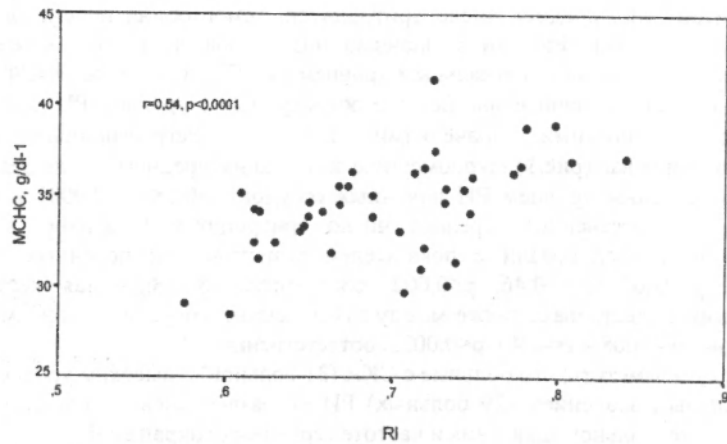
Гематологические же нарушения у больных с повышенной и нормальной сопротивляемостью кровотоку в почечных сосудах (табл. 4) характеризовались более выраженными изменениями со стороны морфологии и функции эритроцитов. Так, среднее число эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у больных с высоким РИ имели значимо низкие значения по сравнению со значениями у больных с нормальным уровнем РИ. Среднее число ЭНСФ, ЧРЕТ и СКГЭ оказались значительно больше обследуемых с уровнем РИ>0,70 чем у больных с низкими значениями РИ<0,70. Регрессионный анализ продемонстрировал (рис. 1) закономерную ассоциацию среднего числа ЭНСФ и СКГЭ со средним уровнем РИ почечных сосудов ($r=0,58$, $p<0,0001$ и $r=0,54$, $p<0,001$, соответственно). Среднее число эритроцитов негативно, а ЧРЕТ позитивно коррелировали с показателем резистивности почечных сосудов ($r=-0,41$, $p<0,007$ и $r=0,46$, $p<0,002$, соответственно). Значимая негативная корреляция существовала также между РИ почечных сосудов и уровнями Нб и Нт ($r=-0,40$, $p<0,008$ и $r=-0,45$, $p<0,002$, соответственно).

Следует заметить, что больные с СКА (31 больной) с высоким уровнем РИ и с нормальным значением (29 больных) РИ не различались по возрасту, полу, уровням артериального давления и частоте сердечных сокращений.

Таким образом, больные серповидноклеточной анемией имели более высокую резистивность сосудов почек по сравнению с сопоставимой по возрасту группой здоровых лиц. Причем, больные с большей сопротивляемостью кровотоку (РИ>0,70) в почечных артериях имели более выраженные гематологические изменения со стороны крови. Увеличение резистивности и снижение скоростных показателей в почечных сосудах у больных СКА обусловлено увеличением числа ЭНСФ, ЧРЕТ и СКГЭ, а также снижением ЧЭ, Нб и Нт.



а)



б)

Рис. 1. Корреляция РИ почечных сосудов со средним числом ЭНСФ (а) и средним уровнем СКГЭ (б) у больных серповидноклеточной анемией.

4.0. Состояние кровотока и резистивности сосудов глазницы и глазного яблока по данным ультразвукового дуплексного сканирования у больных хроническим течением СКА. Анализ орбитальной гемодинамики (табл. 5) выявил, что показатели артериального кровотока в глазной артерии (V_s , V_d , V_m) были значительно увеличены у больных СКА, чем у здоровых лиц, тогда как показатели сосудистой сопротивляемости (ИП и РИ) существенно не отличались между сравниваемыми группами. Скоростные показатели кровотока и индексы сосудистой сопротивляемости задней короткой ресничной артерии оказались сходными у больных СКА и здоровых лиц.

Скоростные показатели кровотока в центральных артериях сетчатки обоих глаз (V_s , V_d , V_m) оказались сниженными у больных СКА в сравнении со здоровыми добровольцами ($p < 0,0005$, $p < 0,0001$, $p < 0,005$, соответственно). В то же время РИ и ИП оказались значительно выше в группе больных, чем в контрольной группе ($p < 0,03$, $p < 0,02$). Сравнение характеристик кровотока в артериях сетчатки между больными женского и мужского пола не обнаружило достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 5

Допплерографические показатели кровотока в сосудах глазницы и глазного яблока у больных хроническим течением СКА.

Показатели	Обследованные группы		p
	Больные СКА (n=60)	Здоровые (n=29)	
Глазная артерия:			
V_s , см/с	$45,0 \pm 15,0$	$27,4 \pm 6,7$	$<0,0001$
V_d , см/с	$14,9 \pm 6,4$	$8,3 \pm 2,7$	$<0,0001$
V_m , см/с	$23,3 \pm 9,5$	$13,9 \pm 3,3$	$<0,0005$
ИП	$1,37 \pm 0,3$	$1,33 \pm 0,34$	HD
РИ	$0,67 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,09$	HD
Задняя короткая ресничная артерия:			
V_s , см/с	$10,7 \pm 2,3$	$12,9 \pm 3,2$	$<0,005$
V_d , см/с	$4,1 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,0$	HD
V_m , см/с	$6,3 \pm 1,6$	$6,7 \pm 2,5$	HD
ИП	$1,1 \pm 0,4$	$1,17 \pm 0,2$	HD
РИ	$0,62 \pm 0,1$	$0,67 \pm 0,1$	HD
Центральная артерия сетчатки:			
V_s , см/с	$7,1 \pm 1,4$	$8,7 \pm 2,0$	$<0,0005$
V_d , см/с	$1,8 \pm 0,7$	$2,9 \pm 1,0$	$<0,0001$
V_m , см/с	$3,8 \pm 1,0$	$4,77 \pm 1,4$	$<0,005$
ИП	$1,43 \pm 0,4$	$1,24 \pm 0,3$	$<0,03$
РИ	$0,73 \pm 1,0$	$0,67 \pm 0,08$	$<0,02$

Анализ коррелятивных отношений показателей кровотока в глазной артерии с клиническими и гематологическими параметрами позволил установить, что V_s и V_m в глазной артерии положительно и значительно коррелировали со средним системным артериальным давлением ($r=0,62$, $p=0,002$ и $r=0,49$, $p=0,03$, соответственно), но не с гематологическими параметрами.

Логистический регрессионный анализ показал, что среди 13 исследованных клинических и гематологических показателей (возраст, пол, ЧСС, СрАД, Hb, Ht, число эритроцитов, число ЭНСФ, ЧРЕТ, СрОЭ, ССГЭ, СКГЭ и число тромбоцитов), вошедших в анализ, только уровни Hb, Ht, число эритроцитов и СрОЭ определяли повышение резистивности в центральной артерии сетчатки у больных СКА (относительный риск 6,7, $p<0,009$, относительный риск 5,8, $p<0,01$, относительный риск 4,7, $p<0,02$, и относительный риск 3,9, $p<0,04$, соответственно).

Таким образом, ускорение скоростных показателей кровотока в глазных артериях и замедление скоростей кровотока в артериях сетчатки с увеличением сосудистой сопротивляемости у больных гомозиготной формой СКА отмечается при отсутствии объективных признаков патологического вовлечения сосудов глазницы и глазного яблока. Увеличение скоростных показателей в глазной артерии обусловлено влиянием гемодинамических параметров, а замедление кровотока в сосудах сетчатки и увеличение резистивности данных сосудов определяется уровнем гемоглобина, гематокрита, числом и средним объемом эритроцитов.

5.0. Состояние кровотока и резистивности артериальных сосудов почек, глазницы и глазного яблока по данным ультразвукового дуплексного сканирования у больных кризовым течением СКА. В течение 1 года наблюдения из 60 обследованных больных СКА у 12 развились симптомы вазоокклюзивных кризов. Мы отметили также у больных СКА во время развития криза снижение системного артериального давления ($p<0,05$), тогда как изменений со стороны ЧСС не отмечалось.

Анализ изменений почечного артериального кровотока (табл. 6) вне и во время криза позволил обнаружить снижение скоростных показателей в почечной артерии. А именно, V_s , V_m и V_d значительно уменьшились во время криза по сравнению с исходными показателями, а индексы сопротивляемости (ИП, РИ) почечной артерии существенно возросли на фоне криза по сравнению с фоновыми данными ($p<0,05$, $p<0,03$, соответственно).

Скоростные показатели в сегментарной и междольковой артериях (V_s , V_m и V_d) снижались несущественно снизились во время криза ($p>0,05$), однако в это время РИ возрос ($p<0,03$, $p<0,05$, соответственно). Суммированные же значения ИП и РИ для всех почечных артерий у больных СКА возросли во время вазоокклюзионного криза ($1,53\pm 0,36$ против $1,69\pm 0,36$ и $0,71\pm 0,04$ против $0,74\pm 0,04$, соответственно, $p<0,01$ и $p<0,01$).

Показатели кровотока и сопротивляемости кровотоку в сосудах глаза на фоне криза (табл. 7) характеризовались снижением скоростей кровотока (V_s , V_d)

Состояние скоростных показателей и сопротивляемости кровотоку в артериях почек сосудах вне и во время криза у больных СКА (n=60)

Показатели	Вне криза (n=48)	Во время криза (n=12)	p
Почечная артерия:			
V_s , см/с	$104,7 \pm 12,9$	$93,8 \pm 12,9$	$<0,05$
V_m , см/с	$51,0 \pm 7,8$	$41,6 \pm 8,3$	$<0,04$
V_d , см/с	$31,3 \pm 3,8$	$24,4 \pm 4,4$	$<0,02$
ИП	$1,45 \pm 0,28$	$1,66 \pm 0,24$	$<0,05$
РИ	$0,69 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,03$	$<0,03$
Сегментарная артерия:			
V_s , см/с	$66,6 \pm 13,5$	$64,7 \pm 20,6$	НД
V_m , см/с	$31,1 \pm 5,7$	$28,6 \pm 9,0$	НД
V_d , см/с	$19,6 \pm 3,5$	$17,0 \pm 5,5$	НД
ИП	$1,52 \pm 0,41$	$1,72 \pm 0,72$	НД
РИ	$0,69 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,07$	$p<0,03$
Междольковая артерия:			
V_s , см/с	$48,1 \pm 12,3$	$48,0 \pm 15,9$	НД
V_m , см/с	$22,5 \pm 5,7$	$21,5 \pm 7,1$	НД
V_d , см/с	$12,5 \pm 3,5$	$11,4 \pm 3,3$	НД
ИП	$1,62 \pm 0,42$	$1,69 \pm 0,38$	НД
РИ	$0,72 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,07$	$p<0,05$
Суммированный ИП	$1,53 \pm 0,36$	$1,69 \pm 0,36$	$<0,01$
Суммированный РИ	$0,71 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,04$	$<0,01$

в глазной артерии ($p<0,05$, $p<0,02$) и увеличение РИ на значительную величину ($p<0,05$). В то же время, значительных изменений со стороны кровотока и резистивности в задней короткой ресничной артерии не было.

В центральной артерии сетчатки у больных СКА на фоне криза наблюдалось выраженное снижение конечно-диастолической скорости кровотока ($2,37\pm 0,6$ см/с против $1,18\pm 0,7$ см/с, $p<0,03$) и увеличение индексов ИП и РИ ($1,26\pm 0,3$ против $1,62\pm 0,2$ и $0,65\pm 0,1$ против $0,82\pm 0,1$, $p<0,05$ и $p<0,03$, соответственно).

Анализ прогностической значимости увеличения индексов сопротивляемости артерий почек, глазницы и глазного яблока у больных СКА показал, что у 9 больных (или 29%) из 31 обследуемого с СКА со значениями суммированного РИ всех артерий почек $>0,70$ у 29% (9 больных) развились явления вазоокклюзивного криза в течение 1 года проспективного наблюдения, тогда как из 29 больных со значениями суммированного РИ всех артерий $<0,70$ лишь у 10,3% или у 3 больных отмечались явления криза. Развитие криза в

Таблица 7

Изменения скоростных показателей и сопротивляемости кровотоку в артериях глазницы и глазного яблока вне (n=48) и во время (n=12) криза у больных СКА

Показатели	Вне криза (n=48)	Во время криза (n=12)	P
Глазная артерия:			
V _с , см/с	49,0 ± 17,2	42,9 ± 12,4	<0,05
V _д , см/с	15,1 ± 6,4	11,3 ± 3,7	<0,02
V _м , см/с	24,1 ± 9,9	19,6 ± 4,7	НД
ИП	1,41 ± 0,2	1,51 ± 0,4	НД
РИ	0,70 ± 0,05	0,74 ± 0,05	<0,05
Задняя короткая ресничная артерия:			
V _с , см/с	10,7 ± 1,9	10,1 ± 2,3	НД
V _д , см/с	3,3 ± 0,8	3,1 ± 1,5	НД
V _м , см/с	5,6 ± 0,6	5,8 ± 2,3	НД
ИП	1,30 ± 0,4	1,34 ± 0,4	НД
РИ	0,65 ± 0,1	0,70 ± 0,1	НД
Центральная артерия сетчатки:			
V _с , см/с	7,0 ± 0,8	7,3 ± 1,8	НД
V _д , см/с	2,37 ± 0,6	1,18 ± 0,7	<0,03
V _м , см/с	3,68 ± 0,4	3,87 ± 1,5	НД
ИП	1,26 ± 0,3	1,62 ± 0,2	<0,05
РИ	0,65 ± 0,1	0,82 ± 0,1	<0,03

период проспективного наблюдения чаще отмечалось у больных с увеличением резистивности центральной артерии сетчатки по сравнению с больными с нормальным кровотоком (24,2% против 14,8%).

Логистический регрессионный анализ позволил обнаружить, что из 19 параметров (клинические - возраст, пол, СРАД, ЧСС, гематологические - уровни гемоглобина, гематокрита, ЧРЕТ, ретикулоцитов, ЭНСФ, ССГЭ, СКГЭ, СрОЭ, доплерографические - суммированный РИ всех почечных артерий, РИ почечной артерии, РИ сегментарной артерии, РИ междольковой артерии, РИ глазной артерии, РИ задней короткой ресничной артерии и РИ центральной артерии сетчатки), определенных во время первичного исследования у 60 больных СКА, только доплерографические индексы сосудистой сопротивляемости смогли достоверно предсказать развитие вазокклюзивных кризов у 12 больных СКА в течение 1 года наблюдения. А именно, наибольшую предсказующую ценность имели РИ междольковой артерии (относительный риск 6,8, p<0,008), РИ сегментарной артерии (относительный риск 5,1, p<0,02) и, соответственно, суммированный РИ всех почечных артерий (относительный риск 5,0, p<0,02). Из сосудов глаза резистивные индексы глазной артерии и

центральной артерии сетчатки имели предсказующую ценность (относительный риск 5,2, p<0,02 и относительный риск 4,1, p<0,04, соответственно).

Таким образом, развитие вазокклюзивного криза у больных СКА сопровождается снижением скоростных показателей кровотока и повышением сопротивляемости артерий почек, глазницы и глазного яблока. При этом, повышение резистивного индекса артерий почек и глаза мелкого калибра имеет прогностическую ценность в предсказании развития кризов.

6.0. Оценка вазодилатирующих свойств препарата Вепусулане на артерии почек, глазницы и глазного яблока у больных хроническим течением СКА по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Вепусулане в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней лечения в целом у 28 больных СКВ не вызывал существенных изменений со стороны частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Как видно из представленной табл.8 существенных сдвигов как со стороны скоростей кровотока, так и со стороны показателей сопротивляемости почечной артерии до и после лечения Вепусулане не было обнаружено. Напротив, скорости кровотока в сегментарных и междольковых артериях существенно увеличились

Таблица 8

Эффект воздействия Вепусулане (по 100 мг × 3 раза в день) на кровоток в артериях почек у больных СКА (n=28)

Показатели	Фоновые данные	После лечения	p
Почечная артерия:			
V _с , см/с	109, ± 24,4	110,5 ± 20,4	НД
V _м , см/с	53,6 ± 13,1	54,4 ± 14,6	НД
V _д , см/с	31,6 ± 7,2	31,4 ± 8,7	НД
ИП	1,5 ± 0,6	1,48 ± 0,3	НД
РИ	0,71 ± 0,06	0,71 ± 0,7	НД
Сегментарная артерия:			
V _с , см/с	70,1 ± 17,5	78 ± 17,9	<0,05
V _м , см/с	36,3 ± 9,0	42,6 ± 10,9	<0,05
V _д , см/с	22,4 ± 5,8	25,9 ± 4,9	<0,05
ИП	1,37 ± 0,33	1,35 ± 0,3	НД
РИ	0,67 ± 0,07	0,68 ± 0,6	НД
Междольковая артерия:			
V _с , см/с	46,9 ± 14,0	54,5 ± 13,1	<0,01
V _м , см/с	23,0 ± 7,1	29,2 ± 7,9	<0,01
V _д , см/с	13,4 ± 3,7	17,7 ± 5,9	<0,001
ИП	1,47 ± 0,11	1,28 ± 0,2	<0,001
РИ	0,70 ± 0,07	0,65 ± 0,07	<0,01

Таблица 9

Эффект воздействия препарата Vencuslane на кровоток в артериях глазницы и глазного яблока у больных СКА (n=60)

Показатели	Ajyjdst lfyyst	После лечения	p
Глазная артерия:			
V _s , см/с	45,0 ± 6,4	50,2 ± 13,0	НД
V _d , см/с	14,4 ± 5,6	17,4 ± 6,8	НД
V _m , см/с	23,0 ± 9,1	25,0 ± 10,9	НД
ИП	1,37 ± 0,4	1,33 ± 0,38	НД
РИ	0,67 ± 0,08	0,66 ± 0,1	НД
Задняя короткая ресничная артерия:			
V _s , см/с	10,3 ± 1,7	9,7 ± 1,0	НД
V _d , см/с	3,7 ± 1,0	3,4 ± 1,1	НД
V _m , см/с	6,1 ± 1,0	5,1 ± 0,9	НД
ИП	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,19	НД
РИ	0,64 ± 0,08	0,64 ± 0,1	НД
Центральная артерия сетчатки:			
V _s , см/с	7,2 ± 0,6	7,95 ± 1,2	<0,02
V _d , см/с	1,4 ± 0,7	2,35 ± 0,6	<0,001
V _m , см/с	3,6 ± 0,8	3,8 ± 0,6	НД
ИП	1,69 ± 0,4	1,48 ± 0,3	<0,001
РИ	0,81 ± 0,09	0,70 ± 0,08	<0,0001

после применения препарата Vencuslane по сравнению с исходными данными Так, V_s, V_m и V_d в сегментарной артерии увеличились после лечения (p<0,05, p<0,05, p<0,05). Подобная динамика прослеживалась и со стороны скоростных показателей в междольковой артерии. V_s, V_m и V_d увеличились на фоне лечения Vencuslane по сравнению с базальным их уровнем (p<0,01, p<0,001, соответственно). Показатели же ИП и РИ в междольковой артерии имели отрицательную динамику - значительное снижение после приема препарата. Vencuslane не повлиял на показатели индексов сопротивляемости почечной и сегментарной артерий.

Vencuslane не оказал существенных сдвигов (табл. 9) и на показатели кровотока в глазной и задней короткой ресничной артериях. Однако, в центральной артерии сетчатки глаза после лечения препаратом произошли заметные изменения и о том свидетельствовали увеличение V_s и V_d (p<0,02 и p<0,001, соответственно). О положительных воздействиях препарата на центральную артерию сетчатки глаза указывали также значимое снижение индексов сопротивляемости РИ и ИП.

Итак, Vencuslane вызывает значительное ускорение кровотока и снижение сопротивляемости кровотоку в центральных артериях сетчатки глаза и междольковых артериях почек.

Накопленные данные позволяют заключить о наличии повышения сопротивляемости почечных артерий и центральной артерии сетчатки у больных СКА даже при отсутствии клинических проявлений поражения почек и сосудов сетчатки. Нарушения характера кровотока и изменения сосудистого тонуса находились в прямой зависимости от гематологических проявлений заболевания, что свидетельствует о роли нарушений способности к деформации мембран эритроцитов и гипоксии в генезе сосудистого поражения почек при СКА.

Кризовое течение СКА сопровождается увеличением сопротивляемости кровотоку в междольковых артериях почек и в центральной артерии сетчатки глаза. Повышенные значения индексов сосудистого сопротивления артерий почек сосудов и артерий сетчатки независимо от клинических и гематологических параметров позволяют прогнозировать развитие вазоокклюзивных кризов у больных хроническим течением серповидноклеточной анемии.

Vencuslane имеет выраженные антисерповидные свойства, улучшает функцию мембран эритроцитов и оказывает эффективный вазодилатирующий эффект на артерии почек, глазницы и глазного яблока, без побочных проявлений.

ВЫВОДЫ.

1. У больных серповидноклеточной анемией замедлен кровоток и увеличена сосудистая сопротивляемость кровотоку:

а) в междольковых артериях почек (повышение сопротивляемости сосудов почек находятся в прямой зависимости от динамики эритроцитов необратимосерповидной формы, функций мембран эритроцитов и вязкости крови);

б) в центральных артериях сетчатки глаза (повышение резистивности сосудов сетчатки определяется степенью нарушений со стороны гематологических показателей - гематокрита, гемоглобина, числа и среднего объема эритроцитов).

2. Повышение резистивности артерий почек, глазницы и глазного яблока позволяют прогнозировать развитие вазоокклюзивных кризов (кризового течения) при серповидноклеточной анемии независимо от клинических и гематологических нарушений.

3. Vencuslane является эффективным средством в лечении СКА:

а) снижает число эритроцитов необратимосерповидной формы, улучшает АТФ-азную активность мембран эритроцитов;

б) оказывает значительное вазодилатирующее действие на мельчайшие (междольковые) артерии почек и центральной артерии сетчатки глаза.

4. Ультразвуковое дуплексное сканирование является высокоинформативным методом в оценке нарушенного сосудистого тонуса артерий почек, глазницы и глазного яблока при серповидноклеточной анемии и мониторинге эффективности ее лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных серповидноклеточной анемией целесообразно проводить ультразвуковое дуплексное сканирование артерий почек, глазницы и глазного яблока с целью оценки степени нарушений кровотока и сосудистой сопротивляемости как при хроническом, так и при кризовом течении заболевания.
2. Учитывая выраженные антисерповидные и вазодилирующие свойства, больным серповидноклеточной анемией целесообразно проведение длительного лечения препаратом Bencyclane для улучшения микроциркуляции и снижении тяжести гематологических и клинических проявлений.
3. Ультразвуковое дуплексное сканирование следует проводить при мониторинге сосудистого тонуса с целью оценки эффективности препаратов, имеющих вазодилирующие свойства.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Hemodynamic changes in the occlusion of central retinal veins: color Doppler imaging study // *Retina-Vitreus*, 1995, Vol. 3, N 1, pp. 87-93 / coauth. N. Demircan, I. İşigüzel, M. Yalaz, A. Eroglu, M. Soyulu/.
2. Prognostic Significance Of Renal Vascular Resistance In Sickle Cell Disease: Colour Doppler Flow Imaging Study // XIIIth Meeting Of The International Society Of Haematology (European And African Division). Abstract Book. 3-8 September 1995, Istanbul, Turkiye, p. 482 /coauth. F. Baslamisli, B. Guvenc, R. Kocak, M. Oguz/.
3. Bencyclane As An Anti-Sickling Agent // XIIIth Meeting Of The International Society Of Haematology (European And African Division). Abstract Book. 3-8 September 1995, Istanbul, Turkiye, p. 313 /coauth. R. Kocak, F. Baslamisli, B. Guvenc., L. Tamer, T. Isbir/.
4. Colour Doppler Ultrasonography In The Assessment Of Ocular Vascular Tone In Sickle Cell Disease: Relation To The Microvascular Disturbances // XIIIth Meeting Of The International Society Of Haematology (European And African Division). Abstract Book. 3-8 September 1995, Istanbul, Turkiye, p. 481 /coauth. B. Guvenc, F. Baslamisli, R. Kocak, M. Oguz/.
5. Value of renal colour Doppler ultrasonography in sickle cell disease // The Congress on Medical Imaging and Interventional Radiology, 18-22 June 1995 Ankara, Turkey, p.24 / coauth. M. Celiktas, D. Apaydin, E. Aksungur, K. Bicakci, M. Oguz/.
6. Spectral pulsed Doppler sonography of renal vascular resistance in sickle cell disease: clinical implications // *The British Journal of Radiology*, 1996, Vol. 69, pp. 1125-1129 / coauth. M. Oguz, B. Guvenc, F. Baslamisli, R. Kocak/.
7. Bencyclane as an antisickling agent // *The British Journal Of Haematology*, 1996, Vol. 92, pp. 329-331 / coauth. R. Kocak, F. Baslamisli, B. Guvenc, L. Tamer, T. Isbir/.
8. S. Raynaud fenomeni olgularında nifedipin'in etkisi // *Cukurova Universitesi Tip Facultesi Dergisi*. Cilt 21, Sayı 214, S.262-265, 1996 / coauth. Ozbek, T. Tetiker, M. Celiktas, E. Eren /.

9. Практическая ценность цветной ультразвуковой доплерографии в оценке сосудистой сопротивляемости у больных серповидноклеточной анемией: корреляция с гематологическими параметрами // *Центрально-Азиатский медицинский журнал* 1997. Том 3, №5-6, с. 448-452 / соавт. С.М. Бахрамов, М. Огуз/.
10. Color Doppler ultrasonography of renal vascular resistance in sickle cell disease: clinical complications // *International Journal of Angiology* 1998. Vol. 7, N 2, pp. 144-146 / coauth. M. Oguz, B. Guvenc, F. Başlamışlı, R. Koçak/.
11. Haemodynamic changes in ocular Behcet's disease // *Br J Ophthalmol*, 1998, Vol. 82, N 9, pp. 1090-1091 / M. Soyulu, I. İşigüzel, M. Yalaz, A. Eroglu/.
12. Preoperative endovascular embolization of hypervascular tumours // *Turkish Journal of Radiology* 1999; 34(1): 9-21 / coauth. E. Akgül, E. H. Aksungur, C. Ozer, O. Demirbas, M. Inal, M. Oguz.
13. Color Doppler Ultrasonography in complicated pregnancy // *Turkish Journal of Radiology* 1999; 34(3): 365-372 / coauth. M. Celiktas, F. Binokay, S. Soyupak, C. Evruke.
14. Comparative assessment of the effects of vasodilators on peripheral vascular reactivity in patients with systemic scleroderma and Raynaud's phenomenon: color Doppler flow imaging study // *Angiology*, 1996; 47(5): 475-480 // coauth M. Oguz, S. Ozbek, M. Demirtas, A. Birand.
15. The citoprotective effect of Trimetazidine in patients with sickle cell anemia // XXVIIth Turkish Congress of Hematology. 11-13 November 1999. Istanbul, Turkey, p.178 / coauth B. Guvenc, S. Memiletoglu, A. Sanataroglu, F. Baslamisli.
16. Оценка гематологических изменений состояния кровотока и резистивности артерий почек и глаза у больных серповидноклеточной анемией в процессе лечения бенцикланом методом ультразвукового дуплексного сканирования // *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал* 1999, том V, № 2-3, 133-139.

Резюме

Серповидноклеточная анемия (СКА) - заболевание, относящееся к гематологическим расстройствам, связанное с нарушением синтеза гемоглобина. В связи с морфологическими и реологическими изменениями свойств эритроцитов при СКА происходят системные поражения и многочисленные тромбозы и инфаркты органов и тканей. Смертность при СКА остается высокой, причем основной ее причиной является поражение почек и легких.

Целью исследования явилось изучение состояния кровотока и резистивности периферических (артерий почек и глаза) сосудов в связи с гематологическими нарушениями у больных СКА в процессе лечения бенцикланом и определение информативности ультразвукового дуплексного сканирования (УДС) в их оценке.

Обследовано 60 больных СКА (48 с хроническим и 12 - с кризовым течением болезни). Результаты исследований показали, что при СКА, особенно при кризовом ее течении, характерно замедление кровотока и увеличение сопротивляемости кровотоку в мелких периферических сосудах (междольковых артериях почек и центральных артериях сетчатки глаза). Такие сосудистые изменения у больных СКА находятся в прямой зависимости от нарушений морфологических и реологических свойств эритроцитов.

Бенциклан является эффективным средством в лечении СКА: а) снижает число эритроцитов серповидноклеточной формы и улучшает АТФ-азную активность мембран эритроцитов; б) оказывает эффективное вазодилатирующее действие на мелкие сосуды почек, глазницы и глазного яблока.

УДС является высокоинформативным методом в оценке нарушенного сосудистого тонуса артерий почек, глазницы и глазного яблока при СКА.

Корутунду

Орок түрдүү клеткалык анемия (ОКА) – гемоглобиндин бузулушуна байланыштуу кандын ооруусу. ОКА ооруусу адамдын эритроциттеринин морфологиялык жана реологиялык, ошондой эле ар түрдүү мүчөсүнүн кан тамырларынын өзгөрүшүнө дал тийгизүүчү дарт. ОКА кан оорусунан адамдын өлүмчүлүгү дале эле бийик, мындай оорууга дуушар болгондордун көпчүлүгү бөйрөктүн жана өпкөнүн бузулушунан ажал тартышат. Бирок, кандын ОКА ооруусунун негизги клиникалык жана функционалдык көрүнүштөрү болгон эритроциттердин морфологиялык жана реологиялык бузулуштарына байланыштуу кан тамырлардын өзгөрүшү дале терең изилденген эмес, мындай бузулуштардын эффективдүү дарылоо ыкмалары да иштелип чыга элек, ошондой эле ОКА кан ооруусунун кан тамырлардын бузулушуна баа берүү үчүн ультраүндүү дуплексдик текшеруу ыкмасынын мүмкүнчүлүгү аныктала элек.

Бул илимий изилдөө ишти аткарууда ОКА кан ооруусуна чалдыккан 60 киши текшерилген, алардын 48 оорунун өнөкөт, калган 12 кишиде кескин түрдө катууланган түрү аныкталган.

Аткарылган илим изилдөө иштердин натыйжасында ОКА менен ооруган адамдын бөйрөгүнүн жана көзүнүн кан тамырындагы кандын агымынын ылдамдыгынын басаңдаганы жана алардын тышкы күчтөргө каршы туруштук берүү касиеттеринин жогорулашы оорунун кескин түрдө күчөгөн убагында баса байкалат. Бөйрөктүн жана көздүн майда кан тамырларынын тышкы күчтөргө каршы туруштугунун жогорулашы эритроциттердин морфологиялык жана реологиялык өзгөрүштөрүнүн деңгелинен байланышта жана алардан түзмө-түз көз каранды экендиги далилденген.

Бенциклан кандын ОКА оорусун дарылоодо эффективдуу дары дармек экендиги байкалган. Бенциклан кандын ОКА оорусуна чалдыккан адамдын эритроциттеринин өзгөрүлбөй турган клеткалык түрүнүн санын азайтат, эритроциттердин мембранасынын АТФ-занын активдүүлүгүн жакшыртат жана бөйрөк менен көздүн майда (бөйрөктүн бөлүкчө жана көздүн борбордук артериялары) кан тамыр түтөктөрүн орчундуу түрдө кенейтет.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a disease related to hemoglobin pathology and is accompanied by morphological and rheological erythrocyte changes, as well as vascular changes in various organs. Mortality from SCA is high, patients mainly die from renal and pulmonary lesions.

However, vascular lesions due to morphological and rheological blood (erythrocyte) changes in SCA have not been sufficiently studied, effective methods for their treatment have not been developed, and the information content of their evaluation of ultrasound duplex scanning has not been determined.

Sixty patients with chronic (n=48) and SCA with crises (n=12) have been studied. Twenty eight SCA patients were treated with Bencyclane (100 mg 3 times a day during 30 days).

Examinations showed that patients with chronic SCA have delayed blood flow and increased renal arterial, orbital and eyeball resistance, which become very apparent during the development of crises of the disease. Increases in the resistance of small peripheral vessels (interlobular renal artery and the central retinal artery) are directly related to the degree of impairment of morphological and rheological properties of erythrocytes.

Bencyclane is an effective agent in the treatment of SCA. In SCA patients it reduces the number of erythrocytes with an irreversible sickle shape, improves the activity of ATP-ase in erythrocyte membranes and has a considerable vasodilator effect on small vessels (interlobular renal arteries and the central retinal artery).

АЙКИМБАЕВ КАИРГЕЛЬДЫ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА
И СОСУДИСТОГО ТОНУСА АРТЕРИЙ ПОЧЕК И ГЛАЗ
МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ
У БОЛЬНЫХ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕНЦИКЛАНОМ

Подписано к печати 20.12.99.
Формат 60×84¹/₁₆. Печать офсетная.
Объем 1,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 112.

Типография НАН КР
720001, Бишкек, ул. Пушкина, 144