

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК: 616.28-008.14-085.2

КАРИМОВА Наргиза Абдуллаевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕКСАНА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ
СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА**

14.00.04 - Болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2007

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
ХОДЖАЕВА Кундуз Асадуллаевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
ДЖАББАРОВ Карим Джаббарович

доктор медицинских наук, профессор
ОМОНОВ Шавкат Эргашевич

Ведущая организация: **Андижанский Государственный Медицинский Институт**

Защита состоится «___» _____ 2007 г. в _____ часов на заседании специализированного совета Д 087.01.02 при Ташкентской медицинской академии (700047, Ташкент, ул. Мусаханова, 103).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ташкентской медицинской академии.

Автореферат разослан «___» _____ 2007 года

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Ш. Ю. АБДУЛЛАЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Проблема диагностики и лечения нейросенсорной тугоухости (НСТ) остается в центре внимания ученых и практических врачей уже целое столетие, однако, удельный вес этого заболевания в последние годы увеличивается, достигая, по данным литературы, 60-70% от всех слуховых расстройств. По мнению авторов (Кишонас А. П., 1982; Куклина Е. В., 1989; Ахунджанов Н. А. с соавт. 1997; Сапожников Я. М., 2003; Chao T. K., 2003; Li S., Gong S., 2003) среди основных причин, способствующих возникновению как внезапной, так и хронической тугоухости, первое место занимают сосудистые нарушения.

Согласно данным Института Здоровья Республики Узбекистан за последние 5 лет удельный вес гипертонической болезни (ГБ) среди всех сосудистых заболеваний в 2000 г. по республике составлял 28,0% а в 2005 г. – 34,7% т.е. увеличился в 1,24 раза. Эта тенденция и объясняет увеличение числа больных с нарушениями слуха на фоне данной сосудистой патологии.

У больных с цереброваскулярными заболеваниями, особенно на фоне гипертонической болезни развивается атрофия радиальных и спиральных волокон слуховых рецепторов улитки в области основного завитка. При каждом повышении артериального давления может наблюдаться снижение слуха в среднем на 12-17 дБ, причем билатеральное вовлечение происходит в том случае, когда циркуляторные нарушения приобретают систематический характер (Пальчун В. Т., 1987; Chao T. K., 2003; Ярнова В. Н. с соавт., 2004).

Степень изученности проблемы. Как показывает анализ литературы, при назначении патогенетической терапии, не учитывается динамика и степень слуховой дисфункции, развивающейся на фоне осложнения гипертонической болезни, в частности дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), а именно сопряженность со стадией и длительностью ГБ. Известно, что заболевания, связанные с сердечно-сосудистой системой, зависят от состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, в частности эритроциты, роль которого в буферной системе и в транспорте кислорода очень велика. Однако биохимические и биофизические свойства крови исследованы недостаточно, не определены четкие параллели и взаимосвязи этих нарушений с этиопатогенезом нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза. Имеются лишь отдельные сообщения, свидетельствующие о необходимости использования в комплексном лечении хронической нейросенсорной тугоухости (ХНСТ) на фоне сосудистой патологии антикоагулянтов (Ундриц В. Ф., 1962; Цыганов А. И., Шидловская Т. В., 1980; Кишонас А. П., 1982; Л Сватко Л. Г., Довгальчук А. Ю., 1985; Лопатко А. И. с соавт., 1986). Но эти работы относятся к 70-80-м годам прошлого столетия, когда наиболее приемлемым для этой цели препаратом был гепарин, но из-за большого количества нежелательных эффектов (кровотечения, остеопароз, тромбоцитопения, необходимость постоянного мониторинга и кратность введения), он не получил широкого применения при данной патологии. Современная фармакологическая индустрия

предлагает ряд низкомолекулярных антикоагулянтов, обладающих иными преимуществами с нефракционированным гепарином и с успехом применяемых в других областях клинической медицины. В связи с этим, разработка новых подходов к патогенетической терапии больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза представляет особую актуальность.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры ЛОР-болезней Ташкентской медицинской академии по теме: «Современные подходы к диагностике и комплексному лечению заболеваний уха и верхних дыхательных путей» (Гос. регистрация № 01040019).

Цель работы. Оценка эффективности клексана в комплексном лечении больных хронической нейросенсорной тугоухостью, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии гипертонического генеза.

Задачи исследования.

1. Провести комплексное клинико-аудиологическое обследование больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза
2. По показателям ультразвукового дуплексного сканирования с цветным картированием выявить особенности церебральной гемодинамики у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью.
3. Изучить у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза клинико-биохимические особенности состава крови.
4. Провести сравнительную оценку эффективности препарата клексан в комплексном лечении больных с хронической нейросенсорной тугоухостью.

Научная новизна.

У больных хронической нейросенсорной тугоухостью, развившейся на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза I и II стадий, выявлена достоверная взаимосвязь между степенью нарушения слуховой функции, показателями биохимического состава крови, степенью нарушения церебральной гемодинамики и длительностью сосудистой патологии.

Для улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови, в комплексном лечении больных с ХНСТ сосудистой этиологии обоснованно использован препарат клексан (эноксапарин натрия).

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Использование клексана в комплексной терапии больных ХНСТ и ДЭ гипертонического генеза не только улучшает слуховую функцию, но также способствует ее стабилизации. Воздействуя на уровне патогенетических механизмов ее развития, является также мерой профилактики рецидивов причинного заболевания и прогрессирующего снижения слуха, что в свою очередь существенно снижает частоту обращаемости больных во ВТЭК.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Степень слуховой дисфункции у больных с ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза находится в прямой зависимости от длительности заболевания, стадии и выраженности патологических изменений в системе церебральной гемодинамики и микроциркуляции.

2. Состояние гиперкоагуляции, выявляемое у больных хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза, указывает на необходимость включения в комплексную терапию антикоагулянтного препарата.

3. Включение в комплексную терапию больных нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза антикоагулянтного препарата клексан является патогенетически обоснованным, так как достоверно улучшает слуховую функцию, способствует ее стабилизации и предупреждает прогрессирующее ее снижение.

Реализация результатов.

Результаты работы внедрены в лечебную практику ЛОР-отделений 2-й и 3-й клиники Ташкентской медицинской академии. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах ЛОР-болезней и неврологии Ташкентской Медицинской Академии.

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Российской конференции оториноларингологов (2002), 2-м съезде оториноларингологов Узбекистана (2005), конференции молодых ученых Узбекистана (2006), на заседании Ассоциации оториноларингологов Узбекистана (2005), на кафедральной, межкафедральной апробациях и объединенном научном семинаре (2006) с участием кафедр оториноларингологии, неврологии и биохимии ТМА, а также кафедр оториноларингологии ТашИУВ, ТашПМИ.

Опубликованность результатов.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 журнальные статьи.

Структура и объем диссертации.

Диссертация, изложенная на 118 страницах компьютерного набора, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 10 рисунками. Указатель литературы содержит 223 источника, из них 170 авторов из СНГ и 53 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования.

Материалом для исследования явились данные результатов комплексного обследования и лечения 78 больных с хронической нейросенсорной тугоухостью на фоне гипертонической болезни, осложненной дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии, которые в 2003-2006 гг. находились под нашим наблюдением в ЛОР-отделении 3-й клиники ТМА. Из них 40 (51,3%) больных – женщины, а 38 (48,7%) – мужчины. При распределении больных по

степени и типу нарушения слуха мы придерживались классификации, предложенной Л. В. Нейманом (1967).

Клинико-функциональное обследование больных включало ЛОР осмотр, ряд аудиологических исследований (камертональные тесты, речевая аудиометрия, надпороговая и пороговая аудиометрия, аудиометрия в расширенном диапазоне частот).

С учетом того, что у обследуемых больных нарушение слуха развивалось на фоне сосудистой патологии, все они в обязательном порядке обследовались у невропатолога. Это позволило уточнить характер причинной сопутствующей сосудистой патологии - гипертонической болезни и конкретизировать стадию и тип его осложнения - дисциркуляторной энцефалопатии по классификации Н. Н. Яхно (2002). Обследование проводили под руководством профессора кафедры неврологии ТМА Х. М. Халимовой.

С целью оценки церебральной гемодинамики всем больным проводили ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным картированием магистральных сосудов головы и шеи. Исследования проводили на базе медицинского центра «Сихат ва Фарогат» на цифровом сонографе En Visor C (Philips, Германия) по стандартной методике с использованием линейного датчика 7,5 МГц.. Исследованию подлежали общая сонная (ОСА), внутренняя сонная (ВСА), наружная сонная (НСА), позвоночная артерии.

Для уточнения степени нарушений в системе микроциркуляции выполнялся комплекс биохимических исследований, включающий изучение показателей системы гемостаза, функционального состояния эритроцитов, тромбоцитов и липидного обмена. Исследования проводили в клинической лаборатории при кафедре биоорганической химии под руководством профессора А. А. Хаджиметова. Вязкость плазмы крови определяли стандартным методом относительно воды на вискозиметре Отсвальда (Н. Н. Фирсов и соавт. 2000). Агрегацию эритроцитов определяли по методу, предложенному В. А. Люсов и соавт., (1976). Содержание 2,3-ДФГ(дифосфоглицерофосфат)в эритроцитах крови исследовали по методу, предложенному N. U. Bergmeyer (1977). Состояние липидного спектра крови (холестерин, триглицериды, холестерин в составе триглицеридов) изучали ферментоактивными методами с помощью реактивов фирмы «Берингер Маннхайм» (Австрия).

Полученные данные подвергали статистической обработке на компьютере «Pentium IV» с использованием пакета программ «Statgrafics». Достоверность различий (P) рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при $P < 0,05$.

Результаты собственных исследований.

По результатам клинического обследования хроническая нейросенсорная тугоухость на фоне ДЭ I диагностирована у 44 больных (56,4%), ДЭ II стадии у 34 (43,6%). Неврологическая симптоматика складывалась из субъективных жалоб больных, основными из которых были: головная боль, чаще в виде чувства тяжести, головокружение системного и несистемного характе-

ра, шум в ушах и в голове, нарушение сна (в основном в виде удлинения процесса засыпания), повышенная утомляемость, ведущая к снижению работоспособности, чрезмерная раздражительность, снижение памяти, протекающее с расстройством ассоциативных процессов и больше на текущие события. Субъективные симптомы, выраженность которых зависела от длительности заболевания и возраста больных чаще отмечались у пациентов ДЭ II ст. (85,2%).

По параметрам комплекса аудиологических тестов (пороговая тональная аудиометрия, речевая аудиометрия, камертональные исследования) у больных, с нарушением слуха на фоне дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадий гипертонического генеза, подтверждается факт нейросенсорного типа нарушения слуха и преимущественно двустороннего поражения (69,2%). У лиц с односторонним поражением слуха, аудиометрия в расширенном диапазоне частот выявила повышение порогов также и на «нормально слышащее ухо», а именно, 12 больных (27,3%) из подгруппы НСТ+ДЭП I стадии, и 14 больных (41,2%) с НСТ+ДЭП II стадии.

Параметры ультразвукового дуплексного сканирования с анализом скоростей на разных участках ВСА свидетельствовали о снижении кровотока в дистальном сегменте у 35,4% больных с ДЭ I стадии и у 52,6% больных с ДЭ II стадии. По-видимому, это связано с вязкостью кровотока и, соответственно, снижением текучести крови, так как органические поражения артерий при этом отсутствовали.

У больных с ХНСТ и дисциркуляторной энцефалопатией I стадии вязкость плазмы крови увеличилась на 16%, а при II стадии на 24%, т.е. практически у всех больных обнаружено состояние гиперкоагуляции. При обследовании больных с ХНСТ во II стадии заболевания обнаружено достоверное снижение числа тромбоцитов до $180,1 \pm 6,41$ ($P < 0,05$). Значительно выше нормы была агрегационная активность тромбоцитов с АДФ ($P < 0,05$). Ретракция сгустка также превышала нормальные показатели. Кроме того, нами было выявлено, что у больных ХНСТ гиперкоагуляция развивается на фоне снижения фибринолитической активности крови. О повышении активности внутреннего прокоагулянтного звена гемостаза свидетельствует достоверное уменьшение активированного времени рекальцификации и активированного частичного тромбопластинового времени, особенно у больных с хронической НСТ+ДЭ II стадии (80,3%) ($48,9 \pm 2,18$ и $38,2 \pm 1,33$ при $P < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, согласно полученным результатам биохимических исследований, изменения в сторону гиперкоагуляции имели место практически у всех обследованных больных (89,3%), но наиболее выраженные отклонения от нормы отмечались при ДЭ II стадии.

На основании полученных результатов проведенных исследований нами была выявлена взаимосвязь степени клинико-аудиологических и биохимических нарушений у больных с ХНСТ и ДЭ I и II стадии (рис. 1).

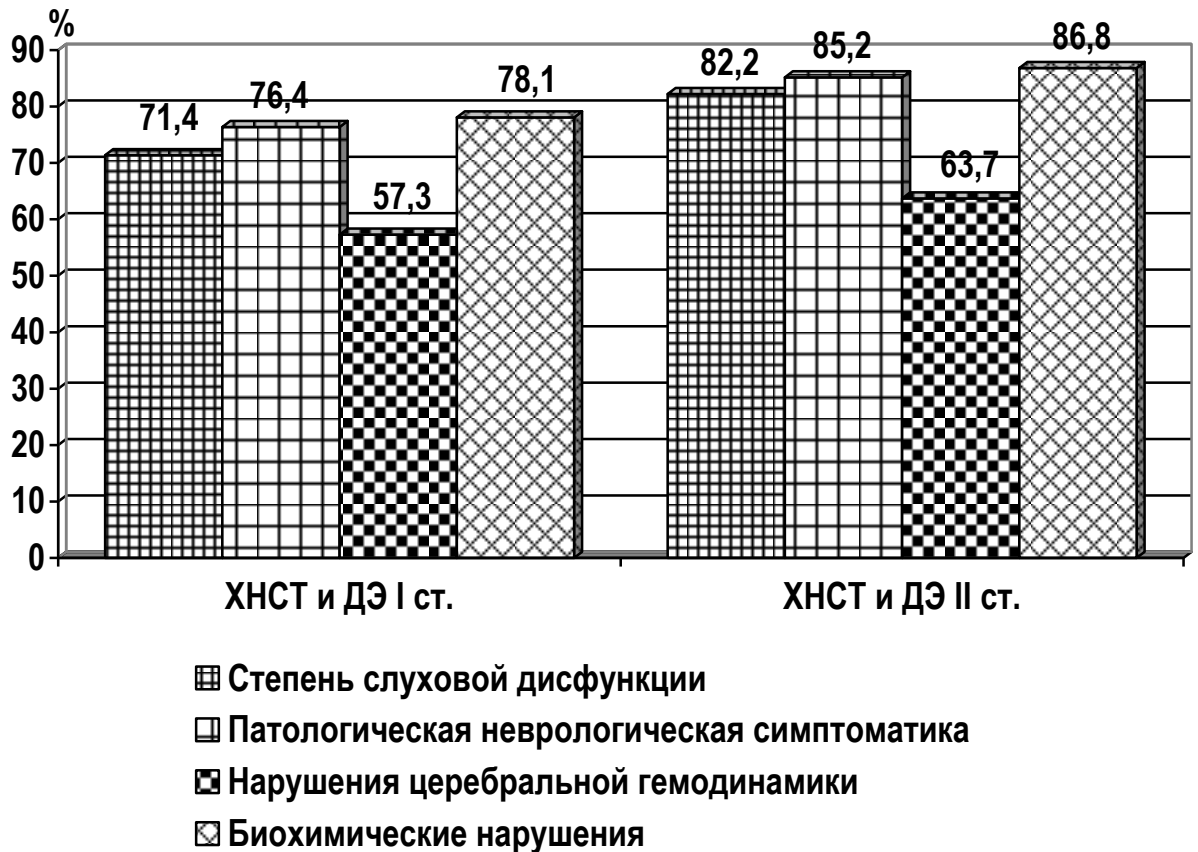


Рис. 1. Взаимосвязь степени клинико-аудиологических и биохимических нарушений у больных с ХНСТ и ДЭ I и II ст.

Проводимая традиционная слухулучшающая терапия включала препараты: кавинтон в/в вливания (на курс 8-10 в/в вливаний) в качестве препарата, улучшающего мозговое кровообращение, стимулирующие тонус сосудов головного мозга: пирацетам в/в, витамины группы В (В₁, В₆), заушные блокады, а также комплекс физиотерапевтических процедур.

В соответствии с задачами нашего исследования все больные были разделены на 2 основные группы. Первую группу составили 46 (59,0%) больных, получавших традиционную терапию, при которой в качестве препарата, улучшающего микроциркуляцию, использовали трентал в виде внутривенных инъекций. Во вторую группу были включены остальные 32 (41,0%) больных, которые в комплексном лечении в качестве препарата, улучшающего микроциркуляцию и реологические свойства крови, получали препарат клексан.

Клексан, или эноксапарин натрия, представляет собой низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4,5 дальтон, обладающий анти Ха-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-Па или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Форма выпуска - стерильный шприц, предварительно заполненный апирогенным раствором для инъекций, готовый к применению. Биодоступность клексана при подкожном

введении близка к 100%. Уровни активности препарата при равновесном состоянии хорошо предсказуемы и объяснимы фармакокинетикой однократной дозы.

Больным с ХНСТ сосудистой этиологии клексан назначался по 0,4 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 4 дней. Клексан вводили строго по инструкции подкожно на наружную боковую поверхность кожи живота с вертикально направленной иглой.

Критериями эффективности лечения служили уменьшение или исчезновение шума в ушах, субъективное и объективное улучшение слуха, нормализация показателей церебральной гемодинамики и биохимических исследований, положительная динамика субъективной неврологической симптоматики, а также факт стабилизации слуха по параметрам контрольных аудиологических тестов в отдаленные сроки после лечения – 6 месяцев. Уменьшение проявлений астенизации и степени выраженности субъективной неврологической симптоматики на фоне проводимой терапии отмечалось у 69,9% больных из первой группы и у 78,1% у больных из второй группы.

На субъективное уменьшение шума, уже на 3-4 сутки после начала лечения, указывали 78,1% больных из 2 группы. На фоне традиционного лечения без включения клексана уменьшение шума отмечалось в основном к концу курса терапии, на 8-10 сутки у 60,8% пациентов. Положительная динамика восприятия слуха наблюдалась у 25 больных из второй группы, из них 16 человек с ХНСТ и ДЭ I стадии и у 9 с ХНСТ и ДЭ II стадии. Это совпадало с процентом улучшения разборчивости речи у этой же группы (71,8%). В сравнительном аспекте, у больных из первой группы, положительная динамика слуховой функции отмечалась в основном у пациентов с ХНСТ и ДЭ I стадии (32 больных) и в наименьшей степени - с ХНСТ и ДЭ II стадии (6 человек). Показатели дуплексного сканирования после проведенной терапии также имели положительную динамику, у больных второй группы как с ДЭ I стадии, так и с ДЭ II стадии.

Клексан, включенный в арсенал комплексной слухулучшающей терапии, приводил не только к снижению вязкости плазмы крови до исходных показателей, но и достоверному уменьшению 2,3 ДФГ в эритроцитах крови (68,9%). Согласно полученным данным повторных биохимических исследований, противотромботическая терапия по предложенной нами схеме оказывала антиагрегационный эффект, что выражалось снижением суммы активных форм тромбоцитов и количества тромбоцитов, индуцированных с АДФ, т.е. подавлением их агрегации. На снижение агрегационной активности тромбоцитов указывала нормализация показателей гемолизат-агрегационного теста. Антитромбопластиновый эффект проявлялся удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и активированного времени рекальцификации (табл. 2). Что касается уровня холестерина и триглицеридов, то в ходе терапии клексаном в сыворотке крови отмечалось его снижение.

За весь курс терапии с использованием клексана мы не наблюдали ни одного случая геморрагического осложнения или тромбоцитопении, вызванной этим препаратом.

В сравнительном аспекте, слуховые пороги у больных 2 группы, где в комплекс слухулучшающей терапии был включен клексан, имели тенденцию к улучшению как с ДЭ I стадии, так и с ДЭ II стадии (табл. 1).

Таблица 1

Параметры контрольного аудиометрического исследования у больных с ХНСТ и ДЭ I и II ст. гипертонического генеза в динамике лечения

Частота, Гц	Традиционная терапия (n=46)		Комплексная терапия с включением клексана (n=32)	
	НСТ+ДЭ I	НСТ+ДЭ II	НСТ+ДЭ I	НСТ+ДЭ II
125	46,3±3,44	54,2±3,74	44,7±2,78	56,2±3,72
	39,7±2,27	51,8±4,27	35,7±2,21*	52,8±4,27
250	53,2±3,24	59,2±3,52	50,7±3,57	57,2±3,18
	35,7±2,84*	55,7±4,85	33,7±2,86*	55,8±2,84
500	49,8± 2,14	61,3± 8,19	49,3±3,81	60,9±4,19
	39,6±2,47*	57,6±4,44	37,6±2,42*	53,1±2,47
1000	56,1±1,84	64,1±3,23	55,1±2,80	67,7±2,0
	44,1±2,81*	60,3±4,78	43,2±2,23*	62,1±2,74
2000	59,8±2,17	73,4±5,03	59,3±3,11	72,8±1,98
	46,2±2,72*	70,2±4,76	43,4±3,24*	68,2±3,26
4000	71,2±5,91	81,2±3,74	67,2±4,84	83,3±4,74
	57,6±3,28*	77,6±3,32	54,6±5,32	75,5±3,39
8000	78,5±4,09	92,5±4,48	81,5±5,23	95,5±3,17
	66,8±3,77*	86,8±4,73	68,8±4,65	85,8±5,32

Примечание: числитель – показатель до лечения, знаменатель – на фоне терапии. * - различия между значениями до и после лечения достоверны (P<0,05)

Положительная динамика восприятия слуха на частотах 250-1000 Гц у больных 2 группы наблюдалась в 25 (78,2%) случаев, из которых 16 больных с ХНСТ и ДЭ I стадии и 9 больных с ХНСТ и ДЭ II стадии.

На диапазоне частот 2000-3000 Гц понижение слуховых порогов в данной группе отмечалось у 22 (69,5%) больных. Улучшение слухового восприятия на данном частотном спектре «разговорной речи» наиболее информативен как критерий эффективности проведенного лечения и совпадает практически с процентом улучшения разборчивости речи у этой же группы (71,8

%). Улучшение показателей слухового восприятия звуков на диапазоне высоких частот 4000-8000 Гц наблюдалось в 65,8% случаев у больных из 2 группы.

При повторных исследованиях в отдаленные сроки (6 мес.) стабилизация слуха наблюдалась у 47,5% пациентов первой группы, 67,4% - второй группы. Через 3-4 месяца после проведенной терапии шум возобновился у 34,0% больных из первой группы и у 21,3% из 2 группы. Соответственно обращаемость на повторное лечение составила 52,5% и 38,7% (рис. 2).

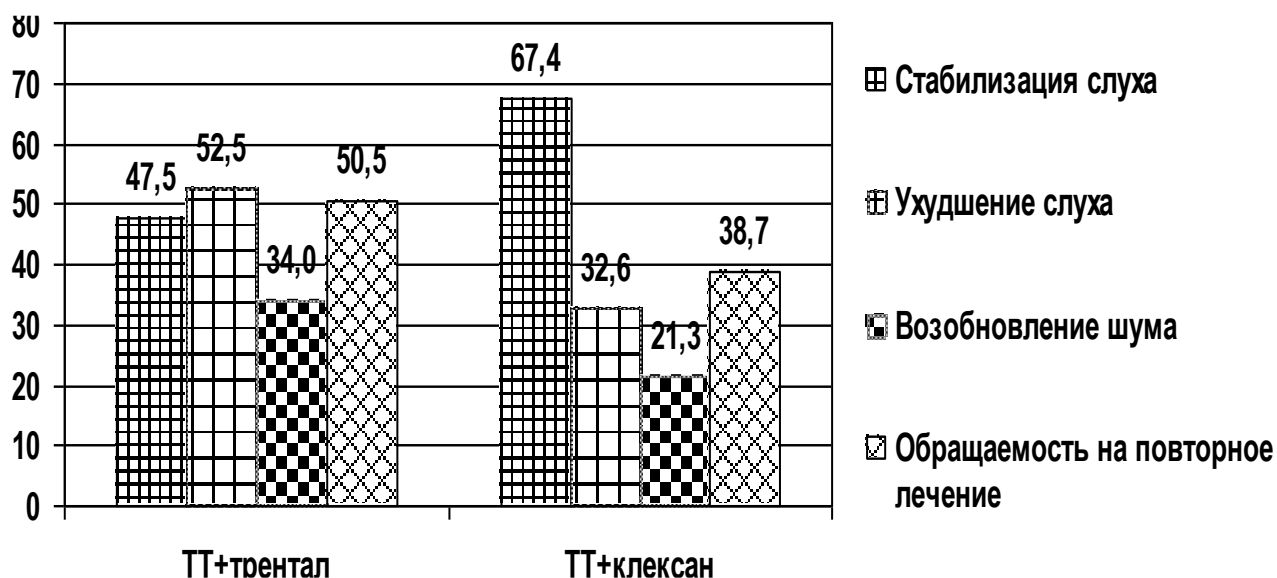


Рис. 2. Результаты лечения в отдаленные сроки (6 мес)

Клексан представляет особый интерес среди антикоагулянтов, как препарат, обладающий выраженным воздействием на факторы X и IIa, а также оказывающий фибринолитическое, противовоспалительное и гиполипидемическое действие.

В то же время ингибирование активного X фактора предотвращает образование активного тромбина. Помимо этого, клексан улучшает реологические свойства крови, повышая потенциал системы «стенка сосуда - кровь». Тромбин, образуемый в присутствии клексана, замедляет активацию фактора XIII, поэтому образующаяся фибриновая структура более доступна фибринолизу.

В таблице 2 показано, что активированное АВР удлинялось ($P < 0,05$). Как известно, этот показатель характеризует контактную фазу свертывания крови и активацию основных плазменных факторов свертывания крови, включая фосфолипиды тромбоцитов. Из полученных показателей видно, что противотромботическая терапия по предложенной нами схеме в процессе ее проведения показывала антиагрегационный эффект, что выражалось снижением суммы активных форм тромбоцитов ($P < 0,05$) и количества тромбоцитов индуцированных с АДФ, т.е. подавление агрегации тромбоцитов.

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных с ХНСТ в динамике лечения

Показатель	Традиционная терапия (трентал) (n=46)		Комплексная терапия с включением клексана (n=32)	
	НСТ+ДЭ I	НСТ+ДЭ II	НСТ+ДЭ I	НСТ+ДЭ II
Количество тромбоцитов $1 \cdot 10^9$	196,0 $\pm$ 7,8	180,1 $\pm$ 6,41	196,0 $\pm$ 7,8	180,1 $\pm$ 6,41
	216,8 $\pm$ 9,27	198,1 $\pm$ 6,78	220,1 $\pm$ 9,64	218,4 $\pm$ 12,4*
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	138,9 $\pm$ 5,43	149,8 $\pm$ 7,78	138,9 $\pm$ 5,43	149,8 $\pm$ 7,78
	115,6 $\pm$ 5,84*	124,3 $\pm$ 3,61*	98,6 $\pm$ 4,71*	101,9 $\pm$ 5,98*
Сумма активных форм тромбоцитов, %	15,6 $\pm$ 0,45	24,4 $\pm$ 0,83	15,6 $\pm$ 0,45	24,4 $\pm$ 0,83
	18,0 $\pm$ 0,50 *	20,2 $\pm$ 0,86 *	14,1 $\pm$ 0,76	15,8 $\pm$ 0,92 *
Гемолизат-агрегационный тест (II раз.), с.	10,3 $\pm$ 0,53	8,7 $\pm$ 0,37	10,3 $\pm$ 0,53	8,7 $\pm$ 0,37
	12,1 $\pm$ 0,65 *	10,2 $\pm$ 0,78	13,6 $\pm$ 0,78*	13,1 $\pm$ 0,58*
Гемолизат агрегационный тест (III раз.),с.	28,4 $\pm$ 1,02	20,6 $\pm$ 0,70	28,4 $\pm$ 1,02	20,6 $\pm$ 0,70
	32,1 $\pm$ 1,63	28,9 $\pm$ 1,19 *	33,1 $\pm$ 2,13	32,4 $\pm$ 1,57 *
Ретракция сгустка,%	49,0 $\pm$ 1,64	52,7 $\pm$ 1,84	49,0 $\pm$ 1,64	52,7 $\pm$ 1,84
	45,0 $\pm$ 1,82	50,2 $\pm$ 2,05	43,0 $\pm$ 1,61*	44,0 $\pm$ 2,26 *
Активированное время рекальцифик., с	50,6 $\pm$ 1,9	48,9 $\pm$ 2,18	50,6 $\pm$ 1,9	48,9 $\pm$ 2,18
	59,6 $\pm$ 1,94*	51,3 $\pm$ 3,2	60,8 $\pm$ 1,96 *	59,6 $\pm$ 2,83 *
Активированное частичное тром. время, с.	37,3 $\pm$ 1,46	38,2 $\pm$ 1,33	37,3 $\pm$ 1,46	38,2 $\pm$ 1,33
	35,0 $\pm$ 0,83	36,3 $\pm$ 1,46	44,6 $\pm$ 1,72*	45,1 $\pm$ 3,17 *
Фибриноген 1, г/л	3,23 $\pm$ 0,16	4,63 $\pm$ 0,26	3,23 $\pm$ 0,16	4,61 $\pm$ 0,26
	3,00 $\pm$ 0,17	4,01 $\pm$ 0,31	2,93 $\pm$ 0,13	3,02 $\pm$ 0,37 *
Протромбиновый индекс, %	102,4 $\pm$ 6,20	106,4 $\pm$ 2,12	102,4 $\pm$ 6,20	106,4 $\pm$ 2,12
	96,1 $\pm$ 2,58	100,3 $\pm$ 3,62	92,1 $\pm$ 2,78	94,6 $\pm$ 3,94*
Фибринолитическая активность, %	3,333 $\pm$ 0,15	2,44 $\pm$ 0,17	3,33 $\pm$ 0,15	2,44 $\pm$ 0,17
	5,01 $\pm$ 0,26 *	3,28 $\pm$ 0,18 *	6,33 $\pm$ 0,23 *	6,24 $\pm$ 0,37 *
Фибринстабилизирующий фактор, %	72,4 $\pm$ 2,13	67,8 $\pm$ 2,02	72,4 $\pm$ 2,13	67,8 $\pm$ 2,02
	80,3 $\pm$ 2,37 *	71,2 $\pm$ 2,29	86,9 $\pm$ 2,62 *	84,1 $\pm$ 2,38 *
Толерантность плазмы к гепарину, мин.	11,8 $\pm$ 0,46	14,1 $\pm$ 0,48	11,8 $\pm$ 0,46	14,1 $\pm$ 0,48
	8,6 $\pm$ 0,46 *	12,4 $\pm$ 0,68 *	6,01 $\pm$ 0,43 *	6,08 $\pm$ 0,53 *
Гематокрит, %	48,9 $\pm$ 1,35	51,8 $\pm$ 1,11	48,9 $\pm$ 1,35	51,8 $\pm$ 1,11
	46,1 $\pm$ 1,41	50,3 $\pm$ 1,63	47,0 $\pm$ 1,4	48,0 $\pm$ 1,7

Примечание: числитель – показатель до лечения, знаменатель – на фоне терапии. * - различия между значениями до и после лечения достоверны (P<0,05)

На снижение агрегационной активности тромбоцитов указывают нормализация показателей гемолизатагрегационного теста (ГА). Антитромбопластиновый эффект проявлялся удлинением активированного частичного тромбопластинового времени ($P < 0,05$).

Следовательно, включение в арсенал терапии низкомолекулярного гепарина клексана способствует улучшению не только реологических свойств крови, функциональной активности клеток крови, снижению интенсификации перекисного окисления липидов, но и купирует состояние гиперкоагуляции и гиперлипидемии у больных ХНСТ на фоне гипертонии, способствуя повышению скорости кровотока и соответственно улучшению утилизации кислорода нервными структурами слухового анализатора.

Предложенная нами схема комплексной терапии больных с ХНСТ и ДЭ гипертонического генеза с включением препарата клексан не только улучшает слуховую функцию, но и способствует ее стабилизации. Воздействуя на уровне патогенетических механизмов, такое лечение является также мерой профилактики рецидивов причинного заболевания и прогрессирующего снижения слуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Хроническая нейросенсорная тугоухость сосудистого генеза выявляется как у больных с ДЭ I стадии ($44,5 \pm 6,4\%$) так и ДЭ II стадии ($34,4 \pm 3,6\%$), при этом обнаруживается четкая корреляция между степенью слуховой дисфункции, выраженностью неврологических нарушений и длительностью сосудистой патологии.

2. Снижение кровотока в дистальном сегменте внутренней сонной артерии, выявляемое методом ультразвукового дуплексного сканирования с цветным картированием, обнаруживается у $35,4\%$ больных ХНСТ и ДЭ I стадии и у $52,6\%$ у больных ХНСТ и ДЭ II стадии, которое при отсутствии органических поражений, указывает на признаки повышения вязкости крови со снижением ее текучести.

3. У больных с ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза отмечается уменьшение времени быстрой агрегации (T_i), что замедляет продвижение эритроцитов по микрососудам и компенсаторно увеличивает содержание 2,3 ДФГ в эритроцитах крови. Повышенное содержание малонового диальдегида в мембранах эритроцитов на фоне низкой активности антиоксидантной системы повышает агрегационную активность тромбоцитов и запускает прокоагулянтное звено системы гемостаза, истощая при этом фибринолитическое звено.

4. Низкомолекулярный гепарин клексан, включенный в комплексную терапию, улучшает реологические свойства крови за счет снижения вязкости

плазмы, агрегационной активности эритроцитов, атерогенности крови и перекисного окисления липидов, повышая скорость кровотока.

5. Применение клексана в комплексной слухулучшающей терапии больных ХНСТ сосудистого генеза позволяет добиться улучшения слухового восприятия у 78,6% больных и стабилизации слуха в отдаленные сроки (6 мес.) у 67,4% больных.

Практические рекомендации

1. С целью ранней диагностики, лечения, а также предупреждения нейросенсорной тугоухости больных с ГБ рекомендуется обследовать в кооперации с сурдологом и предварительным проведением аудиологических тестов.

2. С целью оценки состояния церебральной гемодинамики и степени реологических нарушений с последующей их адекватной коррекцией, больным с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза необходимо проводить исследования системы гемостаза и дуплексное сканирование с цветным картированием.

3. Для повышения эффективности слухулучшающей терапии рекомендуется включение антикоагулянтного препарата, в частности низкомолекулярного гепарина клексана, который назначают в дозировке по 0,4 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 4 дней. Повторные курсы слухулучшающей терапии с включением клексана рекомендуется проводить с интервалом в 6 - 8 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Журнальные статьи:

1. Слуховая функция и показатели дуплексного сканирования с цветным картированием у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза /Н. А. Каримова, Н. Г. Дадамьянц, К. А. Ходжаева, Х. М. Халимова // Неврология. - 2006. - №3. - С. 21-24.

2. Каримова Н. А. Особенности реологических свойств крови у больных с нарушениями слуха сосудистого генеза и пути их коррекции //Stomatologiya. -2005. -№1-2. - С. 55-57.

3. Ходжаева К. А., Каримова Н. А. Нейросенсорная тугоухость: актуальность проблемы, аспекты этиопатогенеза и лечения // Журн. теоретич. и клин. мед. -2005.-№1.-С.91- 96

Тезисы в сборниках научных трудов:

4. Каримова Н. А., Ходжаева К. А., Хаджиметов А. А.. Нарушение функционально-метаболических параметров у больных с нейросенсорной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. – 2004. -С. 195.

5. Каримова Н. А. Показатели системы гемостаза у больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза //Сборник научных трудов съезда гематологов и трансфузиологов. -Ташкент, 2004. - С. 167.

6. Каримова Н. А., Ходжаева К. А. Эффективность применения низкочастотных электромагнитных импульсов в комплексном лечении больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза // Stomatologiya. -2005. -№1-2. - С. 38-39.

7. Каримова Н. А. Результаты дуплексного сканирования с цветным картированием у больных с нейросенсорной тугоухостью, стрессового генеза //Сборник научных тезисов докладов конференции молодых ученых. - Ташкент, 2006. - С. 132-134.

Соискатель:

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор **Каримова Наргиза Абдуллаевна**нинг 14.00.04 – «Қулоқ, томоқ ва бурун касалликлари» ихтисослиги бўйича «Қон-томир генезли нейросенсор гаранглик билан хасталанган беморларни комплекс даволашда клексаннинг самарадорлигини баҳолаш» мавзусидаги диссертациянинг

РЕЗЮМЕСИ

Калит сўзлар: нейросенсор гаранглик, сенсоневрал гаранглик, хафақон касаллиги, дисциркулятор энцефалопатия (ДЭ), комплекс даволаш, клексан

Тадқиқот объектлари: текширишларга хафақон касаллиги негизида сурункали нейросенсор гаранглик (СНСТ) билан асоратланган ДЭнинг I и II даражаси билан хасталанган 78 бемор ва 20 соғлом киши жалб қилинган.

Ишнинг мақсади: қон томир генезли СНСТ билан хасталанган беморларни комплекс даволашда клексаннинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот усули: клиник-лаборатория, функционал, биокимёвий усуллар.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: I-II даражадаги ДЭ негизида ривожланган СНСТ билан хасталанган беморларни мақсадли комплекс тадқиқоти ўтказилди. Эшитиш қобилиятининг бузилиш даражаси ҳамда қоннинг биокимёвий таркиби, церебрал гемодинамиканинг бузилиш даражаси, шунингдек томир патологиясининг давомийлиги ўртасида ўзаро боғланиш аниқланди. Гарангликнинг комплекс терапиясига паст молекуляр антикоагулянт клексанни киритиш маъқуллиги биринчи мартаба асосланди.

Амалий аҳамияти: Микроциркуляциянинг бузилиш даражасини аниқлаш ва кейинчалик уни адекват коррекция қилиниши учун гемостаз тузилмаси ҳолати, қоннинг биокимёвий таҳлилининг кўрсаткичлари бўйича реологик хусусиятлари ва липид алмашувини ўрганиш муҳимлиги исботланди. Текширилаётган беморларнинг томир бузилишлари диагностикасида ультратовуш усуллари орасида энг кўп маълумот берадиган усуллардан бўлиб ҳисобланувчи рангли картировкали транскраниал дуплекс сканер кўрсаткичлари асосида церебрал гемодинамикани баҳолаш маъқуллиги аниқланган. I-II даражадаги ДЭ ва СНСТ билан хасталанган беморларни комплекс даволашда клексан препаратининг қўлланиши томир патологияси негизида эшитиш қобилиятини яхшилаш терапиясини янада такомиллаштириш имконини беради.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: иш натижалари Тошкент тиббиёт академияси II ва III клиникалари ва Андижон тиббиёт институти ЛОР бўлимида даволаш амалиётига татбиқ қилинган. Тадқиқот материаллари Тошкент тиббиёт академияси ЛОР ва неврология кафедралари ўқув жараёнида қўлланилмоқда.

Қўлланилиш соҳаси: оториноларингология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Каримовой Наргизы Абдуллаевны на тему: «Оценка эффективности клексана в комплексном лечении больных нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.04 – «Болезни уха, горла и носа»

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, сенсоневральная тугоухость, гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия, комплексное лечение, клексан

Объекты исследования: 78 больных хронической нейросенсорной тугоухостью (ХНСТ) на фоне гипертонической болезни, осложненной дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III стадией и 20 здоровых лиц.

Цель работы: оценка эффективности клексана в комплексном лечении больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза

Методы исследования: клинико-лабораторные, функциональные, биохимические.

Полученные результаты и их новизна: Проведено целенаправленное комплексное исследование больных с ХНСТ, развивающейся на фоне ДЭ I и II стадий. Выявлена взаимосвязь между степенью нарушения слуховой функции и показателями биохимического состава крови, степенью нарушения церебральной гемодинамики, а также длительностью сосудистой патологии. Обоснована целесообразность включения в комплексную терапию тугоухости низкомолекулярного антикоагулянта клексана.

Практическая значимость: Обоснована важность изучения состояния системы гемостаза, реологических свойств и липидного обмена по соответствующим показателям биохимических исследований крови для определения степени нарушения микроциркуляции с последующей адекватной ее коррекции. Определена целесообразность оценки церебральной гемодинамики по параметрам транскраниального дуплексного сканирования с цветным картированием у исследуемых больных, как наиболее информативного среди ультразвуковых методов в диагностике сосудистых нарушений. Использование препарата клексан в комплексном лечении больных с ХНСТ и ДЭ I и II стадий позволяет повысить эффективность слухолучающей терапии на фоне сосудистой патологии.

Степень внедрения результатов и экономическая эффективность: Результаты работы внедрены в лечебную практику ЛОР отделений III и II клиники Ташкентской медицинской академии и ЛОР отделения Андижанского медицинского института. Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре неврологии и ЛОР болезней Ташкентской медицинской академии.

Область применения: оториноларингология.

RESUME

on the thesis of Karimova Nargiza Adullayevna by the term “Assessment of effectiveness of klexan in the complex therapy of the patients with sensoneural deafness of vessel genesis” for the scientific degree competition of the candidate medicine sciences on the specialty 14.00.04- diseases of ear, nose and throat.

Key words: sensoneural deafness, neurosensory deafness, discirculatory encephalopathy, blood hypertension, complex therapy, klexan.

Subject of the inquiry: 78 patients with chronic sensoneural deafness on background of hypertension and complicated with discirculatory encephalopathy and 20 healthy persons.

Aim of inquiry: to assess the effectiveness of klexan in complex therapy of the patients with sensoneural deafness of vessel genesis

Methods of inquiry: clinic- laboratory, functional and biochemical

Achieved results and their novelty: For the first time there was performed purposeful investigation of the 78 patients with chronic sensoneural deafness the background of the discirculatory encephalopathy of first and second stages. There was revealed the correlation between the level of hearing disorder disturbances of cerebral hemodynamics and duration of vessel pathology. For the first time there was based the expediency on the fact of including of low- molecular anticoagulant klexan in the complex therapy of deafness.

Practical value: There was proved the importance of investigation of the hemostasis system, reohology and lipid system according to the biochemical data with the purpose of determination of disbalanses in microcirculation system with the follow adequate its correction at the patients with sensoneural deafness of the vessel genesis. There was determinated the necessity of using the duplex scanning of the extracranial vessels for assessment of cerebral hemodynamics. There was proved that using of klexan in complex therapy improved hearing function and prevent the progressive hearing decreasing.

Introduction degree and economic efficiency: The results of investigation were introduced in medical practice of First and Second clinics of Tashkent Medical Academy and ENT department of Andijan State Medical Institute. The materials of investigations are used in the educational process of ENT and Neurology Departments of Tashkent Medical Academy.

Field of application: otorhinolaryngology