

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА



1998 · 1



Експериментальна і клінічна

МЕДИЦИНА



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

МЕДИЦИНА

Харківський
державний медичний
університет
БІБЛІОТЕКА

1998 - N1

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

А. Я. ЦИГАНЕНКО — ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

В.В.Бойко - заступник головного редактора;

М.В.Кривоносов - заступник головного редактора;

В.О.Сипливий - відповідальний редактор;

О.Ю.Степаненко - виконавчий редактор;

Е.Є.Депрінда - літературний редактор

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бобін В.В. (Харків);

Возіанов О.Ф. (Київ);

Волошин П.В. (Харків);

Грищенко В.І. (Харків);

Губський Ю.І. (Київ)

Дубенко Є.Г. (Харків);

Жуков В.І. (Харків);

Зайцев В.Т. (Харків);

Клименко М.О. (Харків);

Корж М.О. (Харків);

Куцевляк В.І. (Харків);

Латогуз І.К. (Харків);

Лупир В.М. (Харків);

Мала Л.Т. (Харків);

Одинець Ю.В. (Харків);

Пилипенко М.І. (Харків);

Приходько В.С. (Харків);

Рузін Г.П. (Харків);

Скрипніков М.С. (Полтава)

Хвисьюк М.І. (Харків);

Хворостинка В.М. (Харків);

Черних В.П. (Харків);

Яворський В.С. (Харків).

Яковцова А.Ф. (Харків);

© ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Журнал зареєстровано Міністерством інформації України

Свідоцтво про державну реєстрацію (серія КВ, № 3339) видано 06. 07. 1998 року

Періодичність видання - 4 рази на рік

Оригінал-макет підготовлений редакцією. Комп'ютерна верстка - О.С.Шевченко,
В.Ю.Прокопюк. Дизайн 1 стор.обкладинки М.В. Коровкіна і Р.П.Колкова

Адреса редакції: Україна, 310022, м.Харків, просп. Леніна, 4, ХДМУ.

телефони: (0572-) 43-07-65, 40-26-00;

e-mail gnd @ khmu.kharkov.ua.; факс 47-52-38.

Адреса електронної версії журналу в INTERNET: [http:// users.kharkiv.com/med](http://users.kharkiv.com/med)

Підписано до друку 16.12.1998 р.

Формат паперу 60×84 1/8. Папір друкарський. Умовн.друк.арк. 17,5.

Тираж 1000 прим.

Надруковано з оригінал-макету в типографії "Ліман", зам. № 122.

Экспериментальная и клиническая медицина

1998 №1

СОДЕРЖАНИЕ

ЗВЕРНЕННЯ ДО ЧИТАЧІВ | 6

Фундаментальные исследования

- **Н.А. Клименко**
Современные аспекты общей патологии воспаления | 8
- **А. Ф. Яковцова, И.В. Сорокина**
Единство структуры и функции как основа сущности болезни | 15

Терапия

- **Л.Т. Малая, А.Н. Корж**
Возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца. | 19
- **О.Н. Ковалева, С.А. Шаповалова**
Клинические аспекты оценки эффективности лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией | 27
- **В.М. Хворостинка, Л.Р. Бобронникова, Г.А. Ильченко**
Особливості патогенетичних механізмів при хронічних запальних ураженнях кишечника | 30
- **И.К. Латогуз, В.Н. Погорелов, М.П. Кириченко, О.Д. Кучеренко, С.А. Супрун**
Механизм лечебного эффекта креатинфосфата (неотона) у больных с кардиопульмональной патологией | 34
- **Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро**
К вопросу патогенеза язвенной болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС | 38
- **В.Д. Бабаджан, Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, О.С. Шевченко, Г.Ю. Панченко**
Мембрано-клеточные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при гипертонической болезни | 42
- **В.И. Молодан, Д.К. Милославский, П.Г. Кравчун**
Клиническая эффективность и основные патогенетические механизмы воздействия низкочастотной магнитотерапии при "мягкой" форме гипертонической болезни | 50
- **В.И. Молодан, Д.К. Милославский, Л.В. Масляева, О.С. Ковалевская, Л.М. Самохина, А.А. Водяницкий**
Применение немедикаментозных методов в лечении "мягких" форм гипертонической болезни. | 55
- **П.Г. Кравчун, О.И. Шушляпин, Э.С. Роханская, А.Н. Шелест, О.А. Ефремова, В.Д. Бабаджан, В.Д. Немцова**
«ПУМΠΑ» в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. | 58
- **Л.Т. Киричек, Н.Р. Щербакова, Т.В. Ганзий, А.Н. Карамышев, Н.А. Кистень, А.С. Кратенко, С.Я. Фролова, Л.П. Черкас**
Фармакологическая коррекция стресспротекторами уровня артериального давления при эмоциональном стрессе в эксперименте | 62
- **Н. Р. Щербакова**
Влияние нового отечественного нитропрепарата нитроглицерин-аэрозоль на показатели центральной гемодинамики в эксперименте | 65
- **Э.В. Карнаух, Л.Т. Киричек**
Биохимические основы кардиомиопатий стрессового генеза | 68
- **В.И. Здыбский, Л.В. Климович, А.В. Гребенюк**
Применение электромагнитного воздействия у неврологических больных | 73

Инфекционные болезни

- **Е.А. Вашев**
Гастроэнтероколиты при вирусно-микробно-паразитарных контаминациях кишечника детей 75
- **В.Н. Козько, Г.И. Градиль, Т.Т. Черная, Н.Ф. Меркулова, В.А. Мишенин, Н.А. Никитина**
Лазерное излучение: опыт применения в клинике инфекционных болезней, проблемы 80

Хирургия

- **В.Т. Зайцев, В.В. Бойко, Г.Д. Доценко, Л.Й. Гончаренко, И.А. Тарабан**
Новые направления в хирургии язвенной болезни 84
- **В.И. Лупальцев, И.А. Дехтярук** Хирургическое лечение деструктивного панкреатита и динамика нарушений гомеостаза после релапаротомии 88
- **В.А. Сипливый, А.Г. Петюнин**
Отдаленные результаты хирургического лечения больных циррозом печени в стадии компенсации 93
- **В.А. Сипливый, Г.Д. Петренко, А.Г. Гузь, В.Г. Дуденко**
Хирургическое лечение рака толстого кишечника 96
- **В.И. Сипитый, В.А. Пятикоп, И.А. Григорова, В.А. Чмут, Б.В. Гунько, И.А. Кутовой, Г.С. Лобынцева, И.А. Вотякова**
Современные аспекты восстановительного действия нейротрансплантации при лечении больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму 100
- **В.И. Сипитый, В.А. Чмут, Г.Х. Грунтовский, О.В. Егоркина, Г.С. Лобынцева, И.А. Вотякова**
Реконструктивно-восстановительные операции при травматическом повреждении спинного мозга и его корешков с применением криоконсервированной эмбриональной нейроткани человека и электростимуляции 103
- **И.Я. Пинсон, И.В. Криворотько**
Состояние микроциркуляции в коже после отморожения. 106

Офтальмология

- **Г.И. Губина-Вакулик, Н.В. Панченко, Н.И. Зеленская**
Реакция меланоцитов увеального тракта на воспаление при моделировании инфекционного увеита на кроликах 112
- **М.В. Кривонос, Л.В. Подригало**
Оценка зрительного окружения школьников как офтальмо-гигиеническая проблема 115
- **М.В. Панченко**
Візуальні результати лікування увеїтів, ускладнених набряком макулярної області 117

Акушерство и гинекология

- **В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, О.П. Танько**
Применение плазмозфереза в комплексной терапии беременных с HELLP-синдромом 121
- **В.И. Грищенко, В.С. Лупояд, В.В. Кислица, Ю.А. Савченко, К.В. Лупояд**
Ультразвуковая диагностика состояния плода (выявление пороков развития) у беременных женщин, живших или живущих в зоне аварии на ЧАЭС 123
- **А.Д. Демиденко**
Консервативное лечение прогрессирующей эктопической беременности с помощью метотрексата 126

Экспериментальная и теоретическая медицина

- | | | |
|----|--|-----|
| 75 | <ul style="list-style-type: none"> • В.М. Лупырь, В.В. Бобин, С.Н. Калашникова, В.А. Ольховский, А.С. Кулиш, Л.В. Измайлова, А.А. Терещенко, И.И. Торяник
Макромикроскопическая анатомия периферической нервной системы. Некоторые итоги и перспективы | 129 |
| 80 | <ul style="list-style-type: none"> • С.Ю. Масловский, О.Г. Аврунин
Компьютерная версия "стереотаксического атласа головного мозга человека" | 135 |
| 84 | <ul style="list-style-type: none"> • Т.В. Деева, С.Ю. Масловский
Тимус, костный мозг и селезенка крыс после действия гистината | 140 |
| 88 | <ul style="list-style-type: none"> • И. П. Безуглая, В. И. Жуков
Особенности метаболизма биогенных аминов и циклических нуклеотидов у экспериментальных животных под влиянием макроциклических эфиров | 143 |
| 93 | <ul style="list-style-type: none"> • Л.Д. Попова, С.А. Стеценко, Ю.В. Павиченко
Содержание хинолиновой кислоты и ее предшественников в головном мозге крыс с разной судорожной готовностью | 148 |

Гигиена

- | | | |
|----|--|-----|
| 96 | <ul style="list-style-type: none"> • В.О. Коробчанський, М.П. Воронцов
Системогенетичні принципи фізіолого-гігієнічної оцінки учбово-виробничої діяльності підлітків-учнів ПТУ | 151 |
| 00 | <ul style="list-style-type: none"> • В.А. Коробчанский, О.И. Герасименко, С.А. Усенко
Физиолого-гигиенические аспекты профессиографической оценки нервно-эмоционального напряжения оператора | 157 |
| 03 | <ul style="list-style-type: none"> • І.В. Завгородній, Н.М. Василенко, Н.І. Прилипська, Л.П. Кузьминок
Вплив виробничих факторів на стан здоров'я працюючих у сучасному виробництві натуральної шкіри. | 162 |

Методика обучения

- | | | |
|----|--|-----|
| 06 | <ul style="list-style-type: none"> • А.Я. Цыганенко, М.В. Кривоносов, М.А. Михалин, А.П. Алексеенко
Духовно-нравственные аспекты в подготовке будущего врача | 166 |
|----|--|-----|

Юбилей

- | | | |
|----|--|-----|
| 12 | <ul style="list-style-type: none"> • Валентин Иванович Грищенко (К 70-летию со дня рождения) | 169 |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> • Любовь Трофимовна Малая (К 80-летию со дня рождения) | 174 |
| 17 | <ul style="list-style-type: none"> • Михаил Прокофьевич Бурых (К 60-летию со дня рождения) | 178 |
| 21 | <ul style="list-style-type: none"> • Владимир Павлович Бобин (К 140-летию со дня рождения) | 180 |
| 23 | <ul style="list-style-type: none"> • К 75-летию кафедры радиологии Харьковского государственного медицинского университета | 181 |

ЗВЕРНЕННЯ ДО ЧИТАЧІВ

Журнал “Експериментальна та клінічна медицина”, перший номер якого ви тримаєте в руках, вийшов у світ завдяки величезній роботі ректората та наукового відділу Харківського державного медичного університету. Незважаючи на значні труднощі сьогодення, необхідність матеріальних затрат, потрібно якомога швидше впроваджувати в медичну практику передові технології та наукові досягнення в галузі експериментальної та клінічної медицини, які опрацьовані вченими нашого університету. Для цього і створено цей журнал.

Якщо сформулювати основну концепцію журналу, то це — друкований засіб координації наукових досліджень, які проводяться на кафедрах університету, та доведення отриманих результатів до широкої громадськості. В Харківському державному медичному університеті науково-дослідну роботу проводить 525 науково-педагогічних співробітників 59 кафедр, центральна науково-дослідна лабораторія, профільні науково-дослідні лабораторії та групи підсилення. Серед них 89 докторів наук, 386 кандидатів наук. Серед викладачів університету 28 академіків (серед них Л.Т. Мала — академік АМН України і РАМН та В.І. Грищенко — академік НАН України), 2 заслужених діяча Вищої школи України (А.Я. Циганенко, І.Г. Мітасов), 16 заслужених діячів науки та техніки України (Л.Т. Мала, В.Т. Зайцев, В.І. Грищенко, М.Г. Богдашкін, Є.Г. Дубенко, В.І. Лупальцев, Г.І. Дуденко, В.М. Хворостинка, С.І. Шевченко, В.Ф. Філатов, В.С. Приходько, А.Ф. Яковцова, В.І. Куцевляк, І.К. Латогуз, М.П. Воронцов, В.І. Сіпій), 4 лауреати Державної премії України (Л.Т. Мала, В.Т. Зайцев, Є.Г. Дубенко, В.І. Лупальцев).

В університеті успішно функціонують 4 учбових науково-виробничих об'єднання, до яких входять однопрофільні кафедри та науково-дослідні інститути :

“Терапія” — кафедра госпітальної терапії, Інститут терапії МОЗ України, відділ охорони здоров'я Облвиконкому (керівник — академік Л.Т. Мала)

“Хірургія” — кафедра госпітальної хірургії, Інститут загальної і невідкладної хірургії, відділ охорони здоров'я Облвиконкому (керівник — академік В.Т. Зайцев)

“Акушерство та гінекологія” — кафедра акушерства і гінекології №1, Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, відділ охорони здоров'я Облвиконкому (керівник — академік В.І. Грищенко)

“Медрадіологія” — кафедра медичної радіології, Інститут медрадіології МОЗ України, відділ охорони здоров'я Облвиконкому (керівник — академік М.І. Пилипенко).

Кожного року вченими університету впроваджується в клінічну практику більше ніж 180 принципово нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань.

Організація наукових досліджень передбачає широке використання міжнародного співробітництва в вирішенні найбільш актуальних медичних проблем. Так, кафедра акушерства і гінекології №1 проводить наукові

дослі
ськи
брит
bert
datio
ВОЗ
родн
ція)

вакції
акаде
уніве
(Фра
пості
сягн
ва, а

років

ні у
числ
ливо
шир
тові
вчен
“Пед
“Пат
“Нор
ті.

доку
ко
“Екс

вітчи
ня т

З по
голо
рект
мед
акад

дослідження разом з Еразмутським університетом (Голландія), Королівським вільним шпиталем та Центром клінічних досліджень (Великобританія), з трьома науковими закладами США (Open society institute, Albert Schwaicher institute for Humanites, American Medical Research Foundation), кафедра госпітальної терапії -- з Регіонарним європейським бюро ВОЗ (Женева, Швейцарія) в рамках проекту "Sindi" та згідно з міжнародною програмою EMIR — FR - Європейського проекту (Ліон, Франція).

Кафедри університету проводять спільні дослідження з вченими Словачкиї (Братиславська медична академія), Польщі (Познанська медична академія), Болгарії (Варненська медична академія), медичних факультетів університетів в містах-побратимах м. Харкова: Нюрнберзі (ФРН), Ліллі (Франція), Цинциннаті (США), Болоньї (Італія). Вчені університету постійно обмінюються науковою медичною інформацією та своїми досягненнями на міжнародних форумах, через профільні наукові товариства, асоціації та академії.

Сподіваємось, що видання нашого журналу ще більш сприятиме широкій співпраці з вченими інших країн.

У Харківському державному медичному університеті створені належні умови для підготовки наукових та науково-педагогічних кадрів, в тому числі, через відділ аспірантури. Проведення відповідних конкурсів, можливості, умови та потреби університету відносно цих питань потрібно теж широко висвітлювати на сторінках цього видання. В значній мірі підготовці кадрів сприяє наявність при університеті трьох спеціалізованих вчених рад: Д.64.600.04 за фахом "Внутрішні хвороби", "Кардіологія", "Педіатрія"; Д.64.600.01 за фахом "Акушерство і гінекологія", "Хірургія", "Патологічна анатомія"; Д.64.600.03 за фахом "Нормальна анатомія" "Нормальна фізіологія". Журнал буде пропагувати принципи їх діяльності.

Кожного року вчені університету отримують більш ніж 30 охоронних документів (патентів на винахід), видається більше 10 монографій, близько 500 статей. Всі ці дані будуть відображені в журналі "Експериментальна та клінічна медицина".

Сподіваємося, що журнал нашого університету сприятиме розвитку вітчизняної медичної науки, відобразатиме її славетну історію, досягнення та перспективи.

З повагою,
головний редактор журналу
ректор Харківського державного
медичного університету
академік



А.Я. Циганенко

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ВОСПАЛЕНИЯ*

Н.А. Клименко

Харьковский государственный медицинский университет

Обобщены литературные и собственные данные об основных аспектах общей патологии воспаления: пусковых механизмах процесса, общем патогенезе воспаления, его медиаторной регуляции. Обосновывается современное представление о значении вторичной альтерации, единстве повреждения и защиты в воспалении, о медиаторах воспаления как модуляторах сосудистых и клеточных явлений. Приводятся новые данные о некоторых молекулярно-медиаторных механизмах процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление; пусковые механизмы; общий патогенез; медиаторная регуляция.

Воспаление - центральная проблема медицины ввиду распространенности этого процесса в патологии человека.

Одним из основных современных аспектов общей патологии воспаления является выяснение триггерных механизмов процесса. Установлено, что воспаление - реакция всего организма на его местное (частичное) повреждение, но основными эффекторными его системами являются соединительная ткань, микроциркуляторное русло и система крови. Последняя играет решающую роль в реализации воспаления. Лейкоциты - главные клетки-эффекторы воспаления, и вся система в целом обеспечивает возникновение и поддержание лейкоцитарной инфильтрации - основного компонента воспаления. Соединительная ткань является пусковой системой воспаления. Микроциркуляторное русло обеспечивает взаимосвязь между системой крови и соединительной тканью.

Имеются все основания полагать, что начальными эффекторами воспаления являются вегетативные нейроны, нейропептидсодержащие С-волокна чувствительных нейронов, клетки соединительной ткани (резидентные макрофаги, тучные клетки, фибробласты), факторы тканевой жидкости (комплемент, кининоген). В общих чертах (см. рисунок), флогген вызывает активацию и повреждение указанных клеток и биохимических факторов тканевой жидкости (первичная альтерация). Следствием этого является высвобождение или образование соответствующих медиаторов воспаления (первичные медиаторы воспаления). Последние осуще-

ствляют умерщвление и лизис микроорганизмов, одновременно повреждая собственную ткань (вторичная альтерация с высвобождением вторичных медиаторов воспаления). Вторичная альтерация направлена на локализацию флоггена и (или) поврежденной им ткани. При этом путем повышения сосудистой проницаемости, инициации хемотаксиса лейкоцитов, активации фибробластов автоматически вовлекается стандартный механизм подкрепления со стороны плазмы и клеток крови, окружающей соединительной ткани (явления экссудации, эмиграции лейкоцитов и пролиферации). С экссудатом и лейкоцитами в очаг поступают медиаторы плазмы и клеток крови. Благодаря этому усиливается борьба с флоггеном и повреждение ткани (расширение вторичной альтерации), которое, в свою очередь, расширяет и пролонгирует экссудацию и инфильтрацию. Сначала лейкоцитарная инфильтрация осуществляется за счет циркулирующих лейкоцитов, а затем поддерживается усиленным кроветворением. Последнее инициируется гемопэтическими факторами, высвобождаемыми активированными лейкоцитами очага воспаления и периферической крови (различными типами колониестимулирующих факторов, монокинами, лимфокинами, которые являются инициальным звеном механизма самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления). По мере очищения очага воспаления от флоггена и поврежденной ткани экссудация и эмиграция лейкоцитов стихают, усиливается пролиферация и происходит восстановление ткани или возмещение

* Основные положения статьи докладывались автором и обсуждались на Всемирном Промежуточном Конгрессе по клинической и экспериментальной патофизиологии (София, июнь, 1997), Пленуме общества патофизиологов Украины (Черновцы, май, 1998).

тканевого
паление
ей, обесп
дения со
держание
Сле
лейкоцит
дация по
ются дву
шью фаг
смотря н
незе вос
с флогог
ной ткан
цидный
тарных п
прежде
медиатор
дение ле
дит во в
гитация
ме секри
вождает
таксичес
("высвоб
[20]. Сле
жание л
является
ния их и
бождени
выходят
лейкоцит
судистой
имеют з
вавшие,
эмигрир
При
новой дл
ства пов
Как изве
палитель
рассматр
фагоцит
ределен
ров про
потому
сивное
палении
ная аль
весьма
компо
приспос
альтерат
судацию
Установ
вышения
воспале
действи
микросо
действи
чение
лейкоци
паления
тарных

тканевого дефекта. Таким образом, воспаление является автоматической реакцией, обеспечивающей с помощью повреждения собственное развертывание, поддержание и стихание [4].

Следует отметить, что уничтожение лейкоцитами микроорганизмов и деградация поврежденной ткани осуществляются двумя путями: внеклеточно и с помощью фагоцитоза. Установлено, что, несмотря на важность фагоцитоза в патогенезе воспаления, основную роль в борьбе с флогогеном и в деградации поврежденной ткани играют внеклеточные бактерицидный и литический эффекты лейкоцитарных продуктов, и лейкоциты являются прежде всего подвижными носителями медиаторов воспаления [23]. Высвобождение лейкоцитарных продуктов происходит во всех случаях фагоцитоза ("регургитация во время фагоцитоза"), и в форме секреции (или дегрануляции) сопровождается и эмиграцию, и собственно хемотаксическую стимуляцию лейкоцитов ("высвобождение во время миграции") [20]. Следовательно, повышенное содержание лейкоцитарных продуктов в крови является результатом не только поступления их из очага воспаления, но и высвобождения лейкоцитами крови, и в очаг выходят уже во многом опустошенные лейкоциты [7,8]. Значит, в регуляции сосудистой проницаемости при воспалении имеют значение не только иммигрировавшие, но и циркулирующие и, особенно, эмигрирующие лейкоциты.

Приведенные данные послужили основой для современного понимания единства повреждения и защиты в воспалении. Как известно, современные гипотезы воспалительного повреждения по-прежнему рассматривают его как побочный эффект фагоцитоза, возникающий только при определенных условиях (дефицит ингибиторов протеиназ), всегда отрицательный и потому нежелательный [15,17,20]. Интенсивное изучение роли лейкоцитов в воспалении позволило показать, что вторичная альтерация является обязательным, весьма целесообразным и необходимым компонентом воспаления как защитно-приспособительной реакции. Вторичная альтерация инициирует и регулирует экссудацию, инфильтрацию и пролиферацию. Установлено, что замедленная фаза повышения проницаемости сосудов очага воспаления обусловлена повреждающим действием лейкоцитарных факторов на микрососуды [2,6,11]. Повреждающее действие лейкоцитов имеет важное значение как механизм самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления. Показана важная роль лейкоцитарных медиаторов повреждения - лизо-

сомальных ферментов, активных форм кислорода - в модуляции лейкоцитарной инфильтрации [9,13]. Моноциты-макрофаги главным образом ответственны за раневое очищение очага воспаления, пролиферацию, дифференцировку и активность фибробластов. Они же являются источником монокинов, регулирующих раневое очищение. В свою очередь активность макрофагов, регулирующих их Т-лимфоцитов, а также фибробластов зависит от лизосомальных протеиназ очага воспаления [1,13,20]. Наконец, как указывалось, через опосредование экссудации и эмиграции лейкоцитов воспалительное повреждение обеспечивает ответственную регуляцию, что и создает автоматизм воспалительной реакции. Следовательно, путем воспалительного повреждения достигаются явления, охватывающие всю воспалительную реакцию: локализация и элиминация флогогена и (или) поврежденной им ткани, восстановление или возмещение ткани - и его, таким образом, следует понимать шире, чем как вторичную альтерацию в ее традиционном понимании или тем более как "первую фазу воспаления". Единство повреждения и защиты в воспалении состоит не только в том, что это реакция на повреждение, вызванное флогогеном, или реакция с сопутствующим уничтожению микробов самоповреждением, что обычно вкладывают в понятие "защита ценой (путем) повреждения", но и, главным образом, в том, что повреждение является неотъемлемой частью всех воспалительных явлений как феноменов защитных. Сказанное не отменяет понятия вторичной альтерации, растворяя его содержание в других воспалительных явлениях (экссудация и эмиграция лейкоцитов лишь усиливают повреждение, инициируемое факторами резидентных клеток и тканевой жидкости), а расширяет его.

Как при усилении, так и при ослаблении повреждения защитно-приспособительная способность воспаления уменьшается. Относительная целесообразность воспаления обусловлена не наличием альтерации, а тем, что эволюционно-биологическая защитно-приспособительная его функция не всегда реализуется, что обусловлено особенностями реактивности организма, локализации и распространенности процесса.

Важнейшим современным аспектом общей патологии воспаления является медиаторная регуляция процесса. Становится все более очевидным, что медиаторный каскад - это главное (эффекторное) регуляторное звено воспалительной реакции. Медиаторы обеспечивают возникновение и взаимосвязь всех воспалительных явлений, переход от разверты-

вания реакции к ее разрешению и стиханию.

Основным источником большинства медиаторов воспаления являются лейкоциты, а главными медиаторами воспаления - их продукты. Это согласуется с ролью лейкоцитов как основных клеток-эффекторов воспаления. Из гуморальных медиаторов наиболее важными являются активные компоненты комплемента, поскольку они наряду с лейкоцитарными продуктами имеют существенное значение в лизисе микробов и расширении вторичной альтерации.

Несмотря на большое количество эффектов каждого из медиаторов, по главным влияниям их вполне можно разделить на потенциально ответственные за сосудистые реакции - дилатацию микрососудов и повышенную сосудистую проницаемость (вазоактивные медиаторы) и за хемотаксис лейкоцитов (медиаторы инфильтрации) (см. таблицу). Такое большое количество медиаторов с одинаковыми эффектами взаимообусловлено с явлением тахифилаксии (или "десенсибилизации") сосудов и клеток к медиаторам, т.е. уменьшением их чувствительности к дальнейшему действию медиатора. Предполагается, что тахифилаксия связана с блокадой или разрегуляцией соответствующих рецепторов на эндотелиальных клетках и лейкоцитах [14]. Это в свою очередь обуславливает комплексность действия медиаторов в опосредовании одного и того же воспалительного феномена и то обстоятельство, что на разных этапах воспаления за то же явление ответственны разные медиаторы. Так, медиаторами немедленной фазы повышения проницаемости сосудов очага воспаления являются гистамин, кинины, интактные анафилатоксины (С5а и С3а), лейкотриены С₄, D₄, E₄, фактор, активирующий тромбоциты, нейропептиды и некоторые другие, способные вызывать преходящую контракцию эндотелиальных клеток. Замедленная же фаза повышения проницаемости сосудов, как указывалось, обусловлена повреждающим действием на сосуды лейкоцитарных продуктов - лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, окиси азота. Другие имеющие значение в этой фазе медиаторы являются нейтрофилзависимыми - С5а des Arg, лейкотриен В₄, монокины [22]. Комплексность действия и последовательность включения медиаторов создают огромные заместительные возможности медиаторного каскада, позволяющие легко компенсировать отсутствие одного или нескольких медиаторов. В эволюционно-биологическом отношении воспаление - защитно-приспособительная реакция, обрыв или

сильное искусственное подавление которой нецелесообразны и, значит, практически недостижимы, что и закреплено филогенетически автоматизмом реакции, частным выражением которого является легко самокомпенсирующийся медиаторный каскад.

Следует также отметить, что, будучи истинными медиаторами одного из указанных воспалительных явлений, те же вещества являются модуляторами другого. Так, медиаторы сосудистых явлений очага воспаления, - ацетилхолин, гистамин, серотонин, лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, - являются модуляторами лейкоцитарной инфильтрации. Ацетилхолин и активные формы кислорода являются провоспалительными модуляторами клеточных реакций: первый стимулирует нейтрофилы и моноциты, вторые стимулируют нейтрофилы и угнетают моноциты. Вазоактивные амины являются противовоспалительными модуляторами клеточных реакций. Они угнетают нейтрофилы и стимулируют моноциты. Лизосомальные протеиназы угнетают оба типа клеток и заметно пролонгируют воспалительную реакцию. Провоспалительные хемотаксические медиаторы - простагоиды - являются модуляторами сосудистой проницаемости. Они способствуют ее повышению в немедленной фазе. Липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты имеют значение в обеих фазах повышения сосудистой проницаемости (немедленной и замедленной) и обладают выраженными провоспалительными клеточными эффектами, стимулируя нейтрофилы и особенно - моноциты [5,16]. Следует заметить, что во многом это обусловлено сопряженностью воспалительных явлений. Так, повышенная проницаемость сосудов играет роль способствующего эмиграции условия. Однако, с другой стороны, она в основном является вторичной по отношению к активации лейкоцитов, обуславливающих сосудистое повреждение, лежащее в основе замедленной фазы повышения проницаемости сосудов. Конечный эффект медиаторов может быть аддитивным, синергистическим и антагонистическим. Взаимодействие медиаторов осуществляется как между собой, так и с клетками-продукентами их, т.е. на уровнях синтеза, высвобождения и эффектов. Поэтому, во-первых, при применении антагонистов медиаторов необходимо соотносить механизм действия последних, характер и этап воспалительного процесса, а, во-вторых, в зависимости от течения воспаления целесообразно применять не только антагонисты, но и агонисты медиаторов. Так, например, при бурном течении воспаления эффективны-

ми могут быть H_1 -антагонисты и H_2 -агонисты, при вялотекущих затяжных воспалительных процессах - H_2 -антагонисты и H_1 -агонисты [3,12].

Одним из современных направлений общей патологии воспаления является исследование молекулярных механизмов процесса. Прежде всего следует отметить интенсивное изучение нового класса медиаторов воспаления: малых молекул (окиси азота и окиси углерода) и адгезивных молекул, обеспечивающих феномен краевого стояния лейкоцитов, что позволило показать ведущую роль эндотелиальных клеток в развитии этого явления.

К настоящему времени установлено, что окись азота (NO) образуется из аминокислоты L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Образование NO оказывает влияние на активность NO-синтазы по механизму отрицательной обратной связи. Различают два основных типа NO-синтазы - конститутивную (ингредиентную), или эндотелиальную, которая является Ca^{2+} -кальмодулинзависимой и физиологически образует малые количества NO в течение короткого периода времени, и индуцируемую, или макрофагальную, угнетаемую дексаметазоном и высвобождающую NO в очень больших количествах на протяжении длительного периода. Во втором случае под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов (эндотоксины, бактериальные липополисахариды, γ -интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и т.д.) происходит экспрессия гена, ответственного за синтез индуцируемой NO-синтазы. NO, образуемая индуцируемой NO-синтазой, продуцируется всеми активированными ядерными клетками (макрофагами, гранулоцитами, моноцитами, фибробластами, клетками Купфера, гепатоцитами и др.), но основным ее источником в очаге воспаления являются моноциты-макрофаги.

NO, образуемая ингредиентной NO-синтазой, является медиатором целого ряда физиологических функций, а образуемая индуцируемой ингредиентной NO-синтазой - медиатором повреждения, в связи с чем играет существенную роль в патогенезе воспаления. Следовательно, физиологическая защита связана с NO, продуцируемой конститутивной ее синтазой. Эта NO угнетает образование супероксиданиона макрофагами, предупреждая повреждение эндотелия, усиливает высвобождение активных форм кислорода эндотелиальными клетками, тормозит активацию лейкоцитов и тромбоцитов и адгезию их к эндотелию. NO, образуемая цитокининдуцируемой NO-синтазой, оказывает мощное антимикробное действие

на проникшие в ткань микробы и повреждает собственные ткани. Примечательно, что мРНК этой синтазы обладает теми же свойствами, что и мРНК различных медиаторов воспаления. Эта NO потенцирует токсический эффект супероксиданиона, усиливая повреждение ткани. Они могут вступать в реакцию с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), который при переходе в трансформу распадается с образованием радикала гидроксила (OH^\cdot) и радикальной формы NO (NO^\cdot). Указанные радикалы, а также двуокись азота (NO_2) обладают сильным цитотоксическим эффектом. NO нарушает функции митохондрий, тормозя активность ферментов, осуществляющих электронный транспорт, подавляет рибонуклеотидредуктазу, разрушает ДНК, расщепляет Fe- и Cu-содержащие белки с образованием свободных Fe^{2+} и Cu^{2+} . При воспалении NO играет важную роль в усилении обмена железа в тканях, осуществляемом системой, включающей церулоплазмин, трансферрин, ферритин, фактор, регулирующий обмен железа. Кроме того, следует учитывать хемотаксический эффект NO, ее влияние на активность нейтрофилов, резидентных клеток, взаимодействие с другими медиаторами воспаления. Кроме реакции с супероксиданионом, она может активировать индуцированную форму циклооксигеназы 2, способствуя увеличению синтеза провоспалительных простагландинов [10,19].

К настоящему времени определено целое семейство адгезивных молекул, или селектинов, обеспечивающих приклеивание лейкоцитов к эндотелию. Среди них различают E-селектин, синтезируемый клетками эндотелия под влиянием цитокинов; P-селектин, высвобождаемый тельцами Weibel Palade при действии гистамина и др.; L-селектин, являющийся компонентом поверхности нейтрофилов. Каждый селектин действует как лектин, т.е. он "узнает" гликопротеиды поверхности нейтрофила или клеток эндотелия. После устойчивого прикрепления к эндотелию нейтрофилы под влиянием хемотаксических факторов угнетают адгезию, вызванную селектинами, и одновременно усиливают прилипание, обусловленное V_2 -интегринами, главным образом CD11a, CD11d, CD18. Эти адгезивные молекулы взаимодействуют с внутриклеточными адгезивными молекулами (ВКАМ) и, по-видимому, с другими структурами клеток эндотелия, и нейтрофилы быстро проходят во внесосудистое пространство. Переход нейтрофилов через эндотелий *in vitro* заметно угнетается моноклональными антителами против интегринов или ВКАМ. Моноклональные антитела также значительно уг-

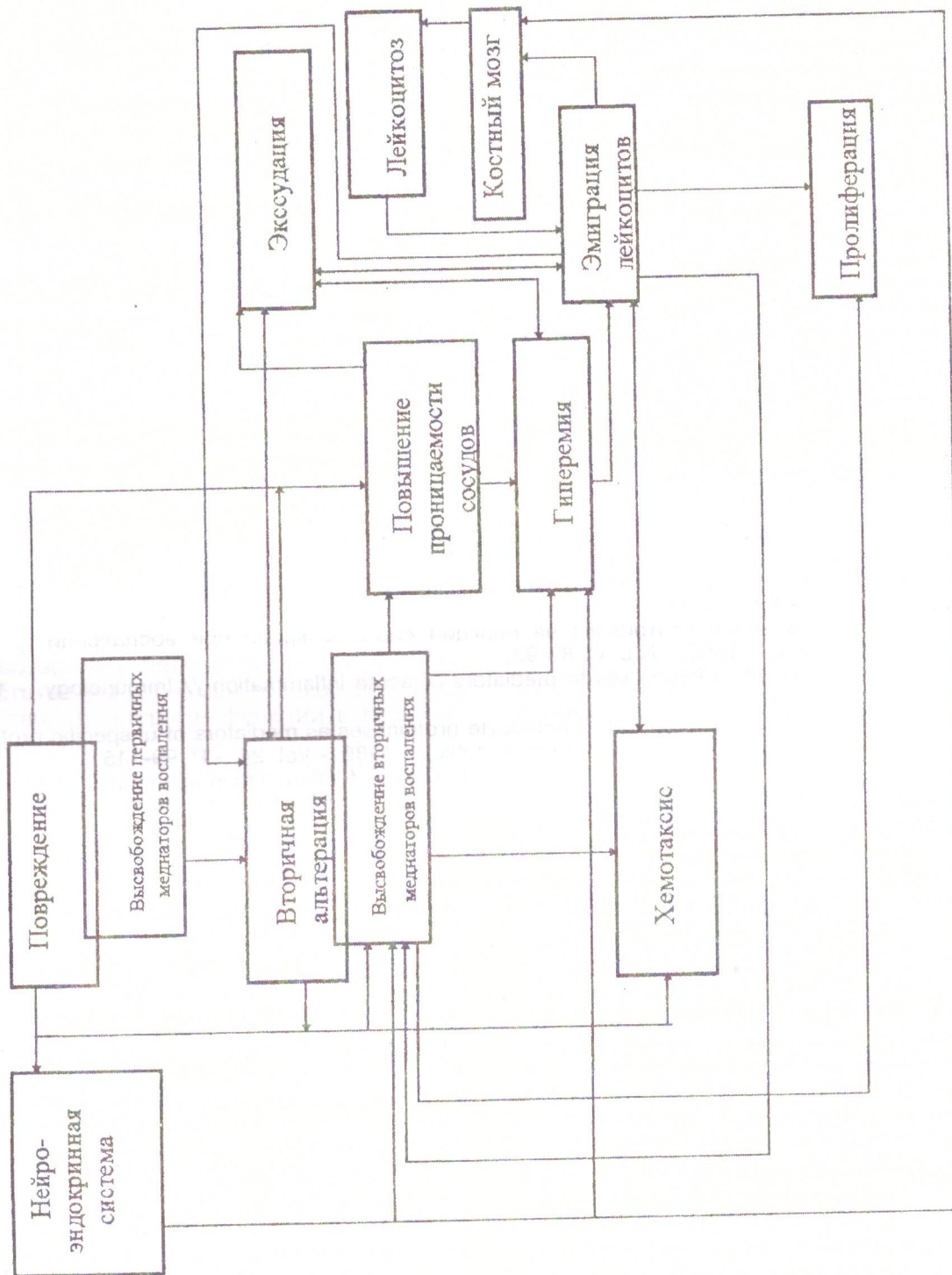
нетают выход нейтрофилов в очаг воспаления в различных модельных опытах на животных [21]. Прилипание полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию и последующий переход их через стенку сосуда усиливается гистамином, лейкотриеном В₄, монокинами и комплементом, а ослабляется NO, простаглицлином, аденозином [18].

В заключение следует заметить, что поскольку системе крови принадлежит решающая роль в реализации воспаления,

основным критерием воспаления, эффективности противовоспалительных средств и соответствующей терапии служат интенсивность и динамика лейкоцитарной инфильтрации и взаимосвязанные с ней изменения в системе крови, и оптимальное патогенетическое управление воспалительным процессом возможно прежде всего путем модуляции реакций системы крови.

Медиаторы воспаления

<i>Вазоактивные</i>	<i>Хемотаксические</i>
• Кинины	• Производные комплемента
• Вазоактивные амины (гистамин, серотонин)	• Факторы свертывающей системы крови
• Лизосомальные факторы (ферменты и неферментные катионные белки)	• Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)
• Нейропептиды	• Монокины
• Ацетилхолин	• Лимфокины
• Фактор, активирующий тромбоциты	
• Активные формы кислорода	
• Окись азота	



ОБЩАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛЕНИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. - 276 с.
2. Клименко М.О. Роль лейкоцитів у підвищенні проникності судин вогнища інфекційного запалення // Физиол. журн. - 1992. - Т. 38, N 1. - С. 68-72.
3. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии // Харьк. мед. журн. - 1997. - N 1. - С. 5-11.
4. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врач. практика. - 1997. - N 5. - С. 3-9.
5. Клименко М.О., Ліпшиць Р.У., Татарко С.В. та ін. Модуляція судинних та клітинних реакцій медіаторами запалення / Матеріали Пленуму Тов-ва патофізіол. України (Чернівці, 20-22 трав. 1998 р.) // Фізіол. журн. - 1998. - Т. 44, N 4. - С. 83.
6. Клименко Н.А., Павлова Е.А. Проницаемость сосудов очага воспаления в облученном организме // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1997. - Т. 37, вып. 5. - С. 51-53.
7. Клименко Н.А., Пышнов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении // Бюл. exper. биол. и мед. - 1993. - Т. 115, N 1. - С. 29-30.
8. Клименко М.О., Пышнов Г.Ю. Роль тучных клеток в инфильтративных явищах при запаленні // Фізіол. журн. - 1997. - Т. 43, N 3-4. - С. 33-39.
9. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Роль активных радикалов кислорода в реакциях системы крови при запаленні // Там же, N 5-6. - С. 70-75.
10. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин - окись азота // Пат. физиол. - 1996. - N 1. - С. 34-39.
11. Павлова О.О. Екссудативні явища при запаленні в опроміненому організмі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1997. - 19 с.
12. Пышнов Г.Ю. Роль тучных клеток в инфильтративных явищах при запаленні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1993. 19 с.
13. Шевченко А.Н. Влияние контрикала на реакции системы крови при воспалении // Вестн. пробл. биол. и мед. - 1997. - N 5. С. 89-93.
14. Colditz I.G. Kinetics of tachyphylaxis to mediators of acute inflammation // Immunology. - 1985. - Vol. 55. - P. 149-156.
15. Fritz H., Jochum M., Geiger R. et al. Granulocyte proteinases as mediators of unspecific proteolysis in inflammation: a review // Folia Histochem. Cytobiol. - 1986. - Vol. 24. - P. 99-115.
16. Klimentko N.A., Lipshits R.U., Tatarko S.V. et al. Mediators of inflammation as modulators of vascular and cellular phenomena // World Intermed. Congr. Clin. Exp. Pathophysiol. (Sofia, 30 May-1 June 1997). - Sofia, 1997. - P. 12.
17. Kruse-Jarres J.D., Kinzelmann T. Pathobiochemistry and clinical role of granulocytes and their lysosomal neutral proteinases in inflammatory processes // Arztl. Lab. - 1986. Vol. 32. - P. 185-196.
18. Kubes P. Polymorphonuclear leukocyte-endothelium interactions: A role for pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1993. - Vol. 71. - P. 88-97.
19. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. 1991. - Vol. 43. - P. 109-142.
20. Olsson I., Venge P. The role of the human neutrophil in the inflammatory reaction // Allergy. - 1980. - Vol. 35. - P. 1-13.
21. Smith G.W. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1993. - Vol. 71. - P. 76-87.
22. Wedmore C.V., Williams T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation // Nature. - 1981. - Vol. 289. - P. 646-650.
23. Weissmann G., Smolen J.E., Hoffstein S. Polymorphonuclear leukocytes as secretory organs of inflammation // J. Invest. Dermatol. - 1978. - Vol. 71. - P. 95-99.

SUMMARY

In the article the literary and proper data about the main modern aspects of the general pathology of inflammation are generalized, i.e. about the trigger mechanisms of process, general pathogenesis of inflammation, its mediatoric regulation. The modern view about a role of the secondary alteration, the unities of an injury and protection in inflammation, and about the mediators of inflammation as modulators of vascular and cellular phenomena are proved. The new data about certain molecular mediatoric mechanisms of process are given.

РЕЗЮМЕ

У статті узагальнені літературні та власні дані про основні сучасні аспекти загальної патології запалення: пускові механізми процесу, загальний патогенез запалення, його медіаторну регуляцію. Обґрунтовується сучасне уявлення про значення вторинної альтерації, єдність пошкодження і захисту в запаленні, про медіатори запалення як модулятори судинних та клітинних явищ. Наводяться нові дані про деякі молекулярно-медіаторні механізми процесу.

ЕДИНСТВО СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ КАК ОСНОВА СУЩНОСТИ БОЛЕЗНИ

А.Ф. ЯКОВЦОВА, И.В. СОРОКИНА

Харьковский государственный медицинский университет

Традиционное представление о том, что в начальном периоде многих болезней человека изменения органов и систем ограничиваются рамками функциональных расстройств и еще не сопровождаются структурными изменениями тканей, является ошибочным представлением теоретической медицины: при развитии болезни у практически здорового до этого человека, обладающего нормальной способностью развертывания компенсаторно-приспособительных реакций, клинические проявления недуга на самом деле отстают от темпа развертывания соответствующих структурных изменений, ибо между функциональными и структурными изменениями, связанными с той или иной болезнью, всегда стоят компенсаторные реакции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *болезнь, структура, функция.*

Учение о болезни (morbus) - центральный вопрос общей патологии. Он имеет многовековую историю и развивается соответственно уровню всей науки и мировоззрения человечества. В настоящей статье мы коснемся только проблемы единства структуры и функции в понимании болезни.

Изучая сущность той или иной болезни, врач опирается на две основные группы факторов - на комплекс функциональных нарушений и динамику структурных изменений [3,4]. Сопоставление этих двух сторон патологического процесса всегда стояло в центре внимания выдающихся клиницистов и патологов, определяя собой традиционное клинико-анатомическое направление. С теоретической точки зрения это направление представляет собой развитие принципа единства структуры и функции применительно к болезням человека.

В последнее время проблема соотношения структурных и функциональных изменений при полном сохранении ее теоретического значения приобретает все большую практическую значимость. Это определяется широким внедрением в клиническую практику пункционного и других методов биопсии разных органов, что позволяет врачу сопоставлять клинические данные с морфологическими теперь уже не только из секционного стола, т.е. в финале неблагоприятного исхода болезни, но и в процессе последней, на разных стадиях ее развития и при различных вариантах течения. При огромном разнообразии комбинаций, в которых могут сочетаться морфологические и клинические проявления болезни, для правильного анализа в каждом конкретном случае необходимо опираться на некоторые общие положения о взаимоотношении

структурных и функциональных изменений. Остановимся на некоторых из этих положений и на возможном их преломлении в клинической практике.

Структура характеризует способ существования данной системы, характер взаимосвязи ее элементов, а термин "функция" выражает деятельность целесообразно организованных систем. При этом наблюдается неразрывная взаимосвязь, сопряженность двух категорий - структуры и функции [7].

К примеру, наличие в селезенке большого количества крупных, многоклеточных фолликулов с широкой мантийной зоной свидетельствует о гиперфункции селезенки и активации ее в производстве В-лимфоцитов. Обнаружение в печеночной ткани ложных долек с мощными соединительнотканными прослойками (цирроз печени) сочетается с нарушением ее функции, что определяется постановкой печеночных проб. Гипоинсулинемия у больного инсулинзависимым сахарным диабетом обусловлена уменьшением количества β -инсулиноцитов в островках Лангерганса поджелудочной железы. Дистрофия и разрушение части миофибрилл в миокарде при инфекции, интоксикации проявляются уменьшением силы сердечного толчка.

В настоящее время известно значительное число молекулярных болезней при многих из них расшифрована патология молекулярных структур (гликогенозы, гликозидозы). Мы сейчас вплотную подошли к тому, чтобы записать языком химических формул многие наследственные заболевания [1].

Справедливость принципа единства структуры и функции в философском смысле не вызывает сомнений [2]. Современная нормальная и патологическая

морфология убедительно показывает, что в природе нет неструктурированных функций, однако уровень повреждения и соответственно познания этих структур разный - от молекулярного до субклеточного, клеточного, тканевого, органного и организменного. В то же время в теории и практике медицины принцип единства структуры и функции, принимаемый за аксиому, часто не только не находит отражения в теоретических воззрениях, но как будто даже отвергается. Об этом свидетельствуют такие общепринятые выражения, как "первичные функциональные изменения и вторичные морфологические", "начальные, еще только функциональные изменения", и другие, свидетельствующие о том, что формальное признание единства структуры и функции мирно уживается с уверенностью в том, что в начале болезни изменения органов и систем не выходят за рамки так называемых функциональных расстройств. Такой диссонанс обусловлен особенностями исторического развития основных дисциплин медицинской науки - физиологии и морфологии.

Одна из них заключается в неравномерном, скачкообразном характере развития морфологии и физиологии и в отсутствии параллелизма во времени формирования этих скачков в каждой из них.

Другой не менее, а может быть еще более важной причиной кажущегося несоответствия между функцией и структурой является то обстоятельство, что, изучая организм в процессе его нормальной жизнедеятельности или во время болезни, исследователь всегда получал несравненно более обширную информацию о функции, чем о структуре, поскольку в отношении к первой он оперировал суммарными сведениями, "снятыми" со всех структур, начиная от молекул и кончая системами органов, в то время как, выясняя морфологический субстрат явления, он был до последнего времени ограничен в основном органным и тканевым уровнями при относительно ничтожных сведениях о структуре биологических процессов, совершающихся внутри клеток.

Яркой иллюстрацией расхождения клинических и морфологических возможностей является период, когда ЭКГ выявляла острый инфаркт миокарда в его ишемической, донекротической стадии, которую патологоанатом не только на органном, но и на клеточном уровне не видел, ибо, как стало известно теперь, изменения кардиомиоцитов, видимые в световом микроскопе, развиваются спустя 6-8 часов, в то время как электронная микроскопия позволяет обнаружить эту зону уже спустя 10-15 мин с момента ишемии. Выявление с помощью новейших методов

исследования (электронной микроскопии, включая растровую, радиоавтографии, гистохимии, иммуноморфологии и др.) изменений структуры ядра и цитоплазмы позволяет уже сегодня сделать заключение о том, что неструктурных компонентов в клетке не существует.

Оба указанных выше препятствия на пути реализации принципа единства структуры и функции оказались в значительной мере нивелированными. Таким образом, конкретное выражение характерного для развития физиологии и морфологии движения от общего к частному состояло в непрерывном приближении к клетке и, наконец, во вхождении "внутрь" ее.

Данные многочисленных электронномикроскопических исследований свидетельствуют о том, что никакие даже ничтожные изменения функций клеток того или иного органа не могут произойти при отсутствии изменений в их структурах, тем более определить последние.

Логически вытекает из принципа единства структуры и позиция А.И. Струкова [6-8], заключающаяся в том, что "именно на современном уровне развития науки следует признать необходимым устранение архаических теперь представлений по подразделению патологических изменений на органические и функциональные". В этом отношении очень важно понимание феномена кажущегося несоответствия структурных и функциональных изменений на разных этапах болезни для правильной оценки результатов прижизненного морфологического исследования и повышения его роли и значения в диагностике болезней человека. При сопоставлении данных клинического обследования больного с результатами исследования биопсии [3] могут встретиться три варианта клинико-морфологических соотношений:

- а) морфологические патологические изменения тканей по своему характеру и степени выраженности вполне соответствуют функциональным нарушениям;
- б) структурные патологические изменения значительно более выражены, чем функциональные;
- в) структурные патологические изменения незначительны по сравнению с тяжелыми функциональными расстройствами.

При этом бывает, что клиницист и морфолог рассматривают последние два варианта в качестве примеров, свидетельствующих о том, что принцип единства структуры и функции не является столь уж безукоризненным, как это принято считать. Между тем такого рода расхождения не случайны, а вполне закономерны, по-

скольк морфологические изменения органов опосредуются через компенсаторно-приспособительные реакции организма, которые как бы амортизируют эти изменения, ослабляют их, делая этим более благоприятной и клиническую картину. Последняя, следовательно, всегда есть не непосредственное производное от морфологических изменений органов, а равнодействующая от диалектического взаимодействия двух противоположно направленных биологических процессов - разрушения структур под влиянием патогенного фактора и усилий организма, направленных на ликвидацию последствий этого разрушения и восстановление гомеостаза, т.е. постоянства внутренней среды организма.

Отсюда следует, что чем слабее компенсаторно-приспособительные реакции в том или ином случае, тем непосредственнее соотношения между морфологическими изменениями и функциональными нарушениями, тем больше соответствуют друг другу структурные изменения органов и наблюдаемая клиническая картина, т.е. последняя отличается в своей выраженности от первых.

Традиционные представления о том, что восстановленные процессы включаются в общую схему болезни лишь на каком-то этапе ее развития, а именно в фазе выздоровления, в настоящее время считаются несостоятельными. Электронно-радиографические исследования не оставляют сомнений в том, что резкая интенсификация компенсаторно-приспособительных реакций на всех уровнях, начиная с внутриклеточного, происходит с самого начала действия патогенного раздражителя.

Отставание клинических проявлений болезни от степени развития структурных изменений и обуславливает существование того "доклинического" периода, которому сейчас по праву уделяют большое внимание. В свете этого очевидна несостоятельность широко распространенного представления о "доклинической функциональной стадии болезни", поскольку на самом деле доклинической является не "функциональная", а "морфологическая" ее стадия, еще не сопровождающаяся заметными функциональными нарушениями.

При выздоровлении нормализация нарушенных функций очень часто обеспечивается интенсификацией компенсаторно-приспособительных механизмов в виде регенераторно-гиперпластических процессов не в самом месте повреждения, а рядом или даже на отдалении от него. Именно вследствие того, что та или иная функция нередко восстанавливается в результате структурных изменений, развертывающихся не там, где эта функция вырабатывается в нормальных условиях, создается ложное представление о том, что изменения структуры и функции не всегда протекают синхронно, а широко пропагандируемый принцип их единства относителен. Это же обстоятельство лежит в основе того, что орган уже давно больной "морфологически", т.е. имеющий те или иные, нередко грубые структурные изменения, может клинически считаться здоровым. Длительность непрерывного наращивания структурных изменений органа при сохранении достаточно высокой степени его функциональной активности, по-видимому, может сохраняться годами, а обладатель такого "больного" органа рассматривается в течение всего этого времени в качестве так называемого здорового человека.

Хочется надеяться, что изложенные материалы смогут быть практически использованы при решении судьбы больного.

Таким образом, ставшее почти традиционным представление о том, что в начальном периоде многих болезней человека изменения органов и систем ограничиваются рамками функциональных расстройств и еще не сопровождаются органическими, т.е. структурными, изменениями тканей, является ошибочным положением теоретической медицины: при развитии болезни у до этого практически здорового человека, обладающего нормальной способностью развертывания компенсаторно-приспособительных реакций, клинические проявления недуга в принципе должны отставать и на самом деле отстают от темпа развертывания соответствующих структурных изменений, ибо между функциональными и структурными изменениями, связанными с той или иной болезнью, всегда стоят компенсаторные реакции. На последних мы остановимся в следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Генетика человека и медицина// Фундаментальные науки в медицине. - М.: Наука, 1981. - С. 169-173.
2. Павлов И.П. Полное собрание сочинений: в 6 т. -М. - Л. : Наука, 1951. - Т. 3, кн. 2. - 438 с.
3. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. - М. : Медицина, 1977. - 352 с.
4. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В.Приспособительная перестройка биоритмов. - М. : Медицина, 1975. - 184 с.
5. Серов В.В., Пальцев М.А. Патологическая анатомия. - М. : Медицина, 1998. - 639 с.
6. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Общая патология: в 2 т. - М.: Медицина, 1990. - Т. 2. - 401 с.
7. Струков А.И., Хмельницкий О.К., Петленко В.П. Морфологический эквивалент функции. - М. : Медицина, 1983.
8. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1995. - 687 с.
9. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций // Под ред. Д.С. Саркисова. - М. : Медицина, 1987. - 443 с.

SUMMARY

The traditional opinion that at the beginning of many diseases the changes in the human organs and systems are limited to functional disturbances and are not accompanied by structural changes in the tissues, is not connect as at development of the disease in a person who was healthy before and who had a normal ability to develop compensatory and adaptive reaction clinical manifestations of the disease are slower than the rate of the development of the respective structural changes because of compensatory reactions.

РЕЗЮМЕ

Традиційні уявлення про те, що на початку хвороби в організмі хворого розвиваються лише функціональні порушення, тоді як структурні відсутні, - помилкові положення теоретичної медицини. Це обумовлено тим, що під час розвитку хвороби у практично здорової до цього моменту людини, з нормальними здібностями до розкриття компенсаторно-приспосувальних реакцій, клінічні проявлення хвороби теоретично повинні запізнюватися, що і відбувається, завдяки тому що між функціональними та структурними змінами, пов'язаними з тією чи іншою хворобою, завжди стоять компенсаторні реакції.

ТЕРА

Привед
лезною
ного об
развити
антианг
нитратс

КЛЮЧЕ
сердца

В
дотели
вью и
лишь ф
виднос
играет
ции с
[7,44,4
сируюи
лаксац
альный
и вазо
гипотен
таже
тивиро
ферме
оксида
3
особо
мическ
услови
эндоте
ляци
ния рс
растает
тромбо
зовани
констр
женно
рушает
степен
С
чивать
эндоте

ТЕРАПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Л.Т. Малая, А.Н. Корж

Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Приведены данные изучения эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией, взаимосвязь ее с нарушениями гемодинамики, липидного обмена и калликреин-кининовой системой. Доказана важная роль эндотелина-1 в развитии сердечно-сосудистой патологии. В результате исследования установлено, что антиангинальная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и нитратов сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты.

В настоящее время восприятие эндотелия как просто барьера между кровью и окружающими тканями является лишь фактом истории науки. Со всей очевидностью установлено, что эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза [7,44,45,49]. Он продуцирует вазорелаксирующие (эндотелиальный фактор релаксации - ЭФР, простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации - ЭФГ) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂) вещества, а также содержит ферменты, что могут активировать (ангиотензин-превращающий фермент) или инактивировать (моноаминоксидаза) вазоактивные субстанции.

Эндотелиальная дисфункция имеет особо важное значение в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), так как в условиях измененного функционирования эндотелия нарушаются механизмы регуляции сосудистого тонуса и ингибирования роста гладкомышечных клеток, возрастает вероятность адгезии и агрегации тромбоцитов с развитием тромбообразования. Дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров в пораженном сегменте коронарной артерии нарушает сосудистый тонус и модулирует степень ишемии миокарда.

Способность ангиотензина II увеличивать локальную сосудистую продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1) [14], а брадикинина -

содержание вазодилататоров, позволили предположить возможное влияние ингибиторов АПФ на продукцию ЭТ-1. Однако данные, полученные различными исследователями, не однозначны [12, 33]. Это относится как к клиническим эффектам ингибиторов АПФ, так и к их влиянию на показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС, что определяет целесообразность проведения дальнейших исследований.

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилось изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии ишемической болезни сердца и возможности ее медикаментозной коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Было обследовано 118 больных ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией в возрасте от 38 до 62 лет. Уровень ЭТ-1 определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы "DRG" (США), концентрацию стабильного метаболита простаглицлина 6-кето-простаглицлин Ф_{1a} (6-кето-ПГФ_{1a}) и циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) - иммуноферментным методом. Липидный спектр крови исследовали на автоанализаторе "Corona", типирование гиперлипидемий (ГЛП) проводили по D.S. Fredrickson. Показатели калликреин-кининовой системы крови - исходную протаминрасщепляющую активность плазмы

(ИПРА), прекалликреин (ПКК), быстрореагирующий (БИК) и медленнореагирующий (МИК) ингибитор калликреина определяли по методике К.Н. Веремеенко [1].

В динамике лечения обследовано 85 больных, в том числе 69 мужчин и 16 женщин в возрасте от 38 до 62 лет (средний возраст - $55,4 \pm 5,9$ лет), страдающих ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией II и III функциональных классов. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, сложными нарушениями ритма, сердечной недостаточностью III и IV степени по NYHA, заболеваниями печени и почек, исходной гипотензией (АД ниже 110/60 мм. рт. ст.).

Монотерапию одним из ингибиторов АПФ проводила 29 больным стабильной стенокардией II функционального класса. Из них 15 больных получали каптоприл и 14 - эналаприл. Комбинированное лечение ингибитором АПФ и изосорбида динитратом назначали 32 больным стабильной стенокардией II и III функциональных классов. Из них 21 больной получал каптоприл и изосорбида динитрат и 11 -- эналаприл и изосорбида динитрат. В целях сравнения антиангинального эффекта ингибиторов АПФ 24 больным стабильной стенокардией II функционального класса назначали монотерапию изосорбида динитратом.

Лечение проводили путем перорального приема препаратов в пределах установленных разовых и суточных доз: Каптоприл ("Капотен") - в суточной дозе 50-75 мг в три приема, эналаприл ("Энап", "Вирфен") - в дозе 10-20 мг в сутки в два приема, изосорбида динитрат - в следующих суточных дозах: "Кардикет" -- 60-100 мг, "Изодинит" и "Нитросорбид" -- 30-60 мг. Дозы препаратов подбирали индивидуально. Курс лечения составлял 18-21 сут.

При монотерапии ингибитором АПФ или изосорбида динитратом индивидуально подобранная доза оставалась стабильной не менее 7 сут. Если в течение недели лечение оказывалось недостаточно эффективным, то назначали комбинированную антиангинальную терапию.

Результаты исследования были обработаны методом вариационной статистики с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ЭТ-1 в плазме крови оказалось выше у преобладающего большинства больных ИБС при сравнении с группой контроля. При этом по мере нарастания тяжести клинических проявлений стенокардии увеличивалось содержание

ЭТ-1 в плазме крови, достигая достоверных различий по сравнению с группой контроля у больных стабильной стенокардией напряжения. Максимальное значение уровня ЭТ-1 определялось у больных нестабильной стенокардией - $17,42 \pm 1,94$ нг/л, превышая более чем в два раза уровень его у лиц контроля - $8,32 \pm 1,71$ нг/л, $p < 0,01$.

В связи с наличием устойчивой тенденции к повышению уровня ЭТ-1 по мере нарастания тяжести заболевания нами был проведен корреляционный анализ между содержанием ЭТ-1 и тяжестью ИБС. Полученные данные свидетельствуют о высокодостоверной, средней силы, приближающейся к тесной ($r = +0,62$; $p < 0,01$) связи между этими параметрами.

В целях выяснения роли нарушения липидного обмена в развитии эндотелиальной дисфункции определяли содержание ЭТ-1 у больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов с различными типами гиперлипидемий (ГЛП).

Установили, что наибольшие изменения эндотелиальной функции происходят при ГЛП IIa и IIб типов.

При ГЛП IIa типа, характеризующейся высоким содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и общего холестерина (ОХС), уровень ЭТ-1 повышался в сравнении с нормолипидемией на 40,5% ($p < 0,05$). ГЛП II б типа, при которой кроме высокого содержания ОХС и ХС ЛПНП отмечается повышенный уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, характеризовалась тенденцией к увеличению содержания ЭТ-1 без статистически достоверного различия ($p > 0,05$).

У больных с ГЛП IIa и IIб типов обнаружена положительная корреляционная зависимость между содержанием ЭТ-1 и ОХС ($r = +0,59$; $p < 0,05$), ЭТ-1 и ХС ЛПНП ($r = +0,47$; $p < 0,05$).

Таким образом, нарушение липидного обмена способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в прогрессировании атеросклероза,

Проанализированы изменения показателей эндотелиальной функции в зависимости от возраста обследованных больных. Сравнение проводилось между следующими возрастными группами: 31-44 года, 45-59 лет, 60 лет и более.

Уровень ЭТ-1 с увеличением возраста больных практически не изменялся. Так в 31-44 года содержание ЭТ-1 составило $12,54 \pm 1,92$ нг/л, в 45-59 лет -- $11,36 \pm 1,85$ нг/л, $p > 0,05$, в группе 60 лет и старше - $13,81 \pm 1,64$ нг/л, $p > 0,05$.

Анализ динамики исследуемых показателей в зависимости от длительности

я достовер-
с группой
й стенокар-
ное значе-
у больных
17,42 ± 1,94
за раза уро-
± 1,71 нг/л,

йчивой тен-
Т-1 по мере
ания нами
ый анализ
и тяжестью
детельству-
дней силы,
(r=+0,62;
аметрами.
нарушения
и эндотели-
ти содержа-
й стенокар-
классов с
рлипидемий
ышие изме-
и происхо-

еризующей-
стерина ли-
(ХС ЛПНП)
уровень ЭТ-
нормолипи-
П II б типа,
содержания
повышенный
опотеинов
глицеридов,
й к увеличе-
атистически
5).

Установлена отрица-
ляция между ЭТ-1 и ИПРА (r=-0,41;
p<0,05) и между ЭТ-1 и активностью БИК
(r=-0,46; p<0,01). Полученные результаты
свидетельствуют о связи между наруше-
нием функционального состояния эндоте-
лия и калликреин-кининовой системой и
позволяет предполагать компенсаторно-
приспособительное значение умеренной
активации калликреин-кининовой системы
при развитии дисфункции эндотелия.

Результаты исследования позволили
установить, что нарастание тяжести кли-
нического течения ИБС сопровождается
развитием эндотелиальной дисфункции,
проявлением которой является повышен-
ный синтез и освобождение эндотелием
мощного вазоконстриктора ЭТ-1. Увели-
чение в плазме содержания ЭТ-1, обла-
дающего пролиферативными свойствами,
предрасполагает к развитию вазоспазма,
тромбообразования, процессов пролифе-
рации, ведущих к ишемии миокарда.

Таким образом, в развитии ИБС
важная роль принадлежит нарушению
функционального состояния эндотелия,
что предполагает важность изучения
влияния лекарственных средств на эндо-
телиальную функцию в целях предупреж-
дения развития заболевания и предот-
вращения его осложнений.

течения ИБС показал тенденцию к сниже-
нию уровня ЭТ-1 с увеличением продол-
жительности заболевания. Так у пациен-
тов с длительностью течения ИБС до 10
лет он составил 14,25 ± 1,67 пг/мл, более
10 лет — 12,87 ± 1,72 пг/мл, p>0,05.

Для сравнения уровня ЭТ-1 у боль-
ных стенокардией, перенесших острый
инфаркт миокарда, и без острого инфаркта
в анамнезе были образованы группы
больных со стенокардией III функциональ-
ного класса, не отличавшиеся по уровню
артериального давления и возрасту. Вы-
явлена достоверная корреляция между
содержанием ЭТ-1 и наличием острого
инфаркта миокарда в анамнезе (r=+0,44;
p<0,05), что свидетельствует о важности
прогрессирования эндотелиальной дис-
функции в развитии осложнений атеро-
склероза коронарных сосудов.

При сопоставлении значений ЭТ-1 у
больных стенокардией с сопутствующей
гипертонической болезнью и без нее оп-
ределена достоверная положительная
корреляционная связь для ЭТ-1 (r=+0,42;
p<0,05), что говорит об усугублении дис-
функции эндотелия в сторону более вы-
раженного преобладания вазоконстрик-
торного компонента у больных с гиперто-
нической болезнью.

У больных ИБС с избыточной массой
тела концентрация ЭТ-1 составила 16,31 ±
1,71 пг/мл, что достоверно выше, чем у
больных без сопутствующего ожирения --
10,55 ± 1,69 пг/мл, p<0,05.

Следовательно, наличие избыточной
массы тела может рассматриваться как
неблагоприятный фактор способствующий
нарушению функции эндотелия и усугуб-
ляющий течение заболевания.

Установлена отрицательная корре-
ляция между ЭТ-1 и ИПРА (r=-0,41;
p<0,05) и между ЭТ-1 и активностью БИК
(r=-0,46; p<0,01). Полученные результаты
свидетельствуют о связи между наруше-
нием функционального состояния эндоте-
лия и калликреин-кининовой системой и
позволяет предполагать компенсаторно-
приспособительное значение умеренной
активации калликреин-кининовой системы
при развитии дисфункции эндотелия.

Результаты исследования позволили
установить, что нарастание тяжести кли-
нического течения ИБС сопровождается
развитием эндотелиальной дисфункции,
проявлением которой является повышен-
ный синтез и освобождение эндотелием
мощного вазоконстриктора ЭТ-1. Увели-
чение в плазме содержания ЭТ-1, обла-
дающего пролиферативными свойствами,
предрасполагает к развитию вазоспазма,
тромбообразования, процессов пролифе-
рации, ведущих к ишемии миокарда.

Таким образом, в развитии ИБС
важная роль принадлежит нарушению

функционального состояния эндотелия,
что предполагает важность изучения
влияния лекарственных средств на эндо-
телиальную функцию в целях предупреж-
дения развития заболевания и предот-
вращения его осложнений.

Анализ исследуемых показателей
(табл.1) позволил выявить при лечении
ингибиторами АПФ статистически недос-
товерное снижение уровня ЭТ-1 под влия-
нием как каптоприла (на 28,6%), так и
эналаприла (на 22,2%). Однако использо-
вание непараметрического метода для
связанных выборок (метод Вилкоксона)
выявило существенное (p<0,05) уменьше-
ние уровня ЭТ-1 в динамике лечения, что
может способствовать антиангинальному
действию ингибиторов АПФ.

Концентрация 6-кето-ПГФ_{1a} увели-
чивалась на 10,5% (p>0,05) при терапии
каптоприлом и на 15,4% (p>0,05) при на-
значении эналаприла. Применение метода
Вилкоксона определило достоверное
(p<0,05) повышение 6-кето-ПГФ_{1a}, на ос-
новании чего можно говорить об увеличе-
нии общей эндогенной активности про-
стациклина под влиянием лечения инги-
биторами АПФ.

В динамике монотерапии каптопри-
лом отмечено повышение уровня цГМФ на
4,4% (p>0,05), тогда как при монотерапии
эналаприлом — на 2,7% (p>0,05). цГМФ
вызывает релаксацию сосудистых гладко-
мышечных клеток и его увеличение под
влиянием терапии ингибиторами АПФ
способствует вазодилатирующему эффек-
ту этих препаратов. Повышение содержа-
ния цГМФ косвенно свидетельствует об
увеличении активности ЭФР [28].

В проводимом исследовании не об-
наружено существенных отличий во влия-
нии на уровни ЭТ-1, 6-кето-ПГФ_{1a} и цГМФ
между каптоприлом и эналаприлом.

Прием нитратов у 24 больных ИБС
со стабильной стенокардией II функцио-
нального класса оказал благоприятное
влияние на функцию эндотелия. Под дей-
ствием изосорбида динитрата отмечалось
достоверное (p<0,05) увеличение содер-
жания 6-кето-ПГФ_{1a} на 16,9% и цГМФ на
29%. Снижение уровня ЭТ-1 на 32,2% но-
сило характер тенденции без ста-
стистически достоверной разницы
(p>0,05).

Совместное назначение ингибиторов
АПФ и изосорбида динитрата у 32 боль-
ных со стабильной стенокардией II и III
функциональных классов (табл.2) приво-
дило к значимому (p<0,05) уменьшению
концентрации ЭТ-1 в плазме на 36,1%.
Содержание 6-кето-ПГФ_{1a} увеличилось на
21,4% (p<0,05) и цГМФ — на 32,5%
(p<0,05). Использование непараметриче-
ского метода Вилкоксона для связанных
выборок выявило более выраженное, чем

при монотерапии каждым из препаратов, увеличение 6-кето-ПГФ_{1a} ($p < 0,01$) и цГМФ ($p < 0,01$).

Таким образом, совместное назначение ингибиторов АПФ и нитратов сопровождается потенцированием их эффектов на эндотелиальную функцию. Так, только при комбинированной терапии ингибиторами АПФ и нитратами удалось выявить достоверное снижение по средним величинам уровня ЭТ-1.

В результате проведенного исследования установлено, что усиление терапевтического действия нитратов и ингибиторов АПФ сопровождается потенцированием их эффектов на функциональное состояние эндотелия. Возможно, что влияние на эндотелий объясняет способность ингибиторов АПФ предупреждать развитие толерантности к нитратам.

Показатели степени тяжести течения ИБС и эндотелиальной функции находились в корреляционной зависимости: количество приступов стенокардии в сутки с уровнем ЭТ-1 ($r = +0,71$; $p < 0,001$) и 6-кето-ПГФ_{1a} ($r = -0,65$; $p < 0,01$), мощность пороговой нагрузки с уровнем ЭТ-1 ($r = -0,73$; $p < 0,001$). Поэтому воздействие на сосудистый эндотелий занимает важное место в лечении ИБС и предотвращении развития ее осложнений. Возможно, что при отсутствии или недостаточной эффективности антиангинальной терапии не происходит существенного влияния на эндотелиальную функцию. Следовательно, для используемых в лечении ИБС лекарственных средств важно определить их способность оказывать воздействие на функциональное состояние эндотелия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является наиболее мощным эндогенным вазоконстриктором. Увеличивающееся число доказательств свидетельствует о важной роли ЭТ-1 в регуляции сердечно-сосудистых функций, включая системный и локальный сосудистый тонус, сердечный выброс и проницаемость микрососудистого русла.

В 1988 г. Yanagisawa M. et al. [48] изолировали из супернатанта культуры клеток эндотелия аорты свиньи вещество пептидной природы, обладающее вазоконстрикторными свойствами, с 21-аминокислотной последовательностью, впоследствии названное "эндотелин". В 1989 г. Miller W.L. et al. [32] сообщили, что применение синтетического ЭТ приводит к явной системной, коронарной и почечной вазоконстрикции в связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти исследователи постулировали важную сердечно-сосудистую регулируемую роль ЭТ и его потенциальную физио-

логическую роль при таких патологических состояниях, как гипертензия и вазопазм, сердечная недостаточность [15,42].

ЭТ-1 продуцируется клетками эндотелия из 203-аминокислотного пептида препроэндотелина, который конвертируется в 38-аминокислотный проэндотелин или большой эндотелин. Последний превращается в активный 21-аминокислотный пептид ЭТ-1 под действием эндотелин-превращающего фермента.

Стимуляторами продукции и освобождения ЭТ-1 являются: адреналин, ангиотензин II, вазопрессин, кальциевый конофор А 23187, тромбин, инсулин, трансформирующий фактор роста β -1, гипоксия и напряжение сдвига [2,8,18].

Первоначально ЭТ-1 рассматривался как эндогенный активатор потенциал-зависимых кальциевых каналов [48], но последующие исследования продемонстрировали, что ЭТ-1 взаимодействует со специфическими рецепторами на сосудистых гладкомышечных клетках (ЭТ_A и ЭТ_B рецепторы), опосредующими вазоконстрикцию и пролиферацию [23], а также с рецепторами на эндотелиальных клетках (ЭТ_B рецепторы), которые связаны с формированием оксида азота и простаглицлина [13].

В некоторых кровеносных сосудах, таких как коронарная артерия свиньи, рецепторы к эндотелину на сосудистой гладкой мышце связаны с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами через Gi протеины [21]. Во внутренней маммарной артерии эффект ЭТ-1 реализуется через каскадный механизм путем активации фосфолипазы C, диацилглицерина, с формированием инозитолтрифосфата, который в свою очередь освобождает кальций из саркоплазматического ретикулума, таким образом увеличивая содержание кальция в цитозоле [50]. Кроме того, в венах ЭТ-1 понижает мембранный потенциал гладкомышечных клеток [31] и посредством этого открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Освобождение ЭТ-1 увеличивается при различных патофизиологических состояниях, включая ишемию и инфаркт миокарда [27, 36]. ЭТ-1 увеличивает сократимость сердца и вызывает констрикцию коронарных сосудов, ведущую к ишемии миокарда [24] или аритмии [41]. Более того, ишемия может вызвать экстернализацию рецепторов к ЭТ-1 в мембранах кардиомиоцитов [29], что вызывает усиление реакции на ЭТ-1 во время ишемии и реперфузии [35]. Основываясь на этих данных можно предположить, что освобождение эндогенного ЭТ-1 усиливает ишемию миокарда как через коронарную вазоконстрикцию, так и через прямые миокардиальные эффекты.

патологиче-
зия и вазос-
сть [15,42].
тками эндо-
го пептида
конвертиру-
роэндотелин
педный пре-
нокислотный
эндотелин-

ии и осво-
еналин, ан-
ьциевый ко-
улин, транс-
-I, гипоксия

смаивался
потенциал-
ов [48], но
продемонст-
ействует со
на сосуди-
(ЭТ_А и ЭТ_Б
вазоконст-

а также с
ных клетках
заны с фор-
ростацikli-

ых сосудах,
свиньи, ре-
сосудистой
потенциал-
лами через
ей маммар-
реализуется
тем активна-
лицерина, с
рифосфата,
свобождает
ого ретику-
вая содер-
. Кроме то-
ембранный
еток [31] и
потенциал-

личивается
ических со-
и инфаркт
чивает со-
г констрик-
зующую к
итмии [41].
извать экс-
Т-1 в мем-
то вызыва-
во время
сновываясь
тожить, что
1 усилива-
з коронар-
ез прямые

Представляет интерес создание антагонистов ЭТ-1 как в целях дальнейшего выяснения патофизиологической роли ЭТ-1, так и для определения потенциальной возможности терапевтического использования таких соединений в предотвращении вазоконстрикции как в острых ситуациях (спазм сосудов мозга или почечная ишемия), так и при хронических заболеваниях (атеросклероз, ИБС, гипертензия, сердечная недостаточность).

Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов о развитии эндотелиальной дисфункции при ИБС [11, 20, 34]. В атеросклеротических коронарных артериях нарушение эндотелийзависимых реакций способствует увеличению вазоконстрикции, уменьшает локальный кровоток и ведет к преактивации циркулирующих тромбоцитов. Сниженная вазорелаксация может уменьшить порог стенокардии у пациентов во время нагрузки и увеличить чувствительность стенки кровеносного сосуда к вазоконстрикторным влияниям.

Изучение состояния эндотелиальной вазорелаксации при наличии гиперлипидемии и гипертонической болезни свидетельствуют о том, что эти факторы риска ИБС влияют не только на прогрессирование структурных изменений при атеросклерозе, но и оказывают негативное воздействие на функциональное состояние эндотелия, вызывая нарушение механизмов эндотелийзависимой вазорелаксации. На основании этих данных можно говорить о том, что эндотелий является органом-мишенью для таких факторов риска ИБС, как гиперлипидемия и артериальная гипертония.

При системном функционировании ЭТ-1 повышает задержку жидкости через почечную вазоконстрикцию и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и способствует сохранению перфузионного давления [5, 10, 17, 43]. Кроме того, мощный эффект вазоконстрикции повышает преднагрузку, возможно, с дальнейшим увеличением сердечного выброса [6, 25, 31].

Развивающаяся у больных ИБС хроническая сердечная недостаточность характеризуется сниженным сердечным выбросом подобно наблюдаемым при значительном уменьшении объема циркулирующей крови [3]. Подобно ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1 играют компенсаторную роль на ранних стадиях развития ХНК [30, 38], увеличивая преднагрузку через венострикцию и повышая системное сосудистое сопротивление для поддержания перфузионного давления, несмотря на действие таких модуляторов, как ЭФР и предсердный натрийу-

ретический фактор (ПНУФ) [4,46]. Однако в последующем хроническое влияние активации ЭТ-1 становится чрезмерным и способствует продолжающемуся ухудшению функции сердца, реализуемое воздействием на экспрессируемые в большом количестве и широко распространенные рецепторы ЭТ-1 в сердце [9, 47].

Под влиянием терапии ингибиторами АПФ отмечается, с одной стороны, снижение содержания эндотелиального вазоконстриктора ЭТ-1, с другой — увеличение активности эндотелиальных вазорелаксирующих агентов, таких, как ЭФР и простаглицлин. На основании этого можно говорить о благоприятном действии ингибиторов АПФ на механизмы эндотелийзависимой вазорелаксации.

Снижение уровня ЭТ-1 и повышение активности простаглицлина и ЭФР при терапии ингибиторами АПФ способствует дилатации кровеносных сосудов, посредством чего улучшается кровоток и уменьшается периферическое сопротивление и артериальное давление. Это имеет также важное значение для антитромботических свойств эндотелия, так как, по данным литературы [37, 39], ЭФР и простаглицлин являются мощными ингибиторами тромбоцитарной функции. Более того, эффект ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию играет важную роль в регуляции сосудистого роста, так как ЭФР является антипролиферативным [19] и антимиграционным [16] агентом.

Следовательно, терапия ингибиторами АПФ оказывает протекторное действие в различных сосудах системы кровообращения, в частности в коронарных артериях.

Индивидуальный анализ антиангиальной эффективности ингибиторов АПФ позволил выявить, что у больных, не отмечавших заметного улучшения при лечении этими препаратами, не только не произошло существенного повышения толерантности к физической нагрузке и изменения гемодинамических параметров, но и не отмечалось значимых изменений уровней ЭТ-1 и 6-кето-ПГФ_{1а}. На основании полученных данных можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции играет важную роль в антиангиальном действии ингибиторов АПФ.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что антиангиальная эффективность монотерапии ингибиторами АПФ сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия у больных ИБС вследствие нормализации баланса между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами.

Проведенные исследования убедительно свидетельствуют о важной роли

эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемической болезни сердца и о перспективности дифференцированного подхода к медикаментозной коррекции сер-

дечно-сосудистой патологии с учетом влияния лекарственных средств на функциональное состояние эндотелия.

Таблица 1
Влияние монотерапии ингибиторами АПФ на уровни эндотелина-1, 6-кето-ПГФ_{1a} и цГМФ (M±m)

Показатели	Каптоприл, n=15		Эналаприл, n= 14	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эндотелин-1, пг/мл	11,98±1,36	8,55±1,41	11,20±1,28	8,71±1,32
6-кето-ПГФ _{1a} , пг/мл	89,29±7,39	98,63±7,86	87,34±7,16	100,82±8,11
цГМФ, пмоль/мл	6,76±0,71	7,06±0,72	6,99±0,67	7,18±0,69

Примечание: достоверность различия показателей (p) во всех сравниваемых группах до и после лечения >0,05.

Таблица 2
Влияние комбинированной терапии каптоприлом и нитратами, эналаприлом и нитратами на уровни эндотелина-1, 6-кето-ПГФ_{1a} и цГМФ (M±m)

Показатели	Каптоприл + изосорбида нитрат, n=21		Эналаприл + изосорбида нитрат, n=11	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эндотелин-1, пг/мг	13,24±1,39	8,16±1,52	12,63±1,31	8,28±1,14
6-кето-ПГФ _{1a} , пг/мл	88,17±6,02	105,67±6,23	85,76±6,35	108,39±7,32
цГМФ, пмоль/мл	6,35±0,76	8,61±0,68	6,72±0,69	8,77±0,59

Примечание: достоверность различия показателей (p) во всех сравниваемых группах до и после лечения <0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веременко К.Н., Волохонская Л.И., Кизим А.И. и др. Методы определения прекалликреин-калликреиновой системы в крови человека. Метод. рекомендации. - Киев, 1978. - 14 с. 30.
2. Жарова Е.А., Горбачева О.Н., Насонов Е.Л. Эндотелин. Физиологическая активность. Роль в сер-дечно-сосудистой патологии // Тер. архив.-1990.-Т. 62, № 8.- С. 140-145.
3. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения.- К.: Здоров'я, 1994.-624с.
4. Caverio P., Miller W.L., Heublein D.M. et al. Endothelin in experimental congestive heart failure in the anesthetized dog // Am. J. Physiol.-1990.-Vol.259.-P. F₃₁₂-F₃₁₇.
5. Cernacek P., Stewart D.J. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevation in patients in cardiogenic shock // Biochem. Biophys. Res. Commun.-1989.-Vol. 161.-P. 562-567.
6. Chen J.S., Wang W., Bartholet T., Zucker I.H. Analysis of baroreflex control of heart rate in conscious dogs with pacing-induced heart failure // Circulation.-1991.- Vol. 83.-P. 260-267.
7. Chester A.H., O'Neil G.S., Tadjkarimi S. The role of nitric oxide in mediating endothelium dependent relaxations in the human epicardial coronary artery //Int. J. Cardiol. -- 1990. -- Vol.29. -- P.305-309.
8. Ciafre S.A., D'Armiento F.P., Di Gregorior F., Colasanti P. et.al. Angiotensin II stimulates endothelin-1 release from human endothelial cells //Pecenti-Prog-Med.-1993.-Vol. 84, N. 4.- P.248-53.
9. Clavell A.L., Nir A., Wright R.S. et al. The endothelin system in thoracic inferior vena caval constriction // J. Am. Coll. Cardiol.-1994.-Vol. 453A, Suppl. 1.-P. 818-823.
10. Cody R.J., Haas G.J., Binkley P.F. et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure // Circulation.-1992.-Vol. 85.-P. 504-509.
11. Cox D.A., Vita J.A., Treasure C.B. et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans // Ibid-- 1989. -- Vol.27. -- P.448-457.
12. Di Pasquale P., Paterna S., Parrinello G. et al. Effects of captopril on plasma endothelin-1 during thrombolysis: Preliminary findings //Cardiovasc. Drugs and Ther. -- 1995. -- Vol.9. -- P.359-360.
13. Dohi Y., Lusker T.F. Endothelin in hypertensive resistance arteries. Intraluminal and extraluminal

- dysfunction //Hypertension. -- 1991. -- Vol.18. -- P.543-549.
- 14.Dohi Y., Hahn A.W.A., Boulanger C.M., Lusker T.F. Vascular renin angiotensin system and endothelial function: Effect of ACE-inhibitors. In: MacGregor E.A., Safar P.S., Caldwell D., Hollenberg N.K. eds. Current Advance in ACE-inhibition II. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991. -- P.226-229.
 - 15.Dohi Y., Hahn A., Boulanger C. et al. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance vessels //Hypertension.-1992.-Vol. 19.-P. 131-137.
 - 16.Dubey R.K., Ganten D., Luscher T.F. Enhanced migration of smooth muscle cells from Ren-2 transgenic rats in response to angiotensin II: Inhibition by nitric oxide //Hypertension. -- 1993. -- Vol.22. -- P.412.
 - 17.Edwards B.S., Zimmerman R.S., Schwab T.R. et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor // Circ. Res.-1988.-Vol. 3.-P. 191-195.
 - 18.Elton T.S., Oparil S., Taylor G.R. et al. Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat // Am. J. Physiol.-1992.-Vol. 263.-P. R1260-R1264.
 - 19.Gard U.C., Hassid A. Nitric-oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells //J. Clin. Invest. -- 1989. -- Vol.83. -- P.1774-1777.
 - 20.Gordon J.B., Ganz P., Nabel E.G. et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise // Ibid— P.1946-1952.
 - 21.Goto K., Kasuya Y., Matsuki N. et al. Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. -- Vol.86. -- P.3915-3918.
 - 22.Hamsten A., Eriksson P. Fibrinolysis and atherosclerosis //Baillieres Clinical Haematology. -- 1995. -- Vol.8. — P.345-363.
 - 23.Hirata Y., Takagi Y., Fukuda Y. et al. Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis. -- 1989. -- Vol.78. -- P.225-228.
 - 24.Hori S., Kyotani S., Inoue S. et al. Subepicardial microischemia formation induced by epicardial application of endothelin-1 //J. Cardiovasc. Pharmacol. -- 1991. -- Vol.17, suppl.7. -- P.300-301.
 - 25.Kaufman H., Oribe E., Oliver J.A. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension // Lancet.-1991.-Vol. 338.-P. 1542-1545.
 - 26.Knight C., Fox K. The vicious circle of ischemic left ventricular dysfunction //Am. J. of Cardiology. — 1995. -- Vol.75. -- P.E10-E15.
 - 27.Lechleitner P., Genser N., Mair J. et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in the acute and subacute phases of myocardial infarction in patients undergoing fibrinolysis //Clin. chemistry. -- 1993. -- Vol.39. -- P.955-959.
 - 28.Linz W., Wiemer G., Gohlke P. et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors //Pharmacol. Reviews. -- 1995. -- Vol.47. — P.25-49.
 - 29.Liu J., Chen R., Casley D.J. et al. Ischemia and reperfusion increase 125I-labeled endothelin-1 binding in rat cardiac membranes //Am. J. Physiol. -- 1990. -- Vol.258. — P.H829-H835.
 - 30.Margulies K.B., Hildebrand F.L.Jr., Lerman A. et al. Increased endothelin in experimental heart failure // Circulation.- 1990. - Vol. 82. -P. 2226-2230.
 - 31.Miller V.M., Komori K., Burnett J.C. et al. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins //Am. J. Physiol. -- 1989. -- Vol.257. -- P.H1127-H1131.
 - 32.Miller W.L., Redfield M.M., Burnett J.C.Jr. Integrated cardiac, renal, and endocrine action of endothelin // J. Clin. Invest.-1989. - Vol. 83. - P.317-320.
 - 33.Momose N., Fukuo K., Morimoto S. et al. Captopril inhibits endothelin-1 secretion from endothelial cells through bradykinin //Hypertension. -- 1993. -- Vol.21. -- P.921-924.
 - 34.Nabel E.G., Ganz P., Gordon G.B. et al. Dilatation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test //Circulation. -- 1988. — Vol.77. -- P.43-52.
 - 35.Nebauer S., Zimmerman S., Hirsch A. et al. Effects of endothelin-1 in the isolated heart in ischemia, reperfusion and hypoxia/reoxygenation injury //J. Mol. Cell Cardiol. -- 1991. -- Vol.23. -- P.1397-1409.
 - 36.Qiu S., Theroux P., Marcil M., Solymoss B.C. Plasma endothelin-1 levels in stable and unstable angina //Cardiology. -- 1993. -- Vol.82. -- P.12-19.
 - 37.Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium: Interactions between prostacyclin and nitric oxide //Br. J. Pharmacol. -- 1987. — Vol.92. -- P.639-646.
 - 38.Rodeheffer R., Lerman A., Heublein D.N., Burnett J.C.Jr. Plasma endothelin concentrations are increased in humans with congestive heart failure // Mayo. Clin. Proc.-1992.-Vol. 67, Suppl. 8.-P. 719-724.
 - 39.Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s //Nature. -- 1993. -- Vol.362. -- P.801-809.
 - 40.Rossi G., Pavan E., Pessina A.C. Role of genetic humoral and endothelial factor in hypertension-induced atherosclerosis //J. of Cardiovasc. Pharmacol. -- 1994. -- Vol.23, suppl.5. -- P.S75-S84.
 - 41.Salvati P., Chierchia S., Dho L. et al. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: relation to the site of administration and to changes in regional flow //J. Cardiovasc. Pharmacol. -- 1991. -- Vol.17. -- P.1007-1014.
 - 42.Sandok E.K., Lerman A., Stingo A.J. et al. Endothelin in a model of acute renal dysfunction: modulating action of atrial natriuretic factor // J.Am. Soc. Nephrol.-1992.-Vol. 3.-P. 196-202.
 - 43.Sharefkin J., Diamond S., Eskin S. et al. Fluid flow decreases preendothelin mRNA levels and suppresses endothelin-1 peptide release in cultured human endothelial cells // J. Vasc. Surg.-

- 1991.-Vol. 14.-P. 1-9.
- 44.Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure //Am. Heart J. -- 1993. -- Vol.2125, suppl.3. -- P.667-672.
- 45.Treasure C.B., Alexander R.W. Relevance of vascular biology to the ischemic syndromes of coronary atherosclerosis //Cardiovascular drugs and therapy. -- 1995. -- Vol.9, suppl.1. -- P.13-19.
- 46.Underwood D., Aarhus L., Heublein D., Burnett J.C.Jr. Endothelin in thoracic inferior vena cava constriction // Am. J. Physiol.- 1992.- Vol.263,Suppl. 32.-P. H₉₅₁-H₉₅₅.
- 47.Wang J., Paik G., Morgan J.P. Endothelin-1 enhances myofilament Ca²⁺ responsiveness in aequorin-loaded ferret myocardium // Circ. Res.-1991.-Vol. 69.-P. 582-589.
- 48.Yanagisawa M, Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstriction peptide produced by vascular endothelial cells //Nature. -- 1988. -- Vol.332. -- P.411-415.
- 49.Yang Z.H., Richard V., Bauer E. et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate constriction to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? //Circulation. -- 1990. -- Vol.82. -- P.188-195.
- 50.Yang Z., Bauer E., Stulz P. et al. Different mobilization of calcium in endothelin-1-induced contractions in human arteries and veins: Effects of calcium antagonists //J. Cardiovasc. Pharmacol. -- 1990. -- Vol.16. -- P.654- 660.

SUMMARY

The aim of the present study was to investigate endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. We presented an important role of endothelin-1 in the development of cardiovascular pathology. During the study it was determined that antianginal effect ACE inhibitors and nitrates was accompanied by improvement of functional state of endothelium.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

О.Н. КОВАЛЕВА, С.А. ШАПОВАЛОВА

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 45 больных артериальной гипертонией различной степени тяжести. Установлено, что эналаприл, принимаемый в дозе 2,5-25 мг в течение 15 дней у 61% обследованных пациентов оказывает выраженный дозозависимый гипотензивный эффект со стабильным прогрессирующим снижением артериального давления на протяжении всего курса терапии у лиц с легким течением заболевания и более лабильной динамикой у лиц с тяжелыми формами гипертонии, что сочетается с хорошей переносимостью препарата. Динамика клинических данных, наблюдаемая в ходе исследования, свидетельствует о предотвращении прогрессирования заболевания и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при применении эналаприла у данного контингента больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность АГ в Украине по данным официальной статистики составляет 12% взрослого населения, т. е. не менее 4,5 млн. человек [3]. Среди лиц с повышенным АД о наличии у них АГ знают 62%, из них лечится только 23,2%, при этом эффективно только 12,8% [1].

Необходимость вмешиваться в ход болезни не вызывает сомнения в связи с тем, что АГ - признанный фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), острых сосудистых катастроф. У лиц с высоким АД в 3-4 раза чаще развивается ИБС, в 7 раз - нарушения мозгового кровообращения [1,2]. У большинства больных с АГ появляются осложнения в виде дисфункции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, ретинопатии, фибриноидного некроза почечных артерий, протеинурии, почечной недостаточности. Следовательно, АГ представляет потенциальную угрозу здоровью и жизни пациентов.

В связи с этим перед широким кругом врачей стоит задача правильной оценки ситуации с АГ и выбора адекватной тактики лечения больных [3]. Доказано, что снижение даже незначительно повышенного АД уменьшает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии [2]. При выборе стратегии лечения необходимо учитывать возраст пациента, уровень систолического и диастолического АД, состояние органов-мишеней

(сердце, почки, головной мозг), наличие сопутствующей патологии. Эти факторы должны определять выбор антигипертензивного препарата [4].

Современная терапия ГБ представляет собой дифференцированный подход к лечебной тактике и выбору оптимального препарата [4,5]. Наряду с достижением стойкого гипотензивного эффекта, терапия должна оказывать нормализующее влияние на метаболические процессы, вести к снижению заболеваемости и смертности, улучшать качество жизни пациентов. При этом предпочтение отдается монотерапии пролонгированными лекарственными формами с оптимальным соотношением эффективности с частотой побочных эффектов при относительной дешевизне препаратов [1,8].

К сожалению, находящиеся в распоряжении клиницистов препараты для лечения гипертонии способны, наряду с гипотензивным действием, вызывать ряд нежелательных побочных эффектов. Различная фармакодинамика, патогенетическая направленность, наличие побочных эффектов требуют от врача гибкой тактики при лечении гипертонической болезни.

В этой связи наиболее перспективными признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [6,7]. Препараты этой группы, блокируя ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы, ведут к снижению общего периферического сопротивления, пред- и постнагрузки на миокард, улучшению коронарного, церебрального и почечного кро-

вотока, способствуют улучшению параметров гемодинамики и обратному развитию гипертрофии миокарда, способны предотвращать гиперурикемию, гиперхолестеринемию, гипергликемию, обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью, минимумом побочных эффектов [7].

ЦЕЛЮЮ работы стала оценка эффективности курсовой монотерапии эналаприлом малеатом у лиц с различными клиническими вариантами артериальной гипертонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях в целях оценки эффективности курсовой монотерапии ИАПФ нами было обследовано 45 больных артериальной гипертензией (22 мужчины и 23 женщины). У 6 лиц наблюдались признаки недостаточности кровообращения I степени. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 2,6$ лет; средняя давность заболевания - $5,4 \pm 1,3$ года.

В соответствии с клиническими вариантами артериальной гипертонии (АГ) были выделены три группы больных: первая - пациенты с мягкой АГ (12 человек - 28%), вторая - с умеренной АГ (27 человек - 63%), третья - с тяжелой АГ (6 человек - 14%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сравниваемых с основной группой по основным параметрам. До поступления в стационар пациенты принимали бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики и центральные симпатолитики. При госпитализации больным отменялась предшествующая гипотензивная терапия, и после комплексного обследования всем пациентам назначался эналаприл малеат в индивидуально подобранных дозах. При выборе дозы препарата руководствовались тяжестью АГ и индивидуальной чувствительностью к эналаприлу, определявшейся в течение 7 дней по степени снижения АД (в дозе 2,5-25 мг/сут). Нами оценивались основные клинические показатели с последующей статистической обработкой полученных результатов. Все пациенты были стандартизированы по длительности лечения - 15 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая исходные данные обследованного контингента больных, определяли среднее АД: систолическое (САД) = $156,3 \pm 3,6$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) = $101,7 \pm 1,3$ мм рт. ст.

Анализируя динамику АД в ходе терапии эналаприлом обнаружено достоверное снижение как САД так и ДАД у всех пациентов (в первой группе - на 13 и 11%; во второй - на 10 и 12%; в третьей на 9% и 10%, соответственно). Оценку эффективности гипотензивного действия препарата проводилась в соответствии со

степенью снижения ДАД, при этом распределение больных выглядело следующим образом: у 61% обследованных наблюдался выраженный эффект (ДАД снизилось до 90 мм рт. ст. и ниже), у 31% - умеренный (ДАД снижалось более чем на 10% от исходного уровня), у 6% - слабый эффект, у 2 пациентов мы столкнулись с низкой чувствительностью к препарату, о чем свидетельствовала неадекватная реакция на пробу с эналаприлом, а пробный семидневный курс терапии не привел к достижению целевого АД. При отсутствии или неполном гипотензивном эффекте мы не шли по пути увеличения суточной дозы свыше 30 мг, а продолжали лечение в виде комбинированной терапии с антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами или салуретиками.

Обращает на себя внимание качественный состав групп с различной эффективностью препарата. Так, выраженный эффект наблюдался у 73% лиц с мягкой АГ и 50% больных с умеренной АГ. Умеренный эффект был выявлен у 27% лиц первой, у 36% - второй и у 43% пациентов третьей клинической группы. Слабый эффект наблюдался у 30% лиц с тяжелыми формами заболевания и у 14% с умеренной АГ. При этом 70% лиц с мягкой и 28% с умеренной АГ принимали эналаприл по 2,5-10 мг/сут. Остальные пациенты с мягкой формой заболевания, 47% больных с умеренной и 27% с тяжелой АГ ежедневно употребляли по 10-20 мг препарата, максимальные дозировки - у 25% лиц с умеренной и 60% с тяжелой АГ.

Оценивая динамику среднего АД в трех клинических группах, отмечали прогрессирующее снижение уровня АД на всем протяжении лечения с той лишь разницей, что при мягкой и умеренной АГ это снижение носило равномерный, стабильный характер, а у лиц с тяжелой АГ наблюдалась более лабильная динамика с двукратным подъемом АД на 6-е и 9-е сутки, до уровня не превышающего исходные цифры.

Среди пациентов, находившихся на монотерапии, переносимость препарата была хорошая, у 87% больных в течение 7-10 дней исчезали церебральные и кардиальные жалобы, улучшалось общее самочувствие, повышалась работоспособность, побочные эффекты были незначительны, наблюдались крайне редко и не требовали отмены гипотензивной терапии. В частности, у двух пациентов наблюдалось першение в горле и сухой кашель, у одного больного - гиперемия лица. Синдрома отмены не зарегистрировано ни у одного больного.

ВЫВОДЫ

1. В ходе монотерапии эналаприлом был выявлен явный дозозависимый гипо-

тензивн
го опр
гиперте
2.
перено

Л

1. Борч харч
2. Сире гіпер 1997
3. Сми ные N4.
4. Мал рені спр
5. Cutl hype Vol.1
6. Hans hype 1994
7. Pica hype
8. Tod hype

SUMM
The in
hyperte
during
courst
diastoli
seldom

этом рас-
то следую-
ванных на-
(ДАД сни-
е), у 31% -
лее чем на
% - слабый

лкнулись с
репарату, о
ватная ре-
а пробный
е привел к
отсутствию
эффекте мы
точной дозы
чение в ви-
с антагони-
локаторами

ние качест-
ной эффек-
выраженный
щ с мягкой
ой АГ. Уме-
у 27% лиц
3% пациен-
пы. Слабый
д с тяжелы-
14% с уме-
с мягкой и
тали энала-
тые пациен-
вания, 47%
тяжелой АГ
-20 мг пре-
вки - у 25%
пой АГ.

днего АД в
лечали про-
вня АД на
й лишь раз-
нной АГ это
й, стабиль-
элой АГ на-
динамика с
6-е и 9-е су-
днего исход-

ившихся на
препарата
х в течение
ьные и кар-
ь общее са-
ботоспособ-
ли незначи-
редко и не
вной тера-
циентов на-
и сухой ка-
теремия ли-
гистрирова-

иналаприлом
симый гипо-

тензивный эффект, выраженность которо-
го определялась тяжестью артериальной
гипертензии.

2. Наблюдения показывают хорошую
переносимость препарата, высокую фар-

макотерапевтическую активность у обсле-
дованного контингента больных, а наличие
продолжительного действия создает
удобные условия приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борьба с артериальной гипертензией: Техн. докл. ВОЗ Под ред. Р.Г. Оганова, В.В. Ку- харчука, А.Н. Бритова, - Женева, 1996, №862 -17с.
2. Сіренко Ю.М., Сичов О.С., Радченко Г.Д. та ін. Шляхи оптимізації лікування артеріальної гіпертензії: що ми можемо робити краще? // Український кардіологічний журнал. - 1997. - №1. - с.10-13.
3. Смирнова И.П., Свищенко Е.П., Горбась И.М. Артериальная гипертензия. Националь- ные программы профилактики и лечения в Украине //Лечение и диагностика. - 1997. - №4. - с.51-53.
4. Малая Л.Т., Васильев Ю.М., Бабаджан В.Д. и др. Патогенетические подходы к диффе- ренцированной медикаментозной терапии гипертонической болезни. // Лікарська справа. - 1997. - №3. - с.47-51.
5. Cutler J.A. Combinations of lifestyle modification and drug treatment of mild-moderate hypertension: a review of randomized clinical trials. // Clin. Exper. Hypertension. - 1993. - Vol.15. - P.1193-1204.
6. Hansson L., Himmelmann A. Combination therapy in treatment of hypertension. Textbook of hypertension.1-st ed. // Swales J.D., editor. - Oxford: Blackwell Scientific Publications. - 1994. - P.1142-1149.
7. Pica B., Antonini P., Raponi M., Marchegiano R., Trimarco B. Enalapril in mild to moderate hypertension. Curr. Therap Resear.-1990.-Vol.48.-P.1101-1110.
8. Todd P.A., Goa K.L. Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. // Drugs.-1992.-Vol.43.- P.346-381.

SUMMARY

The investigation was performed to study the therapeutic efficiency of enalapril in 45 hypertensive patients. All patients have been treated by enalapril maleate orally 2,5-20 mg daily during 15 days. The treatment showed substantial antihypertensive effect in 61% persons. This course of therapy was also effective as regards to lowering of high blood pressure (systolic and diastolic by 12,10% , respectively), comparatively initial level. Side effects in monotherapy were seldom aroused.

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕННЯХ КИШЕЧНИКА

В.М. ХВОРОСТІНКА, Л.Р. БОБРОННІКОВА, І.А. ІЛЬЧЕНКО

Харківський державний медичий університет

Обследованы лица с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника с различной степени тяжести. Установлено, что течение хронических воспалительных заболеваний кишечника сопровождается нарушением перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, изменениями среднемолекулярных пептидов и аминокислотного обмена, иммунной реактивности организма. Степень выраженности указанных нарушений зависит от степени тяжести заболевания и формы поражения кишечника. При лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника целесообразно к традиционной терапии назначать элеутерококк, который обладает антиоксидантным, слабым иммунокорригирующим и детоксикационным действием.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічні запальні ураження кишечника, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, середньомолекулярні пептиди, імунна реактивність, елеутерококк.

Хронічні запальні ураження кишечника (ХЗУК) - це один з варіантів ураження травного тракту. Тривалий перебіг захворювання, схильність до рецидивів, труднощі діагностиці і лікування часто призводять до стійкої втрати працездатності, а часом і до інвалідизації хворих [1,2].

Патогенез ХЗУК є багатofакторний процес. Певну роль в ньому відіграють зміни в стані процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), недостатність адаптаційних реакцій зі сторони системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [3].

В патогенезі ХЗУК провідну роль відіграють середні молекули (СМ), підвищення рівня яких в крові має компенсаторне значення, оскільки вони мають антиоксидантний захист та являють собою одну з ланок механізму АОЗ організму [4,5].

Порушення імунних механізмів проходять вже на ранніх етапах розвитку захворювання і мають свої особливості в становленні та прогресуванні ХЗУК [6 - 9]. Представляє інтерес вивчення особливостей порушень імунітету у взаємозв'язку з ПОЛ, активністю АОЗ і СМ-пептидів при ХЗУК. Отримані результати дозволяють в повній мірі розкрити механізми розвитку захворювання та розробити нові схеми диференційованої патогенетичної терапії з урахуванням визначених порушень.

Метою роботи стало вивчення молекулярно-клітинних змін ПОЛ, АОЗ, імунної реактивності організму при ХЗУК, розробка засобів коригуючої терапії, які під-

вищують ефективність лікування, проведення порівняльної оцінки ефективності призначених препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Активність системи ПОЛ оцінювали по вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові і еритроцитах (за методом Гаврилова, Гаврилової, Машуль), активність системи АОЗ - по вмісту церулоплазміну (метод Ревіна), активності ферментів каталази (метод Баха) і пероксидази (метод Попова-Нейковської). Молекулярно-клітинні зміни оцінювали за допомогою визначення загального білка в сироватці крові колориметричним методом, амінокислотного складу сироватки крові (за методом Покровського-Усачової-Липової в модифікації Боді-Гірі), СМ-пептидів (метод прямої Гель-хроматографії на гелі «Toyopearl HW-40F», Toyo Sodo Японія) [5]. Імунологічні дослідження включали: визначення кількості Т- і В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворювання з еритроцитами барана (Londal), кількість В-лімфоцитів за методом Bianco, зміст імуноглобулінів в сироватці крові - методом радіальної імунодифузії в гелі (за Mancini); стан порожнинного травлення оцінювали шляхом визначення кишкових ферментів: ентерокинази (метод Шлигіна) і лужної фосфатази (метод Фоміної).

Для верифікації діагнозу проводилось морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника. Оцінка

морфологічних змін проводилась згідно класифікації А. Саакяна.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою комп'ютера РС/АТ ІВМ-486 з використанням методу варіаційної статистики, кореляційного, дисперсного і дискретно-динамічного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В умовах гастроентерологічного відділення ХОКЛ (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) обстежено 126 хворих на ХЗУК з переважним ураженням тонкого і товстого кишечника у віці від 18 до 59 років і тривалістю захворювання від 1 до 15 років.

В залежності від форми захворювання всі хворі були розподілені на 2 групи. Першу групу (67 осіб) становили хворі з ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника, другу - (59 осіб) - хворі з переважним ураженням товстого кишечника. Контролем служили дані, які отримані при обстеженні 20 здорових осіб аналогічного віку.

Клінічний діагноз верифікувався за допомогою комплексу загально-клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних досліджень.

При дослідженні стану ПОЛ і активності системи АОЗ в групі хворих на ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника відмічалось достовірне ($P < 0,05$) підвищення змісту МДА в мембранах еритроцитів, а також достовірне ($P < 0,05$) зниження активності пероксидази і церулоплазміну в порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб.

В групі хворих ХЗУК з переважним ураженням товстого кишечника встановлено достовірне ($P < 0,05$) зниження активності каталази, пероксидази і підвищення рівня МДА в мембранах еритроцитів.

Таким чином, спостерігалось підвищення процесів ПОЛ і пригнічення АОЗ, які найбільш виражені у хворих на ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника.

Спостерігалось достовірне ($P < 0,05$) підвищення співвідношення СМ-пептиди / загальний білок у хворих з ХЗУК з переважним ураженням тонкого та товстого кишечника у порівнянні з ідентичними показниками у здорових осіб. Відмічені порушення білкового обміну проявлялися як на власно білковому, так і на пептидному і амінокислотному рівнях.

Імунологічний стан хворих на ХЗУК характеризувався дефектами в різних ланках імунної системи. Встановлено при-

гнічення Т-ланки імунітету у хворих на ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника: рівень Е-РОК в групі хворих був достовірно нижчим, а рівень ЕАС-РОК достовірно вищим у порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб.

При дослідженні стану гуморального імунітету відмічалось достовірне зниження рівней ІgА, ІgМ, ІgG у хворих ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника в порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб.

В групі хворих ХЗУК з переважним ураженням товстого кишечника відмічалось достовірне зниження ІgА у порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових осіб. Однак достовірної різниці у змісті ІgG та ІgМ в групі хворих і контролі встановлено не було.

З показників, що характеризують стан імунного гомеостазу, був встановлений взаємовплив між рівнем МДА і змістом Т-лімфоцитів і ТФЧ-лімфоцитів. Отримані результати перекликаються з експериментальними даними про пригнічуючу дію вільних радикалів на Т-залежну ланку імунітету, велику чутливість до продуктів ПОЛ лімфоцитів з супресорною активністю.

При аналізі результатів дослідження морфологічних змін слизової оболонки тонкого і товстого кишечника встановлена перевага атрофічних форм у хворих ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника. Морфологічно при цьому спостерігалось ущільнення, місцями десквамация призматичного епітелію, збільшення кількості бокалоподібних клітин у криптах, інфільтрація власної оболонки лімфоцитами, плазматичними клітинами і еозинофілами.

Таким чином, вказані вище молекулярно-клітинні зміни, відсутність задовільних результатів після застосування загальноприйнятої терапії, стали основою для пошуку препаратів, які корегують дані порушення.

Запропонований засіб лікування включав до себе додаткове призначення до базисної терапії елеутерококу перорально в дозі 2 мл 3 рази на добу і в мікроклізмах (по 2 мл екстракту на мікроклізму) 1 раз на добу на протязі лікування.

Проводилась порівняльна оцінка ефективності лікування хворих з ХЗУК з використанням базисної терапії (1-а підгрупа) і запропонованого способу (2-а підгрупа), враховувались строки нормалізації клінічних проявів і лабораторно-інструментальних методів досліджень.

В групі хворих, які лікувались запропонованим засобом, відмічалось достовірне скорочення строків лікування та зникнення «кишкових» симптомів загострення захворювання в порівнянні з першою підгрупою, що свідчить про перевагу запропонованого способу перед існуючим.

При дослідженні стану ПОЛ і активності системи АОЗ в групі хворих, які лікувались традиційним способом, нормалізації даних показників не спостерігалось. В підгрупі, яка отримувала екстракт елеутерокока, в динаміці лікування у хворих ХЗУК з переважним ураженням тонкого і товстого кишечника спостерігалось достовірне зниження рівня МДА в сироватці крові і мембранах еритроцитів в порівнянні з початковим (див. табл. 1).

У хворих, які лікувались традиційним способом, нормалізації клітинного і гуморального імунітету в динаміці лікування не спостерігалось. Встановлена нормалізація показників клітинного імунітету у хворих

2 - ї підгрупі, достовірно підвищувалась кількість Е-РОК, але дія елеутерокока на гуморальний імунітет була обмеженою.

Достовірної нормалізації СМ-пептидів при лікуванні запропонованим способом не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг ХЗУК з переважним ураженням тонкого і товстого кишечника супроводжується клітинно-молекулярними змінами, порушенням білкового, пептидного, амінокислотного обміну, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту організму.
2. Ступінь виразності вищевказаних порушень залежить від форми ураження кишечника.
3. При лікуванні хворих на ХЗУК доцільно до традиційної схеми лікування включати елеутерокок, який володіє значною антиоксидантною та слабкою імунокоригуючою і детоксикаційною дією.

Стан ПОЛ та активності системи АОЗ у ХЗУК в динаміці лікування запропонованим способом (M±m)

Показники	Ураження тонкого кишечника, n=67		Ураження товстого кишечника, n=59		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Каталаза, мг	15,1 ± 2,5	11,8 ±0,6	12,6 ±1,7	12,9 ±1,3	p1>0,05 p2>0,05
Пероксидаза, мм/хв/л	103,13 ±12,06	100,36 ±15,05	94,67 ±12,37	93,4 ±12,96	p1>0,05 p2>0,05
МДА в сироватці, мкмоль/л	1,27 ±0,01	0,77 ±0,01	1,18 ±0,01	0,72 ±0,02	p1<0,05 p2<0,05
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	13,4 ±1,82	10,1 ±0,7	16,9 ±1,4	11,5 ±0,4	p1<0,05 p2<0,05
Церулоплазмін, мкмоль/л	1,2 ±0,1	1,2 ±0,01	1,5 ±0,1	1,4 ±0,1	p1>0,05 p2>0,05

Примітки:

P1-при порівнянні ідентичних показників у хворих на ХЗУК з переважним ураженням тонкого кишечника до і після лікування;

P2-при порівнянні ідентичних показників у хворих на ХЗУК з переважним ураженням товстого кишечника до і після лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. - М.: Медицина -1994- 400с
2. Майрин Дж., Де-Домбаль Р.Т. Воспалительные заболевания кишечника. Обзор OMGE //Проблемы гастроэнтерологии-1991-№2-С.10-14
3. Оганесян А.С., Геворкян Ж.С., Татевосян А.Т. и др. Новые антиоксидантные факторы, секретлируемые желудочно-кишечным трактом //Бюл. эксперим. биологии и медицины-1990-№4-С.348-369
4. Вальдман Б.М., Велигорский И.А., Пужевский А.С. и др. Среднемолекулярные пептиды крови как эндогенные регуляторы перекисного окисления липидов в норме и при термических ожогах //Вопр. мед. химии -1991-Т.37,№1.-С.23-26
5. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная А.П., Габриэлян Н.И. Средние молекулы и

проблемы эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии //Анестезиология и реаниматология. -1987.-№2.-С.37-42.

6. Schorter R., Medill f. Cytotoxicity of mononuclear cells fo autologous colonic epithelial cells in colonic disease //Gastroent.-1994. - Vol. 23, - N3. -P.152.
7. Amer I., Rodes A. Immune status in crohn's disease //Gastroent.-1991. -Vol.86, - N6.
8. Immunologische Arbeitsmethoden //Под. Ред. Г.Фримеля, - Пер. с нем. - М.:Медицина,- 1997.-472с
9. Immunodeficiency: Report of a WHO Scentic Group - Geneva: WHO, 1994, - 80 p.

SUMMARY

The work contains study of patients with the chronic intestinal inflammatory diseases with different degrees of severity. It determined that the course of the chronic intestinal inflammatory disease is accompanied by the disturbance of the peroxide oxidation of lipids, antioxidant protection, changing of mid-molecular peptides and amino acid metabolism, immune reactivity of the organism. The degree of expressiveness the mentioned disturbances depends on the severity degree of the disease and form of affection of the intestines. In the course of treatment of the chronic intestinal inflammatory disease it is expedient to prescribe eleuterococc, which possesses antioxidant, slight immunocorrecting and de-toxic actions.

ищувалась
эрокока на
женою.
СМ-пепти-
ним спосо-

ураженням
ка супро-
кулярними
вого, пеп-
мінів, пе-
антиокси-

аних пору-
ураження

доцільно
ня включа-
є значною
о імунокор-
дією.

P
p1>0,05 p2>0,05
p1>0,05 p2>0,05
p1<0,05 p2<0,05
p1<0,05 p2<0,05
p1>0,05 p2>0,05

ЭННЯМ ТОН-
ЭННЯМ ТОВ-

с
зор OMGE

факторы,
и медици-

пептиды
и при тер-

олекулы и

МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА КРЕАТИНФОСФАТА (НЕОТОНА) У БОЛЬНЫХ С КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

И.К. Латогуз, В.Н. Погорелов, М.П. Кириченко, О.Д. Кучеренко, С.А. Супрун

Харьковский государственный медицинский университет

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты изучались у 23 больных хроническим обструктивным бронхитом в стадии активного воспалительного процесса с ДН II ст. на фоне стабильной стенокардии III-IV ФК, получавших в комплексной терапии неотон (креатинфосфат) в дозе 1 г. в сутки в течение 10 дней. В результате этой терапии выявлено подавление интенсивности ПОЛ и повышение антиоксидантной защиты, а также снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сравнении с показателями группы контроля (14 чел.). У 9 из 13 больных, имевших нарушения ритма сердца, отмечалось восстановление его, что составляло 69,2%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, гемодинамика, антиоксидант, мембранопротектор, антиаритмик.

Проблема болезней органов дыхания приобретает во всем мире важное научное и социальное значение [1]. В литературе все чаще встречаются указания на изменение характера течения бронхолегочной патологии, в связи с чем возрастает степень актуальности изучения патогенетических механизмов развития патологии легких, особенно в том случае, когда бронхолегочный процесс потенцирует развитие атеросклероза [3].

Известно, что активный воспалительный процесс протекает с мобилизацией фагоцитирующих клеток, высвобождающих активные формы кислорода с последующим усилением свободнорадикального окисления липидов (СРО) [5,6]. Эти сдвиги индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) с накоплением их модифицированных атерогенных форм и возникновение гиперхолестеринемии, что позволяет рассматривать активный воспалительный процесс как один из механизмов формирования атерогенеза [4].

Активация СРО в свою очередь

приводит к глубоким нарушениям мембранной архитектоники, в результате чего наступают существенные сдвиги их ультраструктурной организации с формированием очагов эктопии. Снижение уровня биоантиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола), особенно при нарастании гипоксии и гипоксемии, запускает неферментативный путь окисления липидов (т.е. прямого присоединения кислорода к липидам) с образованием недоокисленных продуктов, таких, как перекиси гидроперекиси, альдегиды, которые усиливают процесс атерогенеза.

Следовательно, состояние СРО липидов зависит как от интенсивности воспалительного процесса, степени дыхательной недостаточности, так и от наличия и выраженности обструктивного синдрома и является одним из дополнительных механизмов формирования атеросклероза у больных с кардиопульмональной патологией.

В связи с выраженностью СРО липидов при бронхолегочной патоло-

гии данным больным наряду с назначением антибактериальных, противовоспалительных и сосудистых лекарственных средств, а также бронхо- и муколитиков необходимо назначать лекарственные средства метаболической направленности.

К средствам этого ряда относится неотон (экзогенный креатинфосфат), обладающий мембранотропной активностью. Известно его применение у больных с острой и хронической коронарной недостаточностью, в результате чего получен убедительный положительный клинический эффект [2], но работ по применению креатинфосфата у больных кардиопульмонального профиля нами не найдено.

Целью настоящей работы является оценка клинической эффективности применения синтетического креатинфосфата (неотона) у больных кардиопульмонального профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдения проведены у 37 больных с хроническим обструктивным бронхитом в стадии активного воспалительного процесса с дыхательной недостаточностью II ст., у которых выявлен периодически протекающий ангинозный синдром с различной степенью интенсивности и продолжительности, что соответствовало стабильной стенокардии III-IV ФК.

В основную группу вошли 23 больных в возрасте $56,6 \pm 5,6$ года, которым дополнительно к проводимой комплексной терапии был включен неотон (фирмы "Schiaparelli", Италия) по 1,0 г в сутки от 5 до 10 внутривенных капельных введений. Препарат растворяли в 50 мл специального растворителя, а при отсутствии такового - в изотоническом растворе натрия хлорида в указанном выше объеме. Препарат вводили со скоростью 40 капель в минуту. В контрольную группу были включены 14 больных, сопоставимых по возрасту и тяжести заболевания с аналогичной терапией, но без креатинфосфата.

До и после курса лечения исследовали содержание креатинкиназы в

плазме крови. Состояние ПОЛ контролировали по уровню диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА). Состояние эндогенной антиоксидантной системы (АОС) оценивали по содержанию альфа-токоферола (ТФ) и церулоплазмينا (ЦП). Уровень ДК и альфа-ТФ определяли спектрофотометрически, концентрацию в сыворотке крови МДА - флюориметрическим, а ЦП - спектрофотометрическим методом.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате "Эхолайн - 21" и "Узкар" в одно- и двухмерном режиме, тетраполярную реографию проводили на аппарате РПГ 2-01 по методике Кубичека в модификации Пушкаря (1977 г.). Давление в легочной артерии определялось с использованием ЭКГ-метода Душанина и номограммы Бурстина. Тест изометрической нагрузки проводился на кистевом эргометре. Изометрическое усиление составляло 25-50 Вт от максимальной силы сжатия. Функции внешнего дыхания проводили по данным спирографии, оксигеметрии и газового состава крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проведенной комплексной терапии в основной группе отмечено улучшение общего состояния больных: исчезли отдышка, слабость, недомогание, а также уменьшились интенсивность, продолжительность и частота возникновения ангинозного синдрома у 19 (86,9%) больных, что достоверно выше, чем в группе контроля. Имеющие место у данной категории больных нарушения ритма сердца (экстрасистолы) исчезли у 9 (69,2%) больных, а у 3 (30,8%) больных определялись лишь при помощи ЭКГ без клинических их проявлений. Антиаритмические лекарственные средства (ААС) больные не принимали. Средний срок окончательной стабилизации клинического состояния отмечался в пределах 6-7 сут. У 2 (8,6%) больных, несмотря на проведенную терапию, не добились стабилизации клинического состояния в указанные выше сроки, что было рас-

ценено не как отрицательную реакцию на криатинфосфат, а как следствие несбалансированности комплексной терапии. После её пересмотра курс лечения неотоном был продолжен до 10 внутривенных введений. И концу курса у этих больных наступила окончательная стабилизация общего состояния. После контрольного обследования через 2 месяца после проведенной терапии все больные отмечали заметное улучшение общего состояния, связанное, по их мнению, с курсом проведенного лечения с включением неотона и только у 3 (13%) человек не произошло заметного улучшения общего состояния. Таким образом, полная стабилизация общего состояния спустя 2 месяца отмечалась у 19 (82,6%) больных.

Кроме того, отмечалось увеличение фракции изгнания с $38,9 \pm 8$ до $53,3 \pm 2,1\%$ у больных с легочной гипертензией I ст. и с $36,4 \pm 2\%$ до $51,3 \pm 1,3\%$ у больных легочной гипертензией II ст. Статистически достоверно снижалось среднее легочное и системное артериальное давление и общее периферическое сопротивление, увеличивался ударный и минутный объем.

До проведения курса лечения неотоном выявлены следующие ЭКГ-изменения: смещения сегмента ST или инверсия зубца T. Подъем сегмента ST отмечался у 9 (39,1%) больных, снижение зубца T у 5 (21,7%), наджелудочковые изменения ритма сердца - у 13 (56,5%) больных. К концу курса лечения полная нормализация ЭКГ-кривой зарегистрирована у 18 (78,3%) больных в основной группе, и у 9 (64,3%) больных в контрольной.

При исследовании больных, в стационаре выявлены активация ПОЛ с повышением на 123% против нормы содержания ДК в сыворотке крови, МДА - на 19%, и подавлении при этом эндогенной антиоксидантной системы в виде уменьшения содержания в сыворотке крови уровня альфа-ТФ на 17,5% и ЦП - на 21,2%. После проведенного курса лечения отмечена по-

ложительная (достоверная) динамика, направленная на снижение продуктов ПОЛ и повышение уровня альфа-ТФ и ЦП до уровня нормы в сравнении с контролем.

Наряду с этим произошло незначительное снижение уровня общего холестерина до 15%, а триглицеридов - до 8% по сравнению с исходным уровнем и умеренное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности. Снижение содержания холестерина в плазме крови сопровождалось уменьшением его внутриклеточного содержания.

Побочные эффекты у больных, получавших неотон, были незначительны: невыраженный и нестойкий подъем артериального давления (в среднем на 15-20 мм. рт. ст.), преимущественно после капельного введения препарата. Восстановление артериального давления до исходных цифр происходило через 10-20 мин после прекращения инфузионной терапии. У 2 больных отмечалось не выраженное подташнивание, связанное с увеличением скорости введения препарата. Препарат не был отменен ни в одном случае.

ВЫВОДЫ

1. Применение неотона у больных с кардиопульмональной патологией сопровождалось повышением клинического эффекта от проводимой комплексной терапии, при этом отмечалось снижение ОПСС, увеличение ударного и минутного объема.

2. Подавление интенсивности ПОЛ и повышение антиоксидантной активности сопровождалось снижением уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

3. Неотон ингибирует процессы ПОЛ, что следует расценивать как один из механизмов его положительного действия, а сам препарат как средство с антиоксидантной и мембранопротекторной направленностью, способствующее нормализации ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авилова О.М. Изучение первичной инвалидности по материалам г. Киева. //Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи в СССР/ Под ред. В.И. Тыщевского. - Л., 1980.-с 24.
2. Бобров В.А., Пархоменко А.Н., Иркин О.Н. и др. Применение мембранопротекторов при остром инфаркте миокарда: воздействие на электрическую нестабильность сердца и гемодинамику // Укр. кардіол. журнал.-1996-№2.-с.24-27.
3. Gorog P., Semeria F.J., Goroog D.A. Activaton of the phagocytic system increases intimal proliferation in hypercholesterolemnic rabbits//Atherosclerosis.-1994.-Vol.11,№1.-P.47-53.
4. Jaross W. Mechikowski M., Gorshkova J., Lattke P. Lipid accumulation in macrophages exposed to phospholipase A-2 modified lipoproteins// Ibid - Vol. 109. №1/2-P.39.
5. Jessup W. Nitric oxide and macrophage – mediated oxidation of LDL// Ibid P.83.
6. Lopez-Virella M.F. Interaction between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease //Europ Heart J.-1993.-Vol.14, Suppl. K.- P.118-124.

SUMMARY

Parameters of peroxide lipid oxidation (PLO) and enzyme antioxidant defense were studied in 23 patients with chronic obstructive bronchitis in stage of inflammatory process with respiratory insufficiency II degree on the background of stable stenocardia III-IV functional class, taking neoton in complex therapy in dose 1g during 10 days/. The result of this therapy is decrease intensity of PLO and increase antioxidant defense and decrease level of general cholesterolin, lipoproteids low density compratively with the control group (14 persons) – 9 of the 13 patients having arhythmia, had got restoration of normal cardiac rhythm (69,2%).

О ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Л.М. ПАСИЕШВИЛИ, Л.Н. БОБРО

Харьковский государственный медицинский университет

Рассмотрены новые аспекты ульцерогенеза у больных язвенной болезнью - ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Показано, что формирование заболевания возникает в результате крайнего перераздражения симпатического отдела нервной системы, индукции и самоиндукции процессов перекисного окисления липидов, что наряду с антигенной стимуляцией приводит к срыву адаптационных механизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь, радиация, патогенез.

Патоморфозу язвенной болезни (ЯБ) у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС уже посвящено немало работ [2,4,14,16]. Делали такие сообщения и мы [6,12]. Однако вопрос об особенностях патогенеза язвенной болезни у данной категории больных до сих пор остается открытым.

Для объяснения причин развития ЯБ предложено более полутора десятка гипотез и теорий. Каждая из них, несомненно, имеет право на существование, так как отражает одну из граней этой сложной проблемы.

В свое время на базе существовавших ранее теорий была предпринята попытка создать единую концепцию. На эту роль претендовала кортиковисцеральная теория К.М. Быкова, И.Т. Курцина (1952).

Однако в дальнейшем большое количество новых фактов и новых теорий ульцерогенеза привело многих исследователей к мнению о полиэтиологичности ЯБ.

В настоящее время большинство исследователей рассматривает развитие ЯБ как нарушение взаимоотношений между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. В последние годы Маловым Ю.С. предложена концепция язвообразования, которая рассматривает существующие гипотезы и теории развития ЯБ с точки зрения иммунокомплексного воспаления слизистой оболочки. Данная концепция является необычайно привлекательной, так как не противоречит существующим теориям, а объединяет их в единую цепь.

Пусковым механизмом ульцерогенеза, по теории Ю.С. Малова, является избыточное поступление во внутреннюю среду организма пищевых, микробных, вирусных и других антигенов на фоне нарушения пассивной защиты желудочно-

кишечного тракта в результате наследственной отягощенности и воздействия факторов внешней среды. В ответ на это развивается иммунокомплексное (гиперергическое) воспаление слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Степень выраженности этого воспаления может быть разной, зависит от количества антител и антигенов, поступающих в слизистую, и от реактивности организма. В одних случаях начало или обострение язвенной болезни проявляется гастродуоденитом, в других - язвой. Иммунокомплексное воспаление у молодых людей нередко возникает на фоне неизменной слизистой оболочки гастродуоденальной области, а у взрослых - на фоне банального воспаления, вызванного, например, *Helicobacter pylori* и другими микроорганизмами или факторами внешней среды.

В возникновении и развитии язвенной болезни могут принимать участие различные типы аллергических реакций, но наиболее частой и вероятной является иммунокомплексная реакция типа феномена Артюса [9]. При этом высказывается предположение, что изменение электрической активности коры и подкорковых образований, нарушение их взаимоотношений, поражение гипоталамуса и повышение тонуса вагуса у больных ЯБ связано с антигенным воздействием на ЦНС. Нарушение взаимоотношений коры и подкорки обусловлено не столько отрицательными эмоциями и нервно-психическими перенапряжениями, сколько действием антигенных структур, поступающих из желудочно-кишечного тракта, а эмоции скорее всего могут быть провоцирующим моментом в разрешении аллергических реакций [8,10,11].

Исходя из этой теории, мы проанализировали факты, полученные при изучении особенностей течения язвенной болезни у ЛПА на ЧАЭС.

После аварии на ЧАЭС особенно интенсивно стали изучаться изменения адаптивно-приспособительных механизмов у лиц, подвергшихся действию малых доз радиации. Было установлено, что у всех больных данной категории развивается так называемый синдром дезинтеграции или дисрегуляции, т.е. первичное формирование функциональных отклонений на уровне многих физиологических систем организма, развитие донозологических состояний с переходом в дальнейшем к очерченной клинической патологии [1,5].

У обследованных нами больных ЯБ было обнаружено: стойкое преобладание тонуса парасимпатической нервной системы, что проявлялось в усилении межпищеварительной моторной функции желудка, укорочении либо отсутствии периодов "покоя", гиперсекрецией преимущественно в межпищеварительный период, наличием тормозного типа секреции. При исследовании неспецифической реактивности организма у данной категории лиц преобладал гиперэргический тип ответа на инфект. Наблюдалась депрессия Т-звена иммунитета как за счет снижения общего пула Т-клеток, так и Т-активных лимфоцитов, Т-супрессоров и Т-хелперов, активация В-звена иммунитета и 0-клеток, разнонаправленность дисиммуноглобулинемии: снижение уровня иммуноглобулинов А и М и значительное увеличение иммуноглобулинов G. Одновременно отмечено достоверное увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [6,13].

Снижение уровня иммуноглобулинов А и М свидетельствует о том, что первая линия иммунной защиты не справляется полностью с функцией связывания антигенов (это, вероятно, обусловлено не только мощной антигенной стимуляцией, но и воздействием ионизирующей радиации на вторую радиологическую "мишень" - клеточную мембрану) и дает им возможность проникать в слизистую оболочку. Это в значительной мере активизирует вторую линию иммунной защиты - иммуноглобулины G. Встреча антигена с антителами происходит на слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки, при этом IgG может образовывать иммунный комплекс с антигеном только с включением комплимента, что объясняет увеличение содержания ЦИК в сыворотке крови у изучаемой категории больных.

Таким образом, дисрегуляторный синдром модифицирует клиническое течение заболевания, определяя его торпидность.

Почему же у этих больных преобладает гиперэргический тип неспецифической реактивности организма?

Здесь необходимо вспомнить, что еще в 70-е годы в экспериментах на животных Е.П. Фролов показал, что иммунологические реакции являются результатом специализированной функциональной системы, состоящей из эффекторного звена (иммунокомпетентные клетки) и регуляторных механизмов, определяющих последовательность включения в защитную реакцию различных клеточных элементов, а также количественную и качественную сторону иммунитета [15].

Раздражение отрицательных зон гипоталамуса (медиальных ядер) вызывает нейрогуморальные сдвиги преимущественно симпатического, а раздражение латеральных ядер - парасимпатического характера, при этом "симпатикотония" усиливает, а "парасимпатикотония" снижает выработку антител, что указывалось на корреляцию между характером эмоционального состояния и интенсивностью реакции на антигенное раздражение; отрицательные эмоции приводят к повышению тонуса симпатической, а положительные - парасимпатической нервной системы через соответствующие зоны гипоталамуса, что приводит к гипер- или гипореактивности организма.

С этой точки зрения становится понятным наклонность к торпидному течению язвенной болезни у больных, подвергшихся действию ионизирующего излучения, так как для них характерно преобладание тонуса парасимпатической нервной системы. Однако возникает вопрос: почему именно тонус парасимпатической нервной системы преобладает у ЛПА на ЧАЭС; ведь нельзя предположить, что эмоции, полученные ими в зоне аварии, были положительными.

В этой связи необходимо рассмотреть роль и других факторов (радиофобия, стресс, изменение привычного образа жизни, тяжелый физический труд и др.), оказывавших влияние на патоморфоз заболевания на фоне мощной антигенной стимуляции у ликвидаторов в отличие от лиц, не подвергавшихся действию радиации. По нашему мнению речь должна идти не о влиянии антигенной стимуляции на нейроэндокринные механизмы иммуногенеза, а о влиянии нейрогуморальных механизмов на иммуногенез, что в конечном итоге будет определять выраженность специфической реакции организма на антигенный раздражитель.

Антиген, поступивший во внутреннюю среду организма, вступает в контакт не только с иммунокомпетентными клетками, но и с многочисленными нервными окончаниями, заложенными во всех тканях. Лимфоидные клетки без предварительной центральной стимуляции не реагировали бы адекватно на антиген. Чем

сильнее антигенное раздражение, тем более генерализованным становится возбуждение нервной системы и тем интенсивнее будет протекать процесс антителообразования. Однако чрезмерно большие количества антигена могут, во-первых, заблокировать каналы связи в регуляторных механизмах, а во-вторых, привести к гибели наиболее чувствительные к нему клетки [15].

Таким образом, не антиген, а нейрогуморальные механизмы регулируют деятельность иммунокомпетентных клеток; не антиген, а нервная система мобилизует защитные механизмы, направленные на устранение нарушений, вызванных антигеном, на илиминацию самого антигена.

Уже на ранних этапах у данного контингента лиц отмечается изменение гомеостаза, что проявляется индукцией и самоиндукцией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне подавления антиоксидантной защиты (АОЗ). Полученные нами данные указывают на то, что при формировании патологии внутренних органов у лиц, подвергшихся действию радиации, наблюдается повышение показателей свободнорадикального окисления (в частности, малонового диальдегида, диенового конъюгата, реакции спонтанной хемилюминисценции и хемилюминисценции, индуцируемой перекисью водорода и двухвалентным железом), в большей степени выраженное и раньше определяемое в лейкоцитах, нежели в плазме по сравнению с показателями больных аналогичной нозологии, но не находившимися в зоне повышенной радиации [7,12,13]. Все перечисленные выше факторы создают условия перевозбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы, развития реципрокного торможения, что приводит к парасимпатотонии. Данные изменения

были характерны для формирования ЯБ в отдаленные сроки действия ионизирующего излучения (не ранее чем через 3-4 года), в то время, как у больных ЯБ на ранних этапах (через 1-2 года) наблюдалась симпатикотония и гиперреактивность организма. Полученные нами результаты созвучны с работами В.Г. Бебешко и соавт.[5].

С точки зрения нейрогуморальных механизмов регуляции иммунологических процессов можно объяснить и изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета у больных ЯБ ЛПА на ЧАЭС.

Таким образом, признаки иммунокомплексного воспаления, лежащего в основе образования язвы, по теории Ю.С. Малова, имеются и у наших больных. Однако патоморфоз ЯБ у ЛПА на ЧАЭС, как следует из сказанного выше, объясняется некоторыми особенностями патогенеза. В частности, пусковым механизмом ЯБ при действии радиации являются изменения в системе ПОЛ лейкоцитов вследствие индукции и самоиндукции, генерализации этого процесса с протеканием по типу цепной реакции. Перераздражение латеральных ядер гипоталамуса отрицательными эмоциями на фоне преобладания процессов свободнорадикального окисления приводит к срыву адаптационных механизмов, реципрокному торможению и преобладанию тонуса парасимпатической нервной системы, на фоне чего разворачивается иммунокомплексное воспаление.

Выдвинутая патогенетическая концепция формирования ЯБ при действии радиации и ряда других патологических факторов указывает на необходимость использования в комплексной терапии заболевания не только иммунокорректоров и антиоксидантов, но и средств, регулирующие тонус симпатической нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.П. Чернобыль: психосоциальные аспекты медицинских последствий //Вестн. АМН СССР. - 1991.- N11.- с.49-50.
2. Бабак О.Я., Черняк А.М., Гончарова Л.ч., Пасиешвили Л.М. //Укр. радиол. журн. 1994.- N2.- с.84-85.
3. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков, Основа, 1997.- 238 с.
4. Барабой В.А. // Успехи соврем. биологии. - 1991.- N6.-с.922-930.
5. Бебешко В.Г., Коваленко А.Н., Чумак А.А. и др.// Вестн. АМН СССР. -1991.- N11.- с.14-18.
6. Бобро Л.Н. Варіанти клінічного перебігу та особливості терапії у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, що перебували в зоні аварії на ЧАЕС. Автореф.дис...канд.мед. наук.- Харків.- 1994.- 21 с.
7. Бобро Л.Н., Колодуб Ф.А. // Заболевания органов пищеварения с точки зрения терапевта и хирурга: Тез.докл.науч.-практич.конф. Донецк, 1992.- 214.
8. Кульга В.Н., Малов Ю.С., Дударенко С.В.// Тер.архив, 1992.- т.64.- N2.- с.35-39.
9. Малов Ю.С. Факторы неспецифической защиты и иммунные механизмы в развитии язвенной болезни. Автореф.дис...канд.мед. наук.- Ленинград.- 1987.- 22 с.
10. Малов Ю.С. // Врач.дело, 1990.- N1.- с.19-22
11. Малов Ю.С., Дударенко С.В., Оникиенко С.Б. Язвенная болезнь. Санкт-Петербур-

- бур, 1994.- 206 с.
12. Пасиешвили Л.М. // Вестник проблем современной медицины, 1995.- N8.-с.65-68.
 13. Пасиешвили Л.М. Клінічні та патогенетичні аспекти захворювань гастродуоденальної системи у осіб, які приймали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Автореф.дис...докт.мед. наук.- Харків.- 1997.- 26 с.
 14. Передерий В.Г., Бычкова Н.Г., Фомина А.А. и др.// Вестник АМН СССР, 1991.- N11.- с.50-51.
 15. Фролов Е.П. Нейрогуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов. М.: Медицина, 1974.- 262 с.
 16. Хомазюк И.Н. //Вестник АМН СССР, 1991.- N11.- с.29-31.

SUMMARY

The article deals with new aspects of ulcerogenesis in patients with ulcerative disease - liquidators of consequences of the catastrophe at the Chernobyl Nuclear Power Plant. It is shown that formation of the disease results from extreme overirritation in the sympathetic part of the nervous system, induction and self-induction of processes of lipid peroxidation; all the above facts, along with antigenic stimulation, lead to failure of adaptative mechanisms.

МЕМБРАНОКЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.Д. БАБАДЖАН, Л.А. ЛАПШИНА, П.Г. КРАВЧУН, О.С. ШЕВЧЕНКО, Г.Ю. ПАНЧЕНКО

Харьковский государственный медицинский университет

Общим фокусом патологических изменений, наблюдаемых при гипертонической болезни на клеточном уровне и влияний ингибиторов АПФ, являются клеточная рецепция к ангиотензину II и компоненты внутриклеточных сигнальных цепей (вторичные мессенжеры) - все они в той или иной степени вовлечены в кальцийзависимые процессы.

Установлено, что у больных ГБ с повышенной чувствительностью к ангиотензину II рано развиваются поражения органов-мишеней, обнаруживается напряженность функционирования кальцийтранспортирующих систем клетки на фоне активации ренин-ангиотензиновой системы. В этой группе больных наиболее часто встречается недостаточная эффективность монотерапии ингибиторами АПФ, таким больным показано проведение комбинированной антигипертензивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, клеточные мембраны, рецептор-зависимый обмен кальция, кальциевая АТФаза, структурные белки мембраны, ренин-ангиотензиновая система, эналаприла малеат.

Наряду со структурно-функциональным дефектом клеточных мембран в патогенезе ГБ важную роль играют нарушения функционирования регуляторных систем, в частности, ренин-ангиотензиновой (РАС) [10,11]. Ангиотензин II (А II) опосредует свои биологические эффекты через специфические мембранные АТ-рецепторы, среди которых АТ₁-рецепторы ответственны за сердечно-сосудистые эффекты А II, в том числе за повышение АД, гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудистой стенки [16,20], в то время как АТ₂-рецепторы контролируют клеточную пролиферацию и дифференциацию [17,21]. Активация АТ₁-рецептора включает каскад внутриклеточных вторичных мессенжеров, повышение активности фосфолипазы А, превращения компонентов фосфоинозитидного цикла, активацию протеинкиназы С, открытие рецепторзависимых кальциевых каналов [7,22]. Посредством вторичных мессенжеров с одной стороны запускается процесс сокращения актомиозинового комплекса, а с другой - происходит экспрессия протоонкогенов и соответствующих им генов, контролирующих выработку ферментов, в том числе компонентов РАС [15]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) препятствуют переходу малоактивного ангиотензина I в высокоактивный пресорный фактор ангиотензин II [13,16].

Общим фокусом патологических изменений, наблюдаемых при ГБ на клеточном уровне и влияний ингибиторов АПФ, являются клеточная рецепция к ангиотензину II, компоненты внутриклеточных сиг-

нальных цепей (вторичные мессенжеры) - все они в той или иной степени вовлечены в кальцийзависимые процессы [7,22].

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучение мембранных нарушений при гипертонической болезни, также выяснение мембранно-клеточных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обследование включено 102 больных гипертонической болезнью II стадии умеренной АГ [2], 56 мужчин и 46 женщин в возрасте от 24 до 62 лет, средний возраст составил $41 \pm 1,2$ года. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, средний возраст $25 \pm 0,3$ года. В исследовании использован ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл (ренитек). Лечение больных проводилось в следующей последовательности: 2-недельный период плацебо, первый лечебный период (6 нед), в течение которого больные получали монотерапию эналаприлом - 20 мг (102 чел.) в сутки. Полный антигипертензивный эффект эналаприла - снижение диастолического АД до 9 мм. рт. ст. к концу 1-го лечебного периода (6 нед) был отмечен у 53 больных (52%). Эти больные составили I клиническую группу. Остальные 49 больных (48%) включались во 2-й лечебный период (4 нед) комбинированной терапии с добавлением 20 мг гидрохлортазида и вошли во II клиническую группу (с недостаточно эффективно монотерапией эналаприлом).

Контроль за эффективностью лечения осуществляли по динамике клинико-симптоматологических данных. Исследование центральной и периферической гемодинамики проводилось методами двухмерной ЭХО-кардиографии [4]. Свойства клеточных мембран изучались в базальных условиях в период плацебо, после терапии эналаприлом, до и по окончании комбинированной терапии по следующим параметрам: рецепторзависимый обмен кальция в тромбоцитах [1], активность кальциевой АТФ-азы в эритроцитах [5] соотношение структурных белков эритроцитарных мембран [9]. Активность ренина плазмы (АРП, нг.мл/ч), концентрацию ангиотензина II (А II, пг/мл) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом в период плацебо и после терапии эналаприлом. Полученные при обследовании и лечении результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате эффективной монотерапии эналаприлом в течение 6 недель улучшилось субъективное самочувствие больных: стали реже возникать кардиалгии (74% до лечения и 32% после него), уменьшились проявления астеноневротического синдрома (табл. 1). Головные боли периодически повторялись у 11 (21%) больных из 51 (96%), отмечавших цефалгии при поступлении. Обращает на себя внимание улучшение "качества жизни" - общего самочувствия, повышение работоспособности, общего тонуса больных. Из 102 больных, получавших эналаприл, побочные эффекты в виде аллергической реакции (крапивница) отмечены у 1 (0,98%) больного, побочные реакции, вызванные снижением АД (слабость, утомляемость, головокружение, головная боль, гипотензия) - у 8 (7,8%) больных, сухой кашель и першение в горле - у 7 (6,9%). Общее число побочных эффектов составило 16 (15,7%), 2 больным в связи с развитием побочных реакций (у 1 больного наблюдалась крапивница, у 1 - сухой кашель) препарат был отменен.

В группе больных с эффективной монотерапией эналаприлом снижение систолического АД составило 22%, диастолического - 17%. Обращает на себя внимание тот факт, что быстрота наступления эффекта и его стабильность зависят не столько от уровня исходного диастолического АД, сколько от длительности АГ: более молодые больные с меньшей длительностью гипертензии лучше поддавались лечению эналаприлом. Характерным признаком клинического эффекта препарата было отсутствие рефлекторной тахикардии.

Изменения показателей системной

гемодинамики и внутрисердечной кинетики через 6 нед приема эналаприла характеризовались достоверным снижением ОПСС ($p < 0,05$), положительным инотропным эффектом: уменьшение фракции укорочения переднезаднего размера левого желудочка сердца ($p < 0,05$), недостоверным ($p > 0,05$) увеличением ударного объема, скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда и фракции выброса, появлением тенденции к регрессии гипертрофии левого желудочка ($p > 0,05$) (табл. 2). Особенностью действия эналаприла является увеличение диастолического наполнения левого желудочка (конечно-диастолического размера, объема) ($p > 0,05$). Сходные данные представлены в работе Л.Т. Малой и соавт. (1996) [3].

При эффективной монотерапии эналаприлом концентрации ангиотензина II и АПФ в плазме крови снизились (до лечения - $37,3 \pm 5,4$ пг/мл и $86,2 \pm 4,2$ ЕД/мл, после лечения - $18,7 \pm 2,1$ пг/мл, ($p < 0,05$) и $23,3 \pm 3,6$ ЕД/мл, ($p < 0,05$), контроль - $13,4 \pm 5,2$ пг/мл и $26,5 \pm 3,3$ ЕД/мл соответственно), а АРП повысилась (до лечения - $2,16 \pm 0,71$ нг.мл/ч, после лечения - $8,61 \pm 1,19$ нг.мл/ч, $p < 0,001$, контроль - $3,18 \pm 1,61$ нг.мл/ч).

Под влиянием клинически эффективной терапии эналаприлом отмечалось существенное снижение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах (до лечения - 112 ± 2 нМ/л, после лечения - 91 ± 1 нМ/л, $p < 0,05$) и уменьшение прироста свободного кальция в ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом (до лечения - 495 ± 16 нМ/л, после лечения - 362 ± 23 нМ/л, $p < 0,05$). Тот факт, что кальциевая перегрузка клеток наблюдается в условиях стимуляции АДФ, может указывать по крайней мере на две причины этого явления. Первая может быть связана с появлением Ca^{2+} -каналов, формируемых под влиянием сдвиговых воздействий [8], вторая - со снижением эффективности работы Ca^{2+} -АТФ-азы плазматической мембраны [19].

Оценку возможной роли изменения функционирования Ca^{2+} -АТФ-азы плазматических мембран мы проводили на эритроцитах - клетках, у которых отсутствует эндоплазматический ретикулум и, соответственно, системы внутриклеточного депонирования Ca^{2+} . Эксперименты показали, что активность Ca^{2+} -АТФазы в вывернутых везикулах мембран эритроцитов при ГБ была повышена - $20,7 \pm 0,8$ нМоль Рн/мг белка/мин, контроль - $13,9 \pm 0,6$ нМоль Рн/мг белка/мин, $p < 0,05$). В наших экспериментах наблюдалось снижение эффективности кальмодулина в качестве активатора Ca^{2+} -АТФазы, что оценивалось по величине кальмодулинзависимого прироста

ее активности (в случае умеренной АГ – $10,4 \pm 0,3$ мМоль Рн/мг белка/мин, в контроле – $16,5 \pm 1,4$ мМоль Рн/мг белка/мин, $p < 0,05$). Эналаприл способствовал увеличению чувствительности Ca^{2+} -АТФ-азы эритроцитов к кальмодулину (до лечения – $10,4 \pm 0,3$ нМ Рн/мг белка/мин, после лечения – $13,8 \pm 1,6$ нМ Рн/мг белка/мин, $p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении вклада кальмодулинзависимого звена активации Ca^{2+} -АТФазы эритроцитов при гипертонической болезни.

В месте с тем показанное в наших экспериментах повышение активности Ca^{2+} -АТФазы у больных ГБ не позволяет говорить о снижении эффективности Ca^{2+} -насоса в качестве фактора, вызывающего кальциевую перегрузку клеток. Наоборот, такая активация очевидно является вторичным, компенсаторным процессом, обусловленным изменениями структурно-функционального состояния самой Ca^{2+} -АТФ-азы. В свою очередь модификация Ca^{2+} -АТФ-азы при ГБ может быть связана как с изменением состояния одной из ее функциональных единиц, так и с изменением характера экспрессии ее различных изоформ [19].

С учетом того факта, что механизм нарушения ионного гомеостаза при ГБ является комплексным и охватывает различные транспортные системы, одним из центральных звеньев этого механизма можно считать индукцию в плазматической мембране активируемых растяжением каналов (АРК) (stretch-activated channels), опосредующих вход Ca^{2+} в клетки [12]. Механизм, посредством которого напряжение на мембране способно вызвать открытие АРК, отражает связь канала с субкортикальными актиновыми риламентами (Gloganer et al., 1995) [12]. Мы обнаружили увеличение содержания актина в эритроцитах больных ГБ (при умеренной гипертонии – $14,4 \pm 0,4\%$, контроль – $12,6 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$). Увеличение процентного содержания актина в цитоскелете эритроцитов, по нашему мнению, может играть важную роль в контроле процесса индукции АРК, поскольку показано [12], что цитохилозин В, ингибирующий полимеризацию актина, и тем самым, снижает величину стрессового напряжения, необходимого для открытия АРК, до более низкого уровня. Вместе с тем изменения соотношений структурных белков цитоскелета в динамике терапии эналаприлом не наблюдалось (табл. 3).

Таким образом, при ГБ выявлены существенные структурные нарушения барьерно-транспортной функции клеточных мембран, что можно связать с изменением состояния цитоскелета. Следствием струк-

турного мембранного дефекта является перегрузка клеток Ca^{2+} и компенсаторная активация кальцийтранспортирующей системы. В то же время изучение систем регуляции мембранных функций позволяет говорить о выраженной тенденции к обращению комплекса изменений, связанных с нарушением Ca^{2+} -гомеостаза при артериальной гипертензии, в сторону нормализации в группе с эффективной монотерапией при действии эналаприла.

В группе больных ГБ с умеренной АГ при недостаточно эффективной монотерапии эналаприлом (2-я клиническая группа) отмечен более длительный гипертонический анамнез, что, учитывая отсутствие различий в среднем возрасте по сравнению с больными, у которых эффект монотерапии был полным, указывает на более раннее возникновение заболевания (табл. 1). В этой группе к концу 6 недели кардиалгии повторялись у 22 (44%) из 41 (83%) головные боли продолжали беспокоить 24 (48%) больных из 49 (100%), астено-невротический синдром сохранялся у 13 (26%) больных из 19 (39%). Наблюдалась большая частота поражения органов-мишеней: гипертоническая ангиопатия сетчатки и гипертрофия левого желудочка сердца. Необходимо отметить увеличение числа больных с прогностически менее благоприятной эксцентрической формой ГЛЖ по сравнению с концентрической (табл. 1). В то же время достоверных различий в величине массы миокарда левого желудочка в сравниваемых группах не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 2). У больных с недостаточно эффективной монотерапией эналаприлом, уровни систолического и диастолического АД были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных с эффективной монотерапией эналаприлом. У них обнаружены высокие значения ОПСС (табл. 2), свидетельствующие о более стойких изменениях структуры и функции периферических сосудов, обусловленных гипертрофией и ремодулированием их стенок.

Активность РАС в целом по группе в случае недостаточно эффективной монотерапии была несколько выше, чем у больных с эффективной монотерапией эналаприлом: АРП – $2,69 \pm 0,57$ и $2,16 \pm 0,71$ нг.мл/ч ($p > 0,05$), ангиотензин II – $49,2 \pm 4,3$ и $37,3 \pm 5,4$ пг/мл, ($p < 0,005$), АПФ – $97,5 \pm 3,9$ и $86,2 \pm 4,2$ ЕД/мл, ($p < 0,05$). Динамика показателей РАС в ходе лечения эналаприлом в этой группе имела сходную направленность с таковой у больных с достаточно эффективной монотерапией и характеризовалась повышением АРП до $7,21 \pm 0,93$ нг.мл/ч и снижением уровней ангиотензина II до $15,4 \pm 3,7$ пг/мл и АПФ до $23,2 \pm 2,8$ ЕД/мл.

В группе больных ГБ с недостаточно эффективной монотерапией эналаприлом

обнаружены более выраженные нарушения мембранных кальцийзависимых процессов по сравнению с больными с эффективной монотерапией: в ответ на стимуляцию АДФ в тромбоцитах до лечения наблюдался достоверно больший по сравнению с эффективной монотерапией ($p < 0,05$) и контролем ($p < 0,005$) прирост свободного кальция (547 ± 13 , 495 ± 16 и 279 ± 27 нмоль/л клеток соответственно). Вместе с тем, как при эффективной, так и при недостаточно эффективной монотерапии достоверных различий в содержании свободного кальция в тромбоцитах (110 ± 2 и 112 ± 4 нмоль/л клеток соответственно), активности Ca^{2+} -АТФазы в вывернутых везикулах мембран эритроцитов ($20,7 \pm 0,8$, белка/мин и $22,1 \pm 0,7$ мМоль Рн/мг белка/мин соответственно) и величины кальмодулин-зависимого ее прироста ($10,4 \pm 0,8$ и $8,9 \pm 0,8$ мМоль Рн/мг белка/мин соответственно) не обнаружено ($p > 0,05$ для всех показателей).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сложные изменения в системах регуляции клеточных функций делают закономерным вопрос, существует ли общий для всех этих систем фактор, определяющий направленность и выраженность нарушений, наблюдаемых в клетке при ГБ. Анализ фактов и данных, полученных нами, позволяют говорить, что при гипертонической болезни существенную роль играет $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$, то есть концентрация свободного кальция в клетках, контролирующая прямо или косвенно как основные клеточные функции, так и характер влияния внешних регулирующих факторов, включая также влияние ингибиторов АПФ. Можно выделить, по крайней мере, две группы Ca^{2+} -каналов, регулирующих сосудистый тонус и его изменение при развитии артериальной гипертензии: это активируемые растяжением (при сдвиговом воздействии на стенки сосуда) каналы и Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы, активируемые при действии вазоактивных агентов [18].

Полученные нами данные позволяют высказать предположение о возможной роли двух групп факторов, способных оказывать влияние на состояние клеток при ГБ. Первая из них – “функциональная”, связана с изменением состояния систем прямо или косвенно ответственных за контроль ионного транспорта, и прежде всего транспорта Ca^{2+} вторая – “структурная” – с изменением состояния цитоскелета и индукцией каналов, активируемых растяжением мембраны. Иницирующим звеном в развитии и прогрессировании ГБ можно считать структурные нарушения, а модификацию состояния функциональных систем, по-видимому, в значительной степени можно считать компенсаторной, связанной с изменением

Ca^{2+} -гомеостаза, а также с “привязкой” многих функциональных звеньев клеточной регуляции к изменению $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$. Необходимо отметить также, что Ca^{2+} опосредует клеточные эффекты эндогенных вазоконстрикторов, таких как ангиотензин II [7, 22], поэтому коррекция эффектов ангиотензина, в частности, под влиянием ингибиторов АПФ в конечном приводит к изменению вклада $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ в общие механизмы модификации клеток при ГБ.

Хотя пациенты с ГБ имеют повышенную чувствительность к прессорным гормонам, включая ангиотензин II, в настоящее время отсутствуют данные о том, что гипертензия обусловлена структурным дефектом AT_1 -рецепторов [6]. Предполагается, что механизм повышенной чувствительности к А II при гипертензии является внешним по отношению к рецептору. Таким образом, является ли гиперчувствительность рецепторов AT_1 одной из причин ГБ, или следствием ее развития, остается неясным.

Особенностями больных со сниженной чувствительностью к ингибиторам АПФ (эналаприлу), определяющей недостаточную клиническую эффективность этих препаратов при монотерапии, являются: большая длительность артериальной гипертензии и большая частота органических поражений (ангиопатия сосудов сетчатки, степень выраженности гипертрофии левого желудочка сердца), более высокий уровень общего периферического сосудистого сопротивления и напряженность в функционировании кальций-транспортирующих систем клеток на фоне активации ренин-ангиотензиновой системы.

Полученные данные имеют определенное теоретическое обоснование. Известно, что первичные эффекты ангиотензина II осуществляются через высвобождение Ca^{+2} из внутриклеточных депо, однако ангиотензин способен также индуцировать вход Ca^{+2} в клетку через каналы в плазматической мембране [26]. Ca^{+2} и диацилглицерол активируют Ca^{+2} -кальмодулинзависимые протеинкиназы и протеинкиназу С, которые фосфорилируют белки, регулирующие клеточные функции, контролируемые ангиотензином [22]. Вовлечение Ca^{+2} в эффекты А II в какой-то степени объединяет эти внутриклеточные механизмы с процессами, опосредуемыми при активации ионных каналов.

Тот факт, что у больных ГБ при недостаточно клинически эффективной монотерапии эналаприлом сохраняется достоверно больший прирост индуцируемого АДФ свободного кальция в тромбоцитах позволяет говорить о некомпенсированном нарушении барьерной функции мембран, что способно привести к появлению каналов, проницаемых для кальция в отсутствие ак-

тивирования рецепторной системы клетки ангиотензином II (действие препарата). Механизм, ответственный за этот процесс, очевидно, связан с более значительной, чем у больных ГБ с эффективной монотерапией эналаприлом реорганизацией белкового скелета клетки, точнее, его пространственной структуры при действии на клетку сдвиговых напряжений.

Таким образом, на мембрано-клеточном уровне основным эффектом эналаприла является ограничение опосредуемых Ca^{2+} нарушений структурно-функционального состояния клеток. На уровне мембран это касается процессов, ответственных за открытие и закрытие ионных каналов, на уровне цитоскелета - процессов, контролирующего полимерное состояние его компонентов.

ВЫВОДЫ

Функциональные напряжения клеточ-

ных кальций-зависимых механизмов при гипертонической болезни заключаются в активации кальциевого насоса, сочетающемся с изменением структурно-функционального состояния основного его компонента - Ca^{2+} -АТФ-азы, снижением ее чувствительности к кальмодулину.

У больных ГБ с повышенной чувствительностью к ангиотензину II сравнительно рано развиваются поражения органов-мишеней, обнаружена значительная напряженность функционирования кальций-транспортирующих систем клетки на фоне активации ренин-ангиотензиновой системы. В этой группе больных наиболее часто встречается недостаточная эффективность монотерапии препаратами, подавляющими активность ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторами АПФ), таким больным показано проведение комбинированной антигипертензивной терапии.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных с умеренной артериальной гипертонией в динамике терапии эналаприлом

Признак	Эффективная монотерапия, n=53		Неэффективная монотерапия, n=49		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	эналаприл + гидрохлор-тиазид (10-я нед.)
Возраст, лет	42,4±4,6	-	46,7±2,8	-	-
Длительность болезни, лет	7,3±2,1	-	12,1±2,4	-	-
Кардиалгии	39 (74%)	17 (32%)*	41 (83%)	22 (44%)	13 (27%)*
Церебральные симптомы	51 (96%)	11 (21%)*	49 (100%)	24 (48%)	16 (32%)*
Астено-невротический синдром	15 (29%)	7 (13%)*	19 (39%)	13 (26%)	12 (24%)*
Ангиоспазм сетчатки	20 (38%)	19 (35%)	2 (4%)	1 (3%)	1 (3%)
Ангиопатия сетчатки	28 (52%)	То же	47 (96%)	То же	То же
Гипертрофия левого желудочка (всего)	39 (74%)	То же	49 (100%)	То же	То же
ГЛЖ концентрическая	32 (60%)	То же	37 (76%)	То же	То же
ГЛЖ эксцентрическая	4 (8%)	То же	7 (15%)	То же	То же

Примечание: * - различия в сравниваемых группах (до и после лечения) достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2

Структура гемодинамического ответа на прием эналаприла у больных с умеренной артериальной гипертонией

Признак	Контроль, n=20	Эффективная монотерапия, n=53		Неэффективная монотерапия, n=49		
		До лечения	После лечения (6-я неделя)	До лечения	После лечения (6-я неделя)	Эналаприл + гидрохлортиазид (10-я неделя)
Систолическое АД, мм рт. ст.	124,6 ±4,2	168,2 ±3,3	130,8 ±2,1*	176,8 ±2,7	158,4 ±2,3	132,7 ±2,0*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,4 ±3,2	100,6 ±4,1	84,4 ±2,2*	105,3 ±2,4	99,7 ±6,2	84,0 ±1,0*
ЧСС, уд/мин	79,8 ±4,5	69,3 ±3,8	71,4 ±2,8	65,8 ±3,6	70,4 ±2,4	69,2 ±3,1
Конечно-систолический диаметр, см	3,2 ±0,3	3,3 ±0,4	3,1 ±0,3	3,27 ±0,29	3,11 ±0,33	3,23 ±0,42
Конечно-диастолический диаметр, см	4,9 ±0,4	5,1 ±0,5	5,4 ±0,2	5,35 ±0,47	5,06 ±0,55	5,25 ±0,68
Конечно-систолический объем, мл	45,2 ±6,6	44,9 ±8,2	39,1 ±9,8	44,3 ±7,4	40,5 ±9,9	43,1 ±11,1
Конечно-диастолический объем, мл	127,6 ±14,4	128,9 ±22,5	143,2 ±26,8	132,6 ±13,3	125,7 ±15,2	135,5 ±19,5
Ударный объем, мл	82,4 ±11,9	83,8 ±19,5	104,1 ±18,2	80,0 ±9,3	85,8 ±12,8	92,3 ±17,4
Минутный объем, л/мин	5,62 ±0,18	4,93 ±0,45	4,42 ±0,26	5,79 ±0,34	6,04 ±0,28	6,35 ±0,36
Фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу,	35,6 ±3,7	35,5 ±2,21	40,2 ±2,15*	37,4 ±4,98	38,2 ±5,25	37,5 ±5,26
Скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда, с ⁻¹	1,19 ±0,05	1,08 ±0,04	1,10 ±0,06	1,10 ±0,05	1,12 ±0,02	1,14 ±0,06
Фракция выброса, %	65±2	65±5	71±9	66±3	68±5	67±4
Общее периферическое сосудистое сопротивление, Па·с·л ⁻⁵	121,8 ±24,6	211,9 ±18,7	151,5 ±13,9*	226,5 ±14,6	201,7 ±10,4	182,4 ±21,4*
Масса миокарда ЛЖ, г	132,3 ±3,7	160,1 ±4,5	149,6 ±5,2	164,3 ±6,2	157,1 ±5,4	152,5 ±5,2

Примечание: * - различия в сравниваемых группах (до и после лечения) достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Относительное и процентное содержание мембранных белков и их олигомеров в эритроцитах больных с умеренной артериальной гипертензией без использования восстанавливающих агентов.

Фракции белков	Контрольная группа	Эналаприл, эффективная монотерапия	
		До лечения	После лечения
Олигомеры белков на старте	0,5±0,1	0,8±0,1	0,7±0,2
Спектрин (полосы 1 и 2)	9,0±0,8	28,0±0,7	27,5±0,5
Белок полосы 3	20,4±0,7	20,1±0,6	19,6±0,5
Белки полосы 4.1 а	7,1±0,2	7,3±0,4	6,8±0,3
Белки полосы 4.1 б	7,8±0,4	7,6±0,3	7,4±0,2
Белок полосы 4.9	1,3±0,3	1,5±0,2	1,7±0,3
Актин (полоса 5)	12,5±0,6	14,4±0,4*	14,6±0,5
Белок полосы 6	16,9±0,7	16,8±0,5	16,4±0,6
Белок полосы 7	1,7±0,2	1,8±0,2	1,6±0,1
Неидентифицированные белки	2,3±0,4	1,7±0,3	3,7±0,2

Примечание. Представлены данные типичного эксперимента в виде относительного процентного содержания белков. Некоторые минорные компоненты в таблицу не включены. Звездочка - различия в сравниваемых группах (контроль и больные с умеренной артериальной гипертензией) достоверны, $p < 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Меньшиков М.Ю., Орлов С.Н. и др. Механизм увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов при действии факторов агрегации. // Биохимия. - 1985, - N 8; С.1241-1248.
2. Борьба с артериальной гипертензией. // Технические доклады ВОЗ. - Женева. 1996, -N 862; С. 17.
3. Малая Л.Т., Лапшина Л.А., Бильченко А.В., Шапо В.Л. Изменения центральной гемодинамики при лечении гипертонической болезни ренитеком и его комбинации с гидрохлортиазидом // Врачебное дело, - 1996, - N7, - С. 57-60
4. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика, М., Медицина, 1987 - т. 1, -с. 327.
5. Федотов Э.А. Метод определения активности транспортных АТФ-аз эритроцитов и его клиническое значение. // Биологические мембраны и энергетика клетки в норме и при патологии. М. Медицина. 1984; 60-63.
6. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. //Hypertension 1994; 24; p. 63-9.
7. Catt KJ, Sandberg K, Dflla T. Angiotensin II receptor and signal transduction mechanisms. //Reizada МК, Phillips MI, Samners C, edc. Cellular and molecular biology of the renin angiotensin-system. Boca Raton, Fla.: CRC Press 1993; p.307-56.
8. Davies P. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. // Physiol Rev 1995; 3; 519-553.
9. Fairbanks G., Steks N.L., Wallach D.F. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocytes membrane. //Biochemistry. 1971; 10,-p. 2606-2617.
10. Ferrario C.M. The renin-angiotensin system: Importance in physiology and pathology. //J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15; 1-5.
11. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II - possible adverse effects on arteries, heart, brain, and kidney: experimental, clinical, and epidemiological evidence. //Robertson JIS, Nicholls MG, eds. The renin-angiotensin system. Vol 1. Biochemistry/physiology. London: Gower Medical Publishing 1993; 40.1-40.11.
12. Glogauer M, Ferrier J, McCulloch C. Magnetic fields applied to collagen-coated ferric oxide beads induce stretch-activated Ca^{2+} flux in fibroblasts. //Amer J Physiol 1995, -Vol. 25, Part 1, C1093-C1103.
13. Gradman AH, Arcuri KE,Goldberg AI, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. //Hypertension 1995; 25: 1345-50.
14. Grinstein S, Furuya W, Bianchini L. Protein kinases, phosphatases, and the control of cell volume. //News in physiological science, 1992; 7; 232-237.
15. Krontiris Th. Molecular medicine oncogenes. The New England Journal of Medicine 1995; 5: 303-306.
16. Mohabir R, Young SD, Strosberg AM. Role of angiotensin in pressure overload-induced hypertrophy in rats: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, an AT_1 receptor antagonist

- and surgical reversal. // *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23; 291-9.
17. Nahmias C, Strosberg AD The angiotensin AT₂ receptor: searching for signal-transduction pathways and physiological function. // *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16; 223-5.
 18. Nilius B, Droogmans G. A role of K⁺ channels in cell proliferation. // *News in Physiological Science*, 1994; 9; 105-109.
 19. Rega A, Garrahan P, The Ca²⁺ pump of plasma membranes, CRC Presss, USA 1985; 210.
 20. Sadoshima J, Isumo S. Molecular characterization of angiotensin II - induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT₁ receptor subtype. // *Circ Res* 1993; 73; 413-23.
 21. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R The angiotensin AT₂- receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. // *J Clin Invest* 1995; 95; 651-7.
 22. Tsuda T, Greindling KK, Ollerenshaw JD, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin-II- and endothelin-induced protein phosphorylation in cultured vascular smooth muscle cells. // *J Vasc Res* 1993; 30; 241-9.

SUMMARY

Common focus of pathological changes noticed with essential hypertension on cell's level and influences ACE inhibitors are cell's reception to angiotensin II, the components of intracellular secondary messengers - all of them are involved in calcium-dependent processes.

As a result of the carried out researches is established, that at the patients with essential hypertension the increased sensitivity to angiotensin II rather defeats of bodies - targets early develop, the significant intensity of functioning calcium-transporting systems of a crate on a background of activation of renin-angiotensin system is found out. In this group of the patients most frequently there is a insufficient efficiency of monotherapy by preparations overwhelming activity of renin-angiotensin system (ACE inhibitors), such patient shows realization combined of antihypertension therapy.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ ПРИ "МЯГКОЙ" ФОРМЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.И. Молодан, Д.К. Милославский, П.Г. Кравчун

Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии АМН Украины, Харьков

Проведено многофакторное изучение гипотензивного эффекта магнитотерапии при гипертонической болезни. Проанализировано влияние метода на клинико-гемодинамические, вегетативные, нейрогуморальные и клинические факторы патогенеза заболевания.

Изучена сравнительная эффективность магнитотерапии и плацебо. Определена средняя продолжительность гипотензивного действия метода. Разработана индивидуализованная схема сеансов лечения, предложены критерии его эффективности у больных молодого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, "мягкие" формы, магнитотерапия.

Широкий спектр побочных эффектов в ходе длительной фармакотерапии таких форм артериальной гипертензии (АГ), как "мягкая", "лабильная" [1,5], ухудшение "качества жизни" пациентов [7], а в последние годы - определенные финансовые трудности в лечении больных позволили гораздо шире использовать в качестве лечебных факторов немедикаментозные методы коррекции гипертонической болезни (ГБ). Одним из немедикаментозных методов лечения АГ является низкочастотная магнитотерапия (МТ) - простая и неинвазивная методика [2,3]. Несмотря на достаточное количество работ [4,8,9], касающихся благоприятного воздействия магнитных полей (МП) на сердечно-сосудистую систему, следует признать их узкоклиническую или экспериментальную направленность, что в свою очередь не позволяет определить патогенетические механизмы влияния магнитотерапии на организм больных, оценить эффективность у лиц с начальными стадиями ГБ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ - комплексная многофакторная оценка терапевтических возможностей магнитотерапии как монотерапии при ГБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано и пролечено 140 больных "мягкой" формой ГБ (при ДАД < 104 мм Hg). Средний возраст обследованных - 32±2 года; мужчин и женщин было 61,4 и 38,6% соответственно. Лица с пограничной артериальной гипертензией (ПАГ) составили 46 человек, ГБ I ст. - 63 человека, ГБ II ст. - 31 человек. Симптоматический характер артериальной гипер-

тонии был исключен в ходе обследования. Группу плацебо составило 20 человек, получавших ложное омагничивание.

Гемодинамика изучалась методами тетраполярной грудной реографии и эхосонографии по общепринятым методикам. Состояние микроциркуляции оценивалось методом количественной термографии. Реакция кардиореспираторной системы на физическую нагрузку изучалась в ходе парного тредмил-теста. Состояние ведущих прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем оценивалась по активности ренина плазмы (АРП), концентрации альдостерона (КАП), простагландинов (ПГ) серий Е и F, радиоиммунологическим методом, с использованием наборов фирм "Cis" и "Sorin" и "Clinical Assay", активности калликреин-кининовой системы (ККС) - по методу Т.С. Пасхиной и А.В. Кринской. Система эйкозаноидов (уровни простагландина (ПГ) и тромбоксана (ТхВ2)) изучалась при помощи венгерских наборов "Институт изотопов". Определение опиатов (b-эндорфины, лейцин-энкефалин) производили при помощи коммерческих наборов фирмы "Incstar". Гормональные показатели (кортизол, тестостерон) определялись с использованием наборов "Стерон". Показатели липидного спектра определяли ферментативным методом. Суточная экскреция адреналина (А), норадреналина (НА) с мочой, а также содержание данных моноаминов в плазме и эритроцитах крови пациентов изучались по методу Л.К. Баховой и П.И. Калимана [2].

Комплексное обследование включало изучение вегетативного статуса паци-

ентов (и
(ММР))
цефалог
графия
мых.

Дл:
"Полюс-
1,5 мТл,
1000 Г
класс т
класс з
Индукто
затылоч
положен
мин), м
количес
бирали
ально с
и после
систоли
риальн
сердечи
ность М
измене
ния (С/
нии да
хороши
10% и

Р
Э
лом дс
и хорс
53,6%,
эффе
больн
пии пр
к

группе
сниже
- на
умень
ских)
диаль
на 37
шени
спосо
лиц с
пии
расце
веннс
эффе
4-6-г
проц
4-х
венн
лось
торо
тики.
эфф
мали
проц
мм р
лоб,

ентов (индекс Кердо), психологических (ММРІ) и нейрофизиологических (реоэнцефалография (РЭГ), электроэнцефалография (ЭЭГ)), характеристик обследуемых.

Для МТ использовали аппарат "Полюс-101", диапазон шкалы 0,25-1,5 мТл, индуктивность соленоидов 700-1000 Гц, мощность 50 ВА, частота 50 Гц, класс точности - В по ГОСТ 23256-78, II класс защиты, тип В7, ГОСТ 12.2.025-76. Индукторы-соленоиды накладывались на затылочно-воротниковую зону пациента в положении лежа. Время процедур (до 20 мин), магнитная индукция (до 1,5 мТл), количество процедур (12-15 на курс) подбирались у каждого пациента индивидуально с учетом суточного профиля АД. До и после процедуры проводился контроль систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Эффективность МТ оценивалась по процентильному изменению среднединамического давления (СДД): отличный эффект - при снижении данного параметра на 20% и более, хороший - 10-19%, удовлетворительный - 10% и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность МТ по группе в целом достигала 71,9%; при этом отличный и хороший эффект был зафиксирован у 53,6%, удовлетворительный - у 18,3%, эффект от лечения отсутствовал у 28,1% больных. Эффективность плацебо-терапии приближалась к 35,7%.

Клинический эффект от МТ по всей группе сводился к нормализации или снижению САД в среднем на 15-18%, ДАД - на 11-15%, урежению ЧСС - на 2-3%, уменьшению цефалгий у 68,9%, астенических жалоб у 76,1% обследованных, кардиальных и вертеброгенных проявлений на 37,3% и 45,8% соответственно, повышению физической и умственной работоспособности у 41,9% пациентов. 27,5% лиц с положительным эффектом от терапии отмечали снотворный эффект, что расценивалось как максимальная действенность метода. Стойкий гипотензивный эффект при ПАГ и ГБ I стадии отмечался с 4-6-го сеанса МТ, достигал пика к 12-15-й процедуре, после чего удерживался до 3-4-х месяцев. В группе плацебо существенных объективных сдвигов не отмечалось ($p > 0,05$), фиксировалось лишь некоторое улучшение субъективной симптоматики. У больных с неудовлетворительным эффектом клинического улучшения и нормализации АД не наблюдалось и к 15-й процедуре, ДАД было выше 100 мм рт. ст., сохранялся полиморфизм жалоб, их яркая вегетативная окраска.

Стабилизация показателей гемоди-

намики у лиц с положительным эффектом от терапии ($n=76$) сводилась к оптимизации гемодинамической ситуации и была более выражена у больных с гипер- и гипокINETическими типами гемодинамики (табл.1). Этот феномен следует связывать с разнонаправленным влиянием метода на гемодинамический профиль больных и их вегетативный статус. По группам больных ПАГ и ГБ I ст. при незначительном снижении ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ) отмечено статистически достоверное уменьшение мощности миокарда левого желудочка (N) с $6,3 \pm 0,4$ до $5,2 \pm 0,3$ Вт и расхода энергии по перемещению 1 литра крови (Рэ) с $14,9 \pm 0,8$ до $12,8 \pm 1,1$ Вт/л, что отражает оптимизацию работы сердца в процессе МТ. У больных ГБ II ст. наблюдалось достоверное уменьшение УО с $103,8 \pm 6,7$ до $87,6 \pm 6,3$ мл, УИ с $50,9 \pm 2,9$ до $45,6 \pm 3,8$ мл/мс и объемной скорости выброса (ОСВ) с 449 ± 31 до 344 ± 26 мл/с ($P < 0,05$), что приводило к эномизации работы миокарда в покое.

Гемодинамический профиль у больных с неудовлетворительным эффектом и в группе плацебо практически не изменился независимо от стадии ГБ и имел тесный параллелизм с крайними вариантами гипер- и гипокINETической циркуляции.

По данным эхокардиографии в группе с положительным эффектом от МТ ($n=65$) отмечалось уменьшение размеров левого желудочка за счет конечного систолического и диастолического диаметров (КСД, КДД) с $5,21 \pm 0,11$ до $5,09 \pm 0,10$ см и с $3,18 \pm 0,09$ до $3,11 \pm 0,10$ см соответственно ($p > 0,05$). Фракция выброса и укорочения возрастала незначительно с $67,9 \pm 1,2$ до $68,4 \pm 0,9\%$ и с $36,3 \pm 0,9$ до $37,2 \pm 1,3\%$ при тенденции к уменьшению скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. При анализе морфофункциональных показателей в зависимости от стадии заболевания следует констатировать улучшение релаксационных свойств миокарда при ПАГ и ГБ I ст., у лиц с ГБ II ст. можно говорить о некотором повышении контрактильной функции сердца после курса МТ. В группу с неудовлетворительным эффектом вошли больные с ГБ II ст. и начальными признаками дилатации левого желудочка ($КДР > 5,5$ см).

По данным количественной термографии отмечено статистически достоверное повышение температуры конечностей у 65% лиц, исчезновение феномена "термоампутации" у 23,5% больных, прошедших курс МТ ($p > 0,05$).

Парный тредмил-тест после МТ отразил позитивные гемодинамические сдвиги как в покое, так и при нагрузке, что проявилось в увеличение времени ра-

боты по группе в целом на 120 ± 1 сек, повысилась толерантность к физической нагрузке, наблюдалась интенсификация восстановительных процессов на 3-й и 10-й минутах отдыха по сравнению с данными до лечения. В группах с неэффективным лечением у получавших плацебо лиц с ГБ на фоне наследственной отягощенности, таких изменений мы не отметили.

Метод оказывал позитивное действие на параметры вегетативного гомеостаза независимо от стадии ГБ при незначительной как симпатико- так и парасимпатикотонии, изменяя соотношение к эйтоническому уровню (табл. 2). В группе плацебо отмечено лишь уменьшение симпатических влияний у больных ПАГ и ГБ I ст. и гиперкинетической циркуляцией. Вышеуказанные показатели тесно коррелировали с гемодинамическим типом обследуемых.

У больных ПАГ и ГБ I ст. с гипер- и эукинетической циркуляцией значительно снизилась активность симпатoadренальной системы (САС) за счет обоих нейромедиаторов. При ГБ II ст. несколько уменьшилась суточная экскреция моноаминов, преимущественно норадреналина (НА). Эти изменения сопровождались параллельным уменьшением рецепции адреналина (А) в клетке и возрастанием концентрации НА в плазме (табл.3). Эффект практически отсутствовал среди больных с отягощенным наследственным фоном и в группе плацебо.

Исследование выявило специфическую чувствительность основных прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем к действию МП. Достоверные изменения АРП и КАП наблюдались во всех группах больных - с $2,57 \pm 0,49$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/час и с $0,44 \pm 0,08$ до $0,39 \pm 0,07$ пмоль/л ($p < 0,05$).

В группе плацебо, АРП уменьшилась на 4,9%, КАП - на 2,1%, в то время как по группе активного лечения данные цифры составили 25,8% и 22,1% в среднем. МТ не оказала существенного влияния на показатели калликреин-кининовой системы (КСС) независимо от стадии заболевания и типа гемодинамики ($p > 0,05$). Повидимому, данный факт связан с ее меньшей чувствительностью к данному немедикаментозному воздействию.

Под влиянием МТ отмечена и позитивная трансформация в системе простаноидов: в статистически достоверный прирост метаболита ПГ-6-кето-ПГF1a с $0,57 \pm 0,09$ до $0,74 \pm 0,11$ нмоль/л, на фоне тенденции к снижению содержания в плазме крови ТхВ2 с $0,83 \pm 0,14$ до $0,68 \pm 0,11$ нмоль/л, а соответственно и величины соотношения между данными

эйкозаноидами. Влияние МТ на простагландин (ПГ) было не столько выраженным: отмечена лишь тенденция к снижению уровня ПГF2a с $1,94 \pm 0,15$ до $1,28 \pm 0,16$ нмоль/л и повышению депрессорного потенциала ПГЕ1 с $1,85 \pm 0,25$ до $2,26 \pm 0,29$ ($p > 0,05$).

Кроме того, магнитотерапия оказала модулирующее влияние на систему опиатов: уровень б-эндорфина повысился на 11,2%, а лейцин-энкефалина - снизился на 5,1%. Уровень гормонов обладающих гипертензивным действием понизился, что было более выраженным при ГБ I ст.: кортизол с 846 ± 68 до 720 ± 63 нмоль/л, тестостерон с $11,6 \pm 1,1$ до $6,7 \pm 0,8$ нмоль/л.

Для данного немедикаментозного метода была характерна и антиатерогенная направленность: снижение цифр общего холестерина, исходно-повышенного во всех группах больных с $6,13 \pm 0,16$ до $5,47 \pm 0,18$ ммоль/л.

Повторное психологическое тестирование зафиксировало значительное снижение явлений невротизации, уровня тревожности под влиянием МП ($p < 0,05$) у 18,7% лиц с ПАГ и у 12,1% с ГБ I ст.

По данным парных РЭГ проб отмечалось снижение асимметрии сосудистого тонуса головного мозга, улучшение венозного оттока у 35,6% обследованных ($p < 0,05$). По данным ЭЭГ отмечена стабилизация ритма, активация дизэнцефально-стволовых структур головного мозга у больных ПАГ и ГБ I ст. Этот феномен, по-видимому, связан с положительным влиянием магнитотерапии на микрососуды и метаболизм клеток головного мозга.

В целях профилактики всем нашим больным проводились повторные сеансы магнитотерапии в динамике, которые позволили определить время угасания гипотензивного эффекта метода к 3-4-м месяцам после лечения и разработать доступные критерии его эффективности. К ним прежде всего следует отнести: минутный объем крови, общее периферическое сосудистое сопротивление, вегетативный индекс, уровень ренина; дополнительной информативностью обладают степень экскреции адреналина и норадреналина с мочой, показатели липидного обмена, реоэнцефалографическая кривая.

Выводы

1. Магнитотерапию можно использовать как изолированный метод немедикаментозной коррекции гипертонической болезни.

Наиболее эффективно ее применение у лиц с церебральными и астеноневротическими жалобами, при ангиоспасти-

ческих и ангиодистонических типах реоэнцефалографической кривой, определенное значение имеют психологические характеристики пациентов.

2. Гипотензивный эффект метода связан с уменьшением гемодинамической нагрузки на миокард как в покое, так и при физическом напряжении, трансформацией гипо- и гиперкинетического типов гемодинамики в процессе лечения.

3. Нейрогуморальный эффект магнитотерапии обусловлен снижением пресорных влияний ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой

систем, ростом депрессорного потенциала системы эйкозаноидов. Кроме того, магнитотерапия обладает мягким гипосимпатикотоническим, гиполипидемическим действием.

4. Основным недостатком данного вида немедикаментозного лечения является кратковременность и цикличность его действия. Учитывая колебания артериального давления и субъективной симптоматики в процессе и динамике лечения, на курс мы рекомендуем 15-18 процедур магнитотерапии не реже 3-4 раз в год.

Таблица 1

Изменения основных гемодинамических показателей после немедикаментозного лечения в зависимости от типа гемоциркуляции

Показатели	Единицы измерения	Магнитотерапия (n=120)		Плацебо (n=20)	
		до	после	до	после
Гиперкинетический тип					
МОК	л/мин	10.90±0.65*	9.70±0.51**	9.80±0.59	9.20±0.65
ОПСС	Н.с.дм ⁻⁵	868±72*	953±.56	846±51*	901±67
Эукинетический тип					
МОК	л/мин	7.19±0.58	6.99±0.63	7.25±0.67	7.02±0.61
ОПСС	Н.с.дм ⁻⁵	1240±46*	1154±48**	1225±52*	1202±59
Гипокинетический тип					
МОК	л/мин	4.21±0.49*	4.78±0.52*	4.35±0.65	4.41±0.62
ОПСС	Н.с.дм ⁻⁵	2315±71*	1799±68**	2115±86*	1998±79

Примечание: * - достоверность различий исходных показателей (p<0.05),
** - достоверность различий (p<0.05) до и после лечения.

Таблица 2

Направление вегетативных сдвигов у больных ГБ после курса магнитотерапии (%)

Показатели	Магнитотерапия (n=120)		Плацебо (n=20)	
	до	после	до	после
Симпатикотония	37.5	25.0	30.8	26.9
Эйтония	25.0	44.1	23.1	30.8
Парасимпатикотония	37.5	30.9	46.1	42.3

Таблица 3

Клеточные показатели у больных "мягкими" формами гипертонической болезни после курса магнитотерапии (M+m)

Показатели	Единицы измерения	Магнитотерапия (n=120)		Плацебо (n=20)		
		до	после	до	после	
Адреналин	эр	нмоль/л	6.9±0.5*	4.6±0.4**	6.1±0.5*	5.6±0.4
	пл	нмоль/л	4.7±0.3*	3.9±0.5**	4.6±0.4*	4.2±0.3
Норадреналин	эр	нмоль/л	5.1±0.5*	6.1±0.4**	4.9±0.6*	5.1±0.7
	пл	нмоль/л	6.8±0.6*	7.9±0.5**	6.2±0.5*	6.5±0.8

Примечание: * - вероятность разницы исходных показателей (p<0.05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахова Л.К., Калиман П.А. А. с. 16032299. Способ определения показателей симпатoadреналовой системы. //Бюль. изобр. 1990.
2. Бондаренко Б.Б., Соколова Л.А., Евдокимова Т.А. О целесообразности использования термина "мягкая" гипертензия в клинической практике. // Кардиология.-1992.-N11-12.-с.105-107.
3. Демецкий А.М., Цецохо А.В. Учебное пособие по применению магнитной энергии в практическом здравоохранении.-Минск,1990.- 18 с.
4. Жуков Б.Н., Лазарович В.Г. Магнитотерапия в ангиологии. - К.: Здоровье, 1989.-120 с.
5. Орлов Л.Л., Алексеева Н.П., Галуза Г.И. и др. Показания к назначению нового магнитотерапевтического метода при артериальных гипертензиях. // Советская медицина.-1991.-N8.-С.18-21.
6. Павлов А.А., Рыкун Б.А. Побочные явления при длительном медикаментозном лечении больных с неосложненной артериальной гипертензией в поликлинике. // Клиническая медицина.-1991.-N8. - С.55-59.
7. Соловьева Г.Р. Магнитотерапевтическая аппаратура.-М.:Медицина,1991.-176 с.
8. Barnett D.B. Assessment of quality of life. // Amer. J. Cardiol.-1991.-Vol.67, N12. - P.41-44.
9. Santwani M.T. Magnetotherapy for common diseases.-Delhi: Hind pocket books, 1982.-148 p.
10. Wiseman, Nigel, and Andrew Ellis Fundamentals of Chinese Medicine. Brookline, Mass: Paradigm Publications, 1985.-143p.

SUMMARY:

In this investigation a combined study was conducted of the clinical and pathogenic peculiarities of mild hypertension and influence of magnetic field therapy (MFT) on the hemodynamics, vegetative tone, neurohumoral and cellular factors regulating the blood pressure in young patients.

Clinical and pathogenetic features of effects four different drug methods were studied in 283 patients with hypertension.

В Л

В

Проведено исследование влияния магнитотерапии на гемодинамику, вегетативный тонус, нейрогуморальные и клеточные факторы, регулирующие артериальное давление у лиц с мягкой гипертензией. Проведено исследование влияния магнитотерапии на гемодинамику, вегетативный тонус, нейрогуморальные и клеточные факторы, регулирующие артериальное давление у лиц с мягкой гипертензией. Проведено исследование влияния магнитотерапии на гемодинамику, вегетативный тонус, нейрогуморальные и клеточные факторы, регулирующие артериальное давление у лиц с мягкой гипертензией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магнитотерапия, гипертензия, гемодинамика, вегетативный тонус, нейрогуморальные факторы, клеточные факторы.

Опыт проведения магнитотерапии у лиц с мягкой гипертензией показал, что магнитотерапия оказывает влияние на гемодинамику, вегетативный тонус, нейрогуморальные и клеточные факторы, регулирующие артериальное давление. Проведено исследование влияния магнитотерапии на гемодинамику, вегетативный тонус, нейрогуморальные и клеточные факторы, регулирующие артериальное давление у лиц с мягкой гипертензией.

М

К

прошли магнитотерапию - 1 аппаратно-медикаментозный метод

ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ "МЯГКИХ" ФОРМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.И. Молодан, Д.К. Милославский, Л.В. Масляева, О.С. Ковалевская,
Л.М. Самохина, А.А. Водяницкий

Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии АМН Украины, Харьков

Проведено изучение эффективности воздействия немедикаментозных методов у 283 больных с гипертонической болезнью (ГБ). Гипотензивный эффект ЛП, АП, МТ, МРТ сопровождался достоверным снижением систолического и диастолического артериального давления на 15-18 и 8-10 % соответственно и приводил к уменьшению клинической симптоматики у 75-80 % пациентов. При этом АП была эффективна при всех вариантах гемодинамики, ЛП - при эу- и гипокинетическом типах, МРТ - при гиперкинетическом типе, МТ - при незначительных проявлениях гипо- и гиперкинетической циркуляции ($p < 0,05$). Клиническая эффективность немедикаментозного лечения составила при МТ - 71,4%, МРТ- 73,0%, ЛП - 74,5%, АП - 79,0%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, "мягкие" формы, корпоральная лазеропунктура, акупунктура, магнитотерапия, микроволновая резонансная терапия.

Опыт проспективных исследований по вторичной (медикаментозной) профилактике артериальной гипертонии показал, что долговременное употребление антигипертензивных препаратов нефизиологично и является источником серьезных осложнений и побочных реакций, порождает зависимость от лекарства, снижает уровень "качества жизни" пациентов, экономически невыгодно. В этих условиях применение немедикаментозных методов является альтернативой фармакологическому лечению, наиболее перспективной у лиц с "мягкими" формами гипертонической болезни (ГБ). В связи с этим актуальным становится выявление особенностей действия различных немедикаментозных методов, что дает возможность разработать алгоритм их дифференцированного применения у пациентов с начальными стадиями ГБ.

ЦЕЛЮЮ проведенного исследования было изучение сравнительной эффективности корпоральной акупунктуры (АП), лазеропунктуры (ЛП), микроволновой резонансной терапии (МРТ) и магнитотерапии (МТ) по их влиянию на гемодинамические, нейрогуморальные, морфофункциональные и клеточные показатели у лиц с "мягкими" формами заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Курс классической корпоральной АП прошли 57 больных, ЛП - 106 больных и МТ - 120 больных. Для МТ использовался аппарат "Полюс-101", индукторы соленоиды накладывались на затылочно-

воротниковую зону. ЛП проводилась гелий-неоновым лазером АЛП-1, последовательно облучалась от 2-6 акупунктурных точек, АП - по второму варианту тормозного метода. Курс лечения составил 15-18 процедур. Для МРТ использовали генератор Г4 - 142, в частном диапазоне 5570-6400 ГГц (путем подбора индивидуального сенсорного отклика). Воздействовали на область верхних шейных нервов, точки E₃₆ (меридиан желудка), GI₁₁ (толстая кишка), по 20 минут, на курс - 7-10 сеансов.

Центральная и периферическая гемодинамика изучалась методом тетраполярной грудной реографии, оценка морфофункциональных параметров левого желудочка проводилась при помощи эхокардиографии. Состояние симпатoadrenalовой системы оценивалось по уровню суточной экскреции с мочой адреналина (А) и норадреналина (НА), параметры адренорецепции - по содержанию данных моноаминов в мембранах эритроцитов (Эр) и плазме флюориметрическим методом. Определение активности ренина и концентрации альдостерона в плазме (АРП, КАП), количественную оценку содержания в плазме крови простагландинов (ПГ) осуществляли радиоиммунологическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность немедикаментозного лечения при "мягких" формах ГБ была достаточно высокой и составила при МТ - 71,4%, МРТ- 73,0%, ЛП - 74,5%, АП - 79,0%.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Под воздействием МТ при гиперки-

нетическом типе кровообращения отмечалось достоверное снижение минутного объема крови (МОК) с $9,15 \pm 0,55$ до $8,37 \pm 0,68$ л/мин, ($p < 0,05$), - при несущественном ($p > 0,05$) увеличении общего периферического сопротивления (ОПС). При гипокинетическом варианте кровообращения, наоборот, достоверно снижалось ОПС с 2315 ± 71 до 1799 ± 68 Н.с.дм-5 ($p < 0,05$). Следовательно, МТ более предпочтительна при умеренно выраженных проявлениях гипер- и гипокинетической циркуляции.

При всех гемодинамических типах для ЛП был характерен один и тот же механизм нормализации артериального давления, который заключался в избирательном снижении ОПС (эффект вазодилатации). В группе больных с гиперкинетическим типом кровообращения ОПС уменьшилось с 913 ± 32 до 701 ± 20 Н.с.дм-5, ($p < 0,05$), в группе больных с эукинетическим типом - с 2011 ± 38 до 1080 ± 34 Н.с.дм-5, ($p < 0,05$), и в группе больных с гипокинетическим вариантом гемодинамики - с 2011 ± 209 до 1721 ± 146 Н.с.дм-5, ($p < 0,05$). Таким образом, ЛП прежде всего следует назначать больным с гипо- и эукинетическими типами гемодинамики, а также при варианте гиперкинетической циркуляции с относительным повышением ОПС.

Гемодинамический эффект АП зависел от типа гемодинамики: при гиперкинетическом варианте кровообращения отмечалось достоверное уменьшение МОК - с $12,61 \pm 0,75$ до $10,68 \pm 0,62$ л/мин, ($p < 0,05$), при эу- и гипокинетическому типам - ОПС: соответственно с 1399 ± 28 до 1073 ± 38 Н.с.дм-5, ($p < 0,05$) и с 2081 ± 217 до 1657 ± 144 Н.с.дм-5, ($p < 0,05$). Направленность гемодинамических сдвигов после АП была схожа с таковыми после МТ, однако этот метод обладал более выраженным влиянием на гемодинамический профиль больных ГБ.

МРТ так же, как и МТ была более эффективна при гиперкинетическом типе гемодинамики.

По данным эхокардиографии в ходе проведения АП отмечено незначительное, но достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу с $1,00 \pm 0,05$ до $0,92 \pm 0,04$ см, ($p < 0,05$). В динамике ЛП наметилась тенденция к увеличению фракции выброса - с $0,65 \pm 0,01$ до $0,66 \pm 0,01$, ($p > 0,05$) и фракции укорочения - от $36,1 \pm 0,7$ до $37,0 \pm 1,10$, ($p < 0,05$). Под воздействием же МТ отмечалось уменьшение конечного систолического и диастолического диаметров - с $5,21 \pm 0,11$ до $5,09 \pm 0,10$ см, ($p > 0,05$) и с $3,18 \pm 0,09$ до $3,11 \pm 0,10$ см, ($p > 0,05$)

соответственно. Таким образом, после курса АП и МТ, несколько улучшились релаксационные свойства ЛЖ, уменьшилась нагрузка на миокард в целом; ЛП способствовала умеренному приросту контрактильных свойств мышцы сердца. В то же время МРТ существенного влияния на морфофункциональные показатели мышцы сердца не оказала.

КЛЕТЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Все методы обладали выраженным симпатолитическим действием. Максимальный эффект МТ наблюдался у больных ПАГ с гипер- и эукинетическим типами гемодинамики, за счет снижения преимущественно экскреции А на 21,3 и 16,7% соответственно ($p < 0,05$). Норадреналинурия снизилась на 4,5 и 3,2%, а соотношение А/НА - на 30,8 и 26,4% соответственно. Уменьшение экскреции с мочой А в процессе ЛП составило 25,6%, ($p < 0,05$), НА - 6,1%, при этом коэффициент А/НА снизился на 19,6%. Под воздействием АП уменьшение соотношения А/НА составило 22,2%, соответственно суточная экскреция с мочой А уменьшилась на 27,3%, НА - на 5,9% ($p < 0,05$). На клеточном уровне МТ вызывала мягкое снижение А, повышение защитной роли НА в клетке, снижая возможность клеточного повреждения на уровне мембраны Эр. Уровень процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при этом оставался практически неизменным ($p > 0,05$). АП снижала захват А Эр, повышала его концентрацию в плазме, при этом содержание НА повышалось как в плазме так и в Эр. Таким образом, АП приводила к относительному ослаблению влияния А за счет чрезмерной стимуляции его антагониста. Такую направленность сдвигов процессов адренорегуляции в процессе АП может приводить к феномену "норадреналинового взрыва", что следует учитывать при проведении повторных курсов немедикаментозного лечения. Уровень процессов ПОЛ оставался высоким. ЛП заметно снижала клеточный захват как А, так НА, значительно уменьшала содержание А в плазме крови, статистически значимо уменьшало интенсивность процессов ПОЛ в плазме и Эр. МРТ уменьшала преимущественно концентрацию А, как в клетке так и в плазме, существенно не влияя на НА и ПОЛ.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

Курс МТ оказывал нормализующее действие на активность ренин-ангиотензиновой системы, которое выразилось в статистически значимом снижении АРП с $2,57 \pm 0,45$ до $1,92 \pm 0,63$ нг/мл/г, ($p < 0,05$) при некотором ($p > 0,05$) уменьшении КАП. Достоверное снижение АРП было отмечено и под конец курса АП - с $3,11 \pm 0,62$ до

$2,10 \pm 0,45$ нг/мл/г, ($p < 0,05$)

2,10±0,45 нг/мл/г, (p<0,05). Под воздействием ЛП наблюдалась значимая трансформация простаглицлин-тромбоксановой системы, которая проявлялась в статистически достоверном увеличении уровня 6-кето-ПГФ1а с 0,64±0,05 до 0,88±0,04 нмоль/л, (p<0,05) и значительном уменьшении величины отношения тромбоксан В2/6-кето-ПГФ1а - с 1,55±0,08 до 1,02±0,03, (p<0,05).

Курс МРТ способствовал уменьшению прессорных влияний ПГФ2 способствовал активации депрессорного потенциала калликреин-кининовой системы.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют об избирательности действия немедикаментозных методов, что позволит проводить рациональное лечение с учетом индивидуальных гемодинамических, клеточных и нейрогуморальных особенностей больных гипертонической болезнью.

1. Эффективность немедикаментозных методов у пациентов с мягкими фор-

мами ГБ составляет 70-79%, а достигнутый результат лечения сохраняется до 3-х месяцев при проведении лазеропунктуры и МРТ и до полугода при использовании акупунктуры.

2. При всех типах гемодинамических нарушений у пациентов с ГБ эффективна акупунктура, при эу- и гипокинетическом типах - лазеропунктура и магнитотерапия.

3. Нейрогуморальные эффекты методов заключаются в снижении уровня ренина при акупунктуре и магнитотерапии и прессорных фракций ПГ при лазеропунктуре и МРТ.

4. Симпатолитическое действие наиболее выражено при лазеропунктуре и акупунктуре, причем акупунктура вызывает снижение АД в большей степени.

5. Выявлено, что лазеропунктура и акупунктура достоверно снижают интенсивность процессов ПОЛ и обладают цитопротективным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахова Л.К., Калиман П.А. А.с. N16032299. Способ определения показателей симпатoadrenalовой системы. //Бюл. Изобр.- 1990.
2. Бондаренко Б.Б., Соколова Л.А., Евдокимова Т.А. О целесообразности использования термина "мягкая" гипертензия в клинической практике // Кардиология.-1992.-N11-12.-С.105-107.
3. Демецкий А.М., Цецохо А.В. Учебное пособие по применению магнитной энергии в практическом здравоохранении.-Минск,1990. -18 с.
4. Жуков Б.Н., Лазарович В.Г. Магнитотерапия в ангиологии.-К.: Здоровье, 1989. -120 с.
5. Илларионов В.Е. Техники и методики процедур лазерной терапии. М. Лазер Маркет,1994.-183 с.
6. Исмаилов Э.Ш. Биофизическое действие СВЧ - излучений. М. Энергоатомиздат, 1987.- 144 с.
7. Орлов Л.Л., Алексеева Н.П., Галуза Г.И. и др. Показания к назначению нового магнитотерапевтического метода при артериальных гипертензиях // Советская медицина.-1991.-N8.-С.18-21.
8. Павлов А.А., Рыкун Б.А. Побочные явления при длительном медикаментозном лечении больных с неосложненной артериальной гипертензией в поликлинике // Клиническая медицина.-1991.-N8. - С.55-59.
9. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура (энциклопедия). Киев-Москва: АСТ - Пресс,1994. -34л.
10. Barnett D.B. Assessment of quality of life // Amer.J. Cardiol.-1991.-Vol.67, N12.-P.41-44.
11. Santwani M.T. Magnetotherapy for common diseases.-Delhi: Hind pocket books, 1982. -148 p.
12. Schmauser H. Magnetfeldtherapie // Erfahrungskheilkund.-1988. -Bd.37, N12. -S.74-744.

SUMMARY

Clinical and pathogenetic features of effects four different andrug methods were studied in 283 patients with hypertension.

«ПУМΠΑ» В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

П.Г. КРАВЧУН, О.И. ШУШЛЯПИН, Э.С. РОХАНСКАЯ, А.Н. ШЕЛЕСТ, О.А. ЕФРЕМОВА,
В.Д. БАБАДЖАН, В.Д. НЕМЦОВА

Харьковский государственный медицинский университет

Отмечена хорошая переносимость препарата «ПУМПА» при курсовой терапии (в среднем 20 дней), уменьшение количества приступов стенокардии напряжения и покоя, благоприятное влияние на психосоматическое состояние больных, положительная динамика ЭКГ-показателей покоя с нормализацией сердечного ритма, повышение толерантности к физической нагрузке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплексный гомеопатический препарат, гипертоническая болезнь, стенокардия, хроническая недостаточность кровообращения.

В последние годы в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ) нашли применение препараты фитотерапевтического и гомеопатического ряда, всё больше привлекающие к себе внимание врачей и больных [1-3]. Эти препараты, практически не вызывающие побочных эффектов и аллергических реакций, способны как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии, регулировать многие процессы в организме: улучшать метаболизм, регулировать выведение продуктов катаболизма, стимулировать иммунную, эндокринную и нервную системы, улучшать качество жизни у больных и повышать их работоспособность [4-6].

ЦЕЛЮ данной работы явилось изучение клинической эффективности и индивидуальной переносимости нового препарата «ПУМПА» при лечении больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

«ПУМПА» - это комплексный гомеопатический препарат в виде раствора фармацевтической фирмы BITTNER, Австрия, в 100 мл которого содержится: Crataegus D1 20 мл, Arnica D6 10 мл, Kalium carbonicum D6 10 мл, Digitalis D12 10мл, Convallaria D12 10 мл, этиловый спирт 43% по весу.

Программа наблюдения за клиническим применением препарата «ПУМПА» проведена на 40 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст - 46,5 лет). Среди обследованных 20 больных страдали ИБС, стабильной стенокардией (I-й функциональный класс был у 2 больных, II-й - у 12 и III-й у 6 больных). У 5 больных была диагностирована ГБ IIст, у 11 - нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу, у 2 - мерцательная

аритмия, у 1-го больного ревматизм, сочетанный порок сердца.

«ПУМПА» назначали в дозе 20 капель в 1 столовой ложке воды 3 раза в сутки за 30 мин. до еды на протяжении 20-23 дней в условиях стационара. Все больные получали оригинальный препарат «ПУМПА» на фоне основной терапии, включающей в себя препараты нитратов короткого и пролонгированного действия, антагонисты ионов кальция различных групп, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ в индивидуально подобранных дозах.

Для выполнения поставленной цели наряду с общеклиническими обследованиями (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, количество и интенсивность приступов стенокардии, прием нитроглицерина, регистрация самочувствия, настроения, работоспособности), проводилось холтеровское мониторирование артериального давления с помощью аппарата АО «СОЛЬВЕЙГ» (Украина), изучалась толерантность больных к физической нагрузке на велоэргометре, оценивались изменения на ЭКГ под влиянием физической нагрузки (степень снижения сегмента S-T). Проведено также изучение показателей кардиогемодинамики методом эхокардиографии с определением конечно-диастолического объема, сердечного индекса, фракция выброса. Скорости циркулярного укорочения волокон миокарда, степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка, общего периферического сопротивления, показателя максимального внутримиекардиального напряжения в фазу изометрического сокращения.

В процессе наблюдения за больными оценивались данные лабораторных исследований, включающих общий анализ крови и ряд биохимических показателей крови (электролиты, глюкоза, щелочная

фосфатаз
рин, триг
общий бе
казатели

По г

ческим
«ПУМПА»
лечения
ного сост
новения
лись за
возникно
нагрузке
циональн
лась инт
2,66 бал
0,65 бал
также об
вышение
творенно

В р

ных бол
АД на 18
частоты
На ЭКГ
смещени
жительна
шаяся в
тельного
ложител
концу ку
о снижен
работы

Из

видно, ч
рапии с
показате
миокард
таковых
Обраща
фракции
к исход
перифе
что сви
тительн
ной фун

Из

казател
увеличе
максим
продол
которая
систоли
нилось,
са лече
нию к
дов де
Заметн
стенока
Также
ность €
(на 50,
вуют о
к физи
динам

фосфатаза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, СРБ, холестерин, триглицериды, бета-липопротеиды, общий белок, альбумины, глобулины, показатели коагулограммы).

По программе наблюдения за клиническим применением препарата «ПУМПАН» под влиянием комплексного лечения отмечено улучшение субъективного состояния больных. Частота возникновения приступов стенокардии снизилась за неделю на 76,3%, из них частота возникновения приступов при физической нагрузке снизилась на 69,7%, при эмоциональной нагрузке - на 77,8%. Снизилась интенсивность болевого синдрома с 2,66 балла (в начале курса лечения) до 0,65 балла после лечения. Наблюдалась также общая активизация пациентов, повышение их работоспособности, удовлетворенность лечением.

В результате лечения у обследованных больных снизилось систолическое АД на 18,7%, диастолическое - на 12,2% и частоты сердечных сокращений - на 8,6%. На ЭКГ заметно достоверное различие смещения сегмента S-T на 85,2% и положительная динамика зубца T, проявившаяся в постепенном смещении отрицательного и двухфазного зубца в слабopоложительный и положительный зубец T к концу курса лечения, что свидетельствует о снижении ишемии и улучшении качества работы миокарда.

Из приведенных данных в таблице 1 видно, что в результате комплексной терапии с включением препарата «ПУМПАН» показатели гемодинамики и сократимости миокарда практически не отличались от таковых до курса терапии препаратом. Обращает на себя внимание увеличение фракции выброса на 13,8% по отношению к исходной величине, уменьшение общего периферического сопротивления на 7,7%, что свидетельствует об улучшении сократительной функции миокарда и его насосной функции в процессе лечения.

Изменения велоэргометрических показателей (табл. 2) свидетельствует об увеличении мощности нагрузки на 17,2%, максимальной ЧСС на 5,9%, приросте продолжительности нагрузки (дельта T), которая составила 2,86 мин. Пороговое систолическое АД практически не изменилось, а диастолическое АД в конце курса лечения снизилось на 7,2% по отношению к исходному. Снизилось число эпизодов депрессии сегмента S-T на 44,4%. Заметно снизилось количество приступов стенокардии на 71,4% и одышки на 32,1%. Также заметно снизилась продолжительность боли (на 47,3%) и её интенсивность (на 50,4%). Все эти данные свидетельствуют о повышении толерантности больных к физической нагрузке, улучшении гемодинамических показателей и коронарного

резерва и, следовательно, о положительном эффекте от комплексной терапии препаратом «ПУМПАН».

С середины лечения препаратом «ПУМПАН» прием нитратов возрос на 7,7%, а в конце курса лечения снизился на 12,8% по отношению к исходному уровню. Назначение антагонистов ионов кальция достоверно возросло (на 86,1%) к исходному количеству. Доза бета-блокаторов в середине лечения на 66,4% была больше, чем до назначения препарата «ПУМПАН», а в конце курса снизилась на 21,3% по отношению к дозам в середине курса лечения. Ингибиторы АПФ назначались практически в одинаковых дозах на всем этапе терапии. Таким образом, в большинстве случаев у больных стабильной стенокардией после лечения снижались дозы нитратов и бета-блокаторов, повышались дозы антагонистов ионов кальция.

Исследования клинических и биохимических показателей крови показали, что комплексная терапия с применением препарата «ПУМПАН» не оказывает существенного влияния на показатели функционального состояния печени, ферментопродуцирующую функцию поджелудочной железы, азотовыделительную функцию почек. На это указывает практическое отсутствие динамики активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и содержания креатинина сыворотки крови пациентов до курса лечения, во время и после лечения. Обращает внимание некоторое повышение ионов калия (на 11,8%) и кальция (на 13,1%) в крови больных по сравнению с исходным уровнем до курса лечения. Также заметно снижение содержания холестерина в крови (на 3,3%) и особенно триглицеридов (на 12,4%) по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о положительном влиянии препарата «ПУМПАН» в комплексной терапии на липидный спектр крови. Отмечено снижение фибриногена (на 33,3%) и тенденция к снижению фибринолитической активности.

Всем больным с гипертонической болезнью II стадии проводилось суточное холтеровское мониторирование артериального давления с оценкой среднесуточного, среднедневного и средненочного АД.

В результате оказалось, что к концу комплексной терапии у всех больных происходит снижение среднесуточного систолического (на 8,6%) и диастолического АД (на 6,7%) в основном благодаря снижению среднедневного АД.

При опросе больных, включенных в программу, выявлена хорошая переносимость препарата «ПУМПАН». В одном случае программа была прекращена в связи

с появлением следующих симптомов: чувство жара, приливы, головокружение, потливость. После отмены препарата «ПУМΠΑН» все возникшие симптомы исчезли.

ВЫВОДЫ

1. Препарат «ПУМПАН» при курсовой терапии (в среднем 20 дней) уменьшал количество приступов стенокардии покоя, а также после физической и эмоциональной нагрузки; сокращал число принимаемых таблеток нитроглицерина; оказывал благоприятное влияние на психосоматическое состояние больных.

2. Под влиянием терапии препаратом «ПУМПАН» отмечалось снижение диастолического АД и в меньшей степени систолического.

3. Отмечена положительная динамика ЭКГ показателей покоя с нормализацией сердечного ритма.

4. После курсовой терапии препаратом «ПУМПАН» улучшились некоторые показатели эхокардиограммы, выразившие-

ся в улучшении сократимости миокарда.

5. В конце курса лечения у больных достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшились гемодинамические показатели и показатели коронарного резерва.

6. Под влиянием препарата «ПУМПАН» в ряде случаев удалось уменьшить дозы нитратов и бета-адреноблокаторов и увеличить дозы антагонистов ионов кальция с целью потенцирования эффекта препарата «ПУМПАН» при стенокардии.

7. В динамике клинико-лабораторных и биохимических показателей отмечено снижение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что говорит о слабо выраженном гиполлипидемическом действии препарата «ПУМПАН».

8. Препарат «ПУМПАН» в большинстве случаев не оказывал побочных эффектов, в одном случае была отмечена индивидуальная непереносимость.

Таблица 1

Изменение показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики под влиянием комплексной терапии препаратом «ПУМПАН»

ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
ЧСС, уд/мин	76,1±3,4	74,6±2,8
Средне АД, мм рт. ст.	120±2	115±3
КДО, мл	230±3	220±4
КСО, мл	180,3±1,6	174,4±2,1
КДД, мм	25,2±1,9	23,1±1,2
Сердечный индекс, л/мин/м ²	4,7±0,5	4,8±0,4
Фракция выброса, %	50,0±0,6	58,2±0,3*
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, с ⁻¹	0,75±0,14	0,90±0,22
Общее периферическое сопротивление сосудов, кПа·с·м ⁻⁵	196±9	181±11

Примечание. * - различия в сравниваемых группах (до и после лечения) достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели нагрузочных тестов на велоэргометре в начале и в конце терапии препаратом «ПУМПАН»

ПОКАЗАТЕЛИ	ДО ЛЕЧЕНИЯ	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
систолическое АД, мм рт. ст.	169±4	168±5
Пороговое диастолическое АД, мм рт. ст.	99±3	92±2
ЧСС, уд/мин	128±8	136±6
Мощность нагрузки, Вт	95,5±4,2	115,4±2,7*
Депрессия сегмента ST, мм	0,9±0,1	0,5±0,1*
Нарушение ритма (1-есть, 0-нет)	1	0
Приступы стенокардии (в сутки)	7	2
Интенсивность боли (в баллах, всего - 4)	2,86	1,12
Продолжительность боли, мин	6,2±0,9	3,3±0,1*
Частота дыханий в 1 мин	28±3	19±2*

Примечание. * - различия в сравниваемых группах (до и после лечения) достоверны, $p < 0,05$.

ЛИТ

1. Костюк медици
2. Мощич №1. - С
3. Горчакс
4. Чумак Ліки Ук
5. Гарбар 200с.
6. Соколо на, 198

SUMMARY
Is marked
days), rec
condition
intimate rfr

ЛИТЕРАТУРА.

1. Костюковская Н.И. Холистическая медицина - медицина будущего // Мир натуральной медицины . - 1996. - №1. - с.4-7.
2. Мощич О. І. Гомеопатія - альтернативний шлях лікування // Природа лікус. - 1996. - №1. - С. 10 - 13.
3. Горчакова Н.А. Наперстянка: в медицине и литературе.// Ibid - 1996. - №1. -с. 14 - 15.
4. Чумак В.Н., Георгієвський В.М. Лікарські препарати на основі імпортованих субстанцій // Ліки України. - 1996. - №1. - с.13 -16.
5. Гарбарець М.О., Западнюк В.Г. Довідник з фітотерапії. - Київ: Вища школа, 1981. - 200с.
6. Соколов С.Л., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. - М.: Медицина, 1985. - 164с.

SUMMARY

Is marked good usage of a preparation "PUMPAN" with course therapy (on the average 20 days), reduction of attacks angina pectoris, and rest favorable influence on psychosomatic condition of the patients, positive changes of ECG-parameters of rest with normalization of an intimate rhythm, increase of tolerance to physical loading is marked.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРЕССПРОТЕКТОРАМИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Т. КИРИЧЕК, Н.Р. ЩЕРБАКОВА, Т.В. ГАНЗИЙ, А.Н. КАРАМЫШЕВ, Н.А. КИСТЕНЬ,
А.С. КРАТЕНКО, С.Я. ФРОЛОВА, Л.П. ЧЕРКАС

Харьковский государственный медицинский университет

Изученные стресспротекторы обладают гипотензивным эффектом, степень которого зависит от фармакологических свойств препаратов: регуляторы обмена триптофана > транквилизаторы > нейропептиды. Фармакологическая коррекция уровня артериального давления стрессового генеза может быть достигнута, в первую очередь, антистрессовыми средствами с центральным психоупокаивающим действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эмоциональный стресс, стресспротекторы, артериальное давление.

Многочисленная информация, касающаяся медикобиологических проблем стресса, убедительно свидетельствует о том, что чрезвычайно сильные, непривычные для человека эмоциональные, умственные и физические нагрузки, тем более экстремальные влияния приводят не только к изменению гормональной и нейромедиаторной активности организма, но и к напряжению функциональных систем и органов и даже к ряду заболеваний [1,2], среди которых одной из наиболее частых является гипертоническая болезнь. Учитывая ее стрессовый генез, в комплексную терапию гипертензии рационально включать антистрессовые средства, которые в настоящее время представлены препаратами, обладающими психоседативными, ноотропными, адаптогенными свойствами и повышающими устойчивость ЦНС к различным неблагоприятным воздействиям. При медикаментозном лечении патологических проявлений стресса особенно важное значение имеет стимуляция естественных физиологических механизмов защиты, а из известных стресспротекторов предпочтение отдают препаратам, воздействующим на эти функции [3].

ЦЕЛЬЮ настоящей работы является изучение в эксперименте антигипертензивных свойств ряда стрессзащитных препаратов, в качестве которых в работе использовались новые нейротропные средства психоседативного действия (ПС-11, этимон), средства, регулирующие обмен триптофана (L - триптофан, аллопуринол, пиридоксин, никотинамид) и нейропептиды (тиролиберин, пентапептид).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все вышеперечисленные препараты применялись в фармакологически эффективных дозах, апробированных в экспериментальных работах [4,5], однократно, внутривенно, кроме нейропептидов, которые вводились парентерально, за 1-2 ч до начала стресса.

Эмоциональный стресс (ЭС) моделировался по методу Ф.П. Ведяева [6] и продолжался 4 ч. Опыты выполнены на половозрелых белых крысах линии Вистар массой 180-250 г. Артериальное давление регистрировалось на хвостовой артерии крыс электропъезографически [7]. Об антистрессовом действии исследованных препаратов судили по состоянию интегральных показателей ГГНС, изменение которых выражали в баллах и оценивали по методу Ю.И. Добрякова [8] в нашей модификации [9]. Результаты опытов сравнивали с интактным контролем и с влиянием стресса. Полученные результаты подтверждали статической обработкой цифровых данных методом вариационного ряда по тесту Т Стьюдента при $P \leq 0,05$ (ГФ СССР, 1968).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использованная модель ЭС дает патологический фон, который, как видно из табл. 1, в зависимости от степени выраженности изученных показателей дает в сумме высокую степень эмоционального напряжения (9-24 балла при 0 в контроле), сочетающуюся с повышением АД до $96,6 \pm 6,8 - 133 \pm 8,8$ мм рт. ст. (в разных сериях опытов) при $79,1 \pm 3,4 - 115 \pm 6,00$ мм рт. ст. в их исходном фоне.

Данные, полученные в опытах с введением стресспротекторов, свидетельствуют о том, что все они, хотя и в разной степени, защищают организм от неблагоприятного воздействия стресса. Это отчетливо видно из суммы баллов стрессированности животных. При этом степень антистрессовой активности колеблется от 22,2% (у тиролиберина) до 100% (у пентапептида). Препараты с транквилизирующим действием и регулирующие метаболизм триптофана, дают более стабильный антистрессовый эффект, составляющий 72,7 - 87,5%.

Таблица 1

Антистрессовая активность и гипотензивное действие изученных стресспротекторов при эмоциональном стрессе у крыс

Условия опытов	Показатели ЭС, в баллах	Степень антистрессовой активности, %	АД, мм рт. ст.	Степень гипотензивной активности, %
Контроль / исходный фон	0	-	97,5±3,4	-
ЭС	16*	-	115,0±5,9*	-
ПС-11 + ЭС	2**	87,5	93,5±3,4**	-18,9
Контроль / исходный фон	0	-	89,5±3,5	-
ЭС	24*	-	108,0±5,5*	-
Этимон + ЭС	6**	75,0	95,6±1,9	-11,5
Контроль / исходный фон	0	72,7	15,0±6,0	-
ЭС	11*	63,6	133,0±8,8	-
L-триптофан + ЭС	3***	81,2	99,0±7,0**	-25,6
Аллопуринол + ЭС	4***	81,8	122,0±14,7	-8,3
Пиридоксин + ЭС	2***	-	93,0±4,4***	-30,0
Никотинамид + ЭС	2***	-	103,0±6,3***	-22,6
Контроль / исходный фон	0	-	79,1±3,4	-
ЭС	9*	-	96,6±6,8	-
Тиролиберин + ЭС	7***	22,2	115,0±5,9*	+19,0
Пентапептид + ЭС	0**	100,0	115,0±5,9*	+19,0

Примечание: * - разница, статистически достоверная по сравнению с контролем / исходным фоном;

** - разница, статистически достоверная по сравнению со стрессом.

Анализ антигипертензивного действия исследованных препаратов свидетельствует о том, что оно свойственно транквилизаторам и регуляторам обмена триптофана, хотя и выражено незначительно 8,3 - 30%. Нейропептиды вызывают даже небольшое (до 19%) повышение АД.

Таким образом, при высокой антистрессовой активности изученные стресспротекторы обладают относительно небольшой гипотензивной эффективностью, которая отмечена у средств центрального действия. Очевидно, специфическая направленность действия этих препаратов на центральное звено системы саморегуляции [10] дает более эффективную коррекцию неблагоприятного гипертензивного последствия ЭС, чем только метаболические, свойственные нейропептидам эффекты [11]. Это может быть связано с тем, что среди факторов, влияющих на тонус сосудов, наиболее чувствительной к ЭС является симпатическая нервная система [12]. Очевидно, нарушение метаболической потребности жизненно важных органов (головной мозг, сердце) и общего объема циркулирующей крови может усилить повышение АД в условиях хронического стресса, но сами они ведущими патогенетическими

факторами не являются. Надо полагать, что рассчитывать на фармакологическую коррекцию уровня АД стрессового генеза стресспротекторами можно в условиях острой патологии и с помощью антистрессовых средств центрального психоседативного действия.

ВЫВОДЫ

1. Новые транквилизаторы ПС-11 (300 мг/кг) и этимон (140 мг/кг) на модели экспериментального эмоционального стресса наряду с выраженным стрессзащитным действием, снижают артериальное давление соответственно на 18,9 и 11,5%.

2. Препараты, регулирующие обмен триптофана, L-триптофан (50 мг/кг), пиридоксин (100 мг/кг), никотинамид (50 мг/кг) в тех же условиях эксперимента, являясь стойкими стресспротекторами, обладают антигипертензивным действием на уровне 22,6 - 30%. Аллопуринол отличается меньшей выраженностью этих эффектов.

3. Нейропептиды тиролиберин (40 мг/кг) и пентапептид (5 мкг/кг), обладая при эмоциональном стрессе защитным эффектом, не нормализуют уровень артериального давления у стрессированных крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков С.В. Предисловие. // Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. - М., 1981. - С.3-4.

2. Денисенко П.П. Экстремальные состояния как фармакологическая проблема. // Поиск фармакологических средств для профилактики и ранней терапии нарушений, вызываемых экстремальными факторами. - Л., 1986, - С.4-7.
3. Киричок Л.Т., Щербакова Н.Р., Ганзий Т.В., Карамисhev А.М., та ін. Шляхи фармакологічної корекції несприятливих наслідків емоційного стресу. // Фармакологія: історія, розвиток, досягнення. Зб. наук. праць. Харків, ХДМУ, 1995. - с. 21-33.
4. Батрак Г.Е., Кудрин А.Н. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. - М., Медицина, 1979. - 166 с.
5. Кратенко Г.С. Фармакологічна корекція емоційного стресу шляхом впливу на обмін триптофану. // Автореф. дис...канд. мед. наук, Київ, 1995. - 29 с.
6. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Харьков, Здоровье, 1983. - 134 с.
7. Расин М.С., Жукова С.В., Киселев М.П., Федорченко О.Е., Пьезографическая регистрация пульса и давления в хвостовой артерии крыс. // Бюллетень эксперим. биол. и мед. - 1971, №11. - с.121-122.
8. Добряков Ю.И. Скрининговый метод оценки антистрессового действия препаратов. // Стресс и адаптация. Тез. Всес. симпоз. - Кишинев, 1978. - с.172.
9. Киричек Л.Т. Динамика реакции напряжения у крыс в условиях экспериментальной гипокинезии разной продолжительности и возможности ее коррекции. // Косм. биол. и косм. мед. - 1980, №1 - с.72-74.
10. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. - М.: Медицина, 1981. - 229 с.
11. Волков А.В., Мишарина Г.В., Муравьев О.Б., Аврущенко Н.Ш., и др. Изучение эффектов ряда регуляторных пептидов при реанимации в эксперименте. // Акт. пробл. и перспективы развития совр. реанимации. Материалы междунар. симпоз., посв. 85-летию акад. РАМН В.А. Неговского. - М., 1994. - с. 16-17.
12. Анохина И.П. Нейрохимическая характеристика специфических патологических синдромов, возникающих в условиях стрессовых состояний. // Вестник АМН СССР, 1975. - с. 34-43.

SUMMARY

The studied stress protectors a hypotensive effect, its degree depending upon pharmacological properties of drugs: regulators of triptophane metabolism > tranquilizers > neuropeptides. Pharmacological correction of the lever of arterial pressure of the stress genesis can be first of all achieved by antistress drugs with central psycho sedative effect.

В острь препаратів намічено казатся жаются, снижені

КЛЮЧЕЦЕНТРАЛ

Вской бс терапий ния за нитрогм я исп таблет Однако ряд не при хр стабил вариаб через содер лется (В связ НГ в ф лингва чивают высоки ство п эффек таблет выявил эффек аэрозс умены рез 2! наблю более торы преим таблет менен наруш скоро золь ' же бь дении

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО НИТРОПРЕПАРАТА НИТРОГЛИЦЕРИН-АЭРОЗОЛЬ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.Р. ЩЕРБАКОВА

Харьковский государственный медицинский университет
Кафедра фармакологии

В острых опытах на кошках показано, что новая аэрозольная форма нитроглицерина (НГ) препарат НГ-аэрозоль сравнительно с таблетками НГ вызывает более быстрое гемодинамическое действие, снижая АД уже через 30 сек. после ингаляции. На этом фоне показатели центральной гемодинамики - преимущественно ОПС, а также УОК и МОК снижаются, обеспечивая тем самым уменьшение преднагрузки, улучшение работы сердца и снижение потребления миокардом кислорода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нитроглицерин, аэрозольная форма, артериальное давление, центральная гемодинамика.

Ведущее место в лечении ишемической болезни сердца и вспомогательное в терапии недостаточности кровообращения занимают нитропрепараты на основе нитроглицерина (НГ). НГ длительное время использовался в виде сублингвальных таблеток, капсул и спиртового раствора. Однако эти лекарственные формы имеют ряд недостатков, в частности: нестойкость при хранении спиртового раствора, нестабильность таблеток, непостоянство и вариабельность резорбции НГ из них. Так, через 8 мин после приёма таблетки НГ содержание последнего в слюне колеблется от 2,7 до 65,8% (в среднем 31,4%). В связи с этим за рубежом выпускается НГ в форме аэрозоля (Нитроминт, Нитролингвал спрей и др.) [2], которые обеспечивают практически мгновенное действие, высокий терапевтический эффект и удобство применения. Сравнительный анализ эффективности аэрозольной формы и таблеток НГ на добровольцах позволил выявить более быстрый антиангинальный эффект аэрозоля [3]. После ингаляции аэрозоля НГ больным стенокардией у них уменьшается выраженность болей уже через 20-30 сек., а полное их устранение наблюдается через 1-2 мин [4,5]. Кроме более раннего наступления эффекта, авторы отмечают и другие несомненные преимущества аэрозоля по сравнению с таблетками НГ, - такие, как удобство применения, большую эффективность при нарушении саливации. В практике врача скорой помощи часто используется аэрозоль "Нитроминт", который действует так же быстро, как и при внутривенном введении НГ [6].

Учитывая вышеизложенное, возникает необходимость в разработке и апробации отечественной аэрозольной формы НГ. В лаборатории медицинских аэрозолей (зав. - д-р фарм. наук проф. Г.С. Башура) ГНЦЛС был разработан состав и технология получения аэрозольного препарата, получившего название "Нитроглицерин-аэрозоль" (НГ-аэрозоль). Препарат находится в аэрозольном баллоне объемом 30 мл с дозированным клапаном. За одно нажатие выделяется 0,15 мг НГ. Аэрозольный баллон рассчитан на 230 разовых доз.

ЦЕЛЬЮ настоящей работы является исследование влияния НГ-аэрозоля на показатели системной и центральной гемодинамики в острых опытах на кошках. Преимущества НГ-аэрозоля по сравнению с таблетками НГ в действии при экспериментальной ишемии нами показаны в предыдущих публикациях [7,8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены в острых опытах на 34 кошках массой 3,5-4 кг под нембуталовым наркозом (35 мг/кг внутривенно). Артериальное давление (АД) определяли в сонной артерии общепринятым методом по Людвигу. Начало снижения АД считалось началом действия препарата, восстановление - окончанием действия. Одновременно вели запись ЭКГ во II стандартном отведении на электрокардиографе "Салют" при усилении 1 мВ = 1 см. Показатели центральной гемодинамики определяли с помощью метода реографии на реографе РПГ-4. Используя кривую реограммы, ЧСС, дли-

тельность сердечного цикла и АД, находили расчётным путём ударный и минутный объём крови (УОК и МОК), а также общее периферическое сопротивление (ОПС).

НГ-аэрозоль ингалировали кошкам под язык и в полость рта в I-й и 5-й дозах, что составляет 0,15 и 0,75 мг НГ. Гемодинамический контроль осуществляли до начала распыления препарата, а также через 1, 3, 5, 10, 30, 45 и 60 мин. после распыления. Результаты сравнивали с исходными показателями и результатами действия НГ в форме таблеток (0,5 мг).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, ингаляция аэрозоля в одной дозе вызывает снижение

минуте, что на 12-15 мин. медленнее, чем максимальное действие аэрозоля.

Анализируя данные таблицы 2, следует отметить положительную направленность гемодинамических показателей под влиянием НГ-аэрозоля. При этом статистически достоверно снижается ОПС, более выражено на 5-й минуте на 13,2% на фоне уменьшения АД на 14% и небольшого понижения УОК и МОК (на 1,8-5,6%). Начиная с 10-й минуты, сердечный выброс несколько повышается и в конце наблюдения превышает исходные показатели на 4 - 3,7%. Данные литературы [9] также свидетельствуют о периферическом вазодилатирующем (преимущественно венозных сосудов) действии НГ, что приво-

Влияние НГ- аэрозоля на артериальное давление кошек Таблица 1

Препарат (доза)	Артериальное давление, мм рт. ст.								
	исх. фон	30 сек.	3 мин.	5 мин.	10 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
НГ-аэрозоль (1 доза)	114± ±10,2	104± ±6,8	102± ±6,6	103± ±6,8	107± ±11,2	108± ±11,0	112± ±8,4	110± ±4,2	111± ±5,6
НГ-аэрозоль (5 доз)	120± ±10,2	108± ±9,4	90,4± ±10,4 ^x	100± ±8,4	102± ±7,4	103,2± ±8,4	104± ±7,8	112± ±8,6	110± ±7,6
Таблетка_НГ	116± ±7,4	114± ±8,6	110± ±10,8	107± ±8,8	100± ±8,0	94± ±7,6	98± ±7,6	106± ±8,4	112± ±7,8

Примечание: ^x - при P<0,05

Показатели центральной гемодинамики после однократной ингаляции 5 доз Таблица 2

Время, мин	АД мм рт. ст.	УОК, мл/м ²	МОК, л/мин.	ОПС, (дин. с) см ⁻⁵	ЧСС, уд/мин.
Исходное	134±7,6	2,5±0,4	0,53±0,1	2020±102	210±10,2
1	123±7,6	2,3±,3	0,54±0,06	1820±157	212±10,0
5	114±7,9	2,2±0,1	0,52±0,04	1752±112 ^x	220±9,0
10	118±9,6	2,3±0,3	0,50±0,06	1886±148	215±9,8
30	127±7,8	2,4±0,3	0,56±0,2	1814±121	210±9,0
45	129±8,4	2,4±0,4	0,56±0,1	1841±181	195±9,8
60	131±7,8	2,6±0,2	0,55±0,3	1903±168	205±9,0

Примечание: ^x - при P<0,05

АД практически сразу - уже через 30 с наблюдения. Пик действия отмечается на 3-й минуте - 12 мм рт.ст. или 10,5% (P>0,05). Продолжительность гипотензивного действия составляет 15-20 мин. Через 30 мин. уровень АД соответствует исходным данным. Увеличение дозы аэрозоля в 5 раз вызывает более выраженное снижение АД максимально также на 3-й минуте соответственно на 25% (P<0,05).

При применении сублингвальной таблетки НГ (0,5 мг) гемодинамическое действие развивается более медленно, пик эффекта (18,9%) наступает на 15-й

минуте, что на 12-15 мин. медленнее, чем максимальное действие аэрозоля. В результате снижения УОК и сопротивления сосудов снижается АД, что в свою очередь ведёт к уменьшению пре- и постнагрузки сердца, снижению пресистолического давления и напряжения стенки миокарда, размеров сердца и времени выброса.

На ЭКГ отмечается кратковременное учащение ЧСС на 4,7%, что рассматривается как рефлекторная реакция на снижение АД [4].

Таким образом полученные данные

показывают, что аэрозольная форма НГ, оказывает быстрое гемодинамическое действие, которое приводит к разгрузке миокарда, обеспечивая тем самым антиангинальный эффект [2].

ВЫВОДЫ

1. Аэрозольная форма НГ вызывает быстрое снижение АД у кошек через 30 -

60 с с максимальным эффектом на 3-й минуте, что на 5 - 10 мин быстрее, чем после сублингвальных таблеток НГ.

2. НГ-аэрозоль оказывает положительное влияние на состояние центральной гемодинамики, снижая ОПС, УОК и МОК, пред- и постнагрузку на сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Noonau P.K., Benet L.Z., - Incomplete and delayed bioavailabili of sublingval Nitroglycerin. // Amer. J. Cardiol. - 1985 - V.55 - №1-p. 184-187.
2. Метелица В.И. - Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., Изд. "Мед. практика", 1996 -С. 54-71.
3. Avinach M., loel. M., Patrick H., Kalf F., - Development and evaluation of an inhalation aerosol of Nitroglycerin // I. Pharm. Sci - 1974 - V.63 - № 6 - p. 907-911.
4. Верткин А.Л., Мартынов А.И., Фищенко А.Д. - Особенности применения нитратов при ишемической болезни сердца // Харьковский мед. журнал -1996-№4-С. 8-11.
5. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Тарапата Н.П. - Эффективность различных форм нитроглицерина при купировании приступа стенокардии. // Аптека,1998. - №15. - С.18.
6. Нитроминт в практике врача "Скорой помощи". //Там же.
7. Щербакова Н.Р., Павлова В.В. - Действие лекарственных форм нитроглицерина при экспериментальных ишемических повреждениях сердца. // Атеросклероз. Профилактика и лечение. Сб. научн. тр. ХМИ Харьков.- 1991. - С. 35-38.
8. Щербакова Н.Р., Хаджай Я.І., Дьоміна Т.О. - Фармакологічна активність різних лікарських форм нітрогліцерину при експериментальній ішемії та комбінованій стресовій дії. // Фармакологічна корекція серцево-судинних порушень, що викликані дією нейрогенних факторів. Сб. наук. праць ХМІ Харків -1991- С. 119-123.
9. Фюльграф Г.Д., Пальма Д. (ред) - Фармакотерапия. Клиническая фармакология. (перевод с нем.) Минск, "Белорусь", -1996,- С. 119-123.

SUMMARY

In acute experiment on cats it is shown that a new aerosole form of nitroglycerine - Nitroglycerine-aerosole versus nitroglycerine pills has more rapid haemodynamic action decreasing arterial pressure as early as 30 sec. after inhalation. Against this background the indices of central haemodynamic, mostly such as general peripheral resistance, and stroke volume and minute volume, decrease, thereby ensuring reduction of pre-load, improved work of heart and decreased oxygen consumption by myocardium.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАРДИОМИОПАТИЙ СТРЕССОВОГО ГЕНЕЗА

(обзор литературы)

Э.В. Карнаух, Л.Т. Киричек

Харьковский государственный медицинский университет

Огляд доступної сучасної літератури присвячен основним біохімічним механізмам реалізації пошкоджуючої дії стресорних факторів на серце людини і тварин. При цьому ключовими реакціями є підсилення процесів ПОЛ, ферментемія, дисбаланс в системі простагландинів і циклічних нуклеотидів. Вони можуть бути об'єктом фармакологічної корекції несприятливих наслідків стресу за допомогою засобів метаболічної терапії.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, перекисное окисление липидов, гликоген, ферменты, АТФ, простагландины.

Обзор доступной современной литературы посвящен основным биохимическим механизмам реализации повреждающего действия стрессорных факторов на сердце человека и животных. При этом ключевыми реакциями являются усиление процессов ПОЛ, ферментемия, дисбаланс в системе простагландинов и циклических нуклеотидов. Они могут быть объектом фармакологической коррекции неблагоприятных последствий стресса с помощью средств метаболической терапии.

Одной из наиболее универсальных приспособительных реакций организма к неблагоприятным воздействиям являются процессы саморегуляции, которые осуществляются при постоянном участии таких основных звеньев, как ЦНС, вегетомедиаторная, гормональная и метаболическая регуляция, активность которых меняется в зависимости от степени сдвига и результата действия по состоянию исполнительных органов, среди которых наиболее чувствительной является сердечно-сосудистая система [17].

Одним из наиболее общих метаболических нарушений у экспериментальных животных и человека является усиление свободнорадикального ПОЛ клеточных мембран [3, 9], играющее ведущую роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Интенсивность ПОЛ взаимосвязана с физико-химическими свойствами липидов мембран [3] и с зависящей от них функциональной активностью белков, в том числе ферментов, рецепторов, каналообразующих единиц [5]. Мембранные липиды активно влияют на функциональное состояние мембранно-связанных ферментов: Na^+ -, K^+ - АТФ-азы [29], аденилатциклазы [23], моноаминоксидазы (МАО) [39]. Любое стрессовое воздействие активирует свободнорадикальные ре-

акции ПОЛ, что влечет за собой нарушение функции липидного бислоя клеточных мембран. Это так называемая "липидная триада повреждения биомембран", которая складывается из активации фосфолипаз и липаз, активации ПОЛ и детергентного действия лизофосфатидов и избытка жирных кислот. Она снижает активность липидозависимых ферментативных реакций, к которым относятся основные жизненно важные ферменты ионного транспорта и дыхательной цепи митохондрий [8].

Под влиянием продуктов ПОЛ происходит изменение мембранорецепторной системы клетки, что обуславливает развитие адренергического дисбаланса [12]; гиперкальциемия в кардиомиоцитах, что обуславливает снижение содержания гликогена и эффективности окислительного фосфорилирования в обогащенных Ca^{2+} митохондриях и даже повреждение ДНК клеточных ядер [8].

Доказано, что активация ПОЛ и накопление гидроперекисей являются решающим звеном патогенетической цепи стрессорного повреждения внутренних органов, следствием чего и являются кардиомиопатии (КМП), язвенные поражения слизистой оболочки желудка и выраженная ферментемия: выход в кровь AST, ALT, КФК, ЛДГ, лизосомальных ферментов. Особое значение имеет повышение изоформы ЛДГ₁, характеризующее изменения в миокарде и в других органах с аэробным обменом [8]. Г. Селье [16] назвал продукты ПОЛ "первичными медиаторами стресса", а при тяжелых и длительных стрессах гиперкатехоламинемия вторично активирует ПОЛ. Степень активации ПОЛ является объективным критерием силы стрессорного воздействия и индивидуальной восприимчивости к

стрессу конкретного организма [18]. Применение антиоксидантов ограничивает повреждающее действие продуктов ПОЛ на миокард и весь организм в целом [18].

Реализация сигналов гормонов и медиаторов на клеточном уровне осуществляется посредством системы фосфоинозитидов (ФИ), синтез и превращение которых тесно связаны с системой эйкозаноидов [21]. ФИ являются мощным регулятором Ca^{2+} -транспортной системы, причем такие фракции ФИ, как инозитолмонофосфат (IP_1) и инозитолбифосфат (IP_2) отвечают за вход Ca^{2+} в клетку, а инозитолтрифосфаты (IP_3) усиливают выход Ca^{2+} из внутриклеточных структур. Содержание IP_3 коррелирует с уровнем ПГ F_2 , а IP_1 с ПГЕ в сердце животных [21], что подтверждает взаимосвязь между обменом ФИ и ПГ. Важным диагностическим критерием для заболеваний сердца в плане предрасположенности организма к стрессу является соотношение $(IP_1 + IP_2)/IP_3$: чем оно меньше, тем выше предрасположенность к стрессу. Исследования последних лет доказали, что сдвиги в содержании катехоламинов в плазме крови и ткани сердца являются важным звеном в цепи изменений под действием стресса. Метаболизм ФИ активирует рецепторы клеточных мембран, которые контролируют скорость мобилизации Ca^{2+} из клеточных запасов и изменения проницаемости мембран для Ca^{2+} . Обнаруженные увеличения IP_3 у животных с повышенной чувствительностью к стрессу свидетельствуют о мобилизации Ca^{2+} из клеточных хранилищ, что приводит к активации фосфолипазы A_2 , синтезу и превращению арахидоновой кислоты и ускорению ее метаболизма по липо- и циклооксигеназному пути в кардиомиоцитах. Системы ФИ и эйкозаноидов являются определяющими индивидуальную устойчивость к развитию сердечно-сосудистой патологии в условиях стресса [21]. Для животных с высокой чувствительностью к стрессу характерно также высокое содержание лейкотриена С, Д, Е, 6-кетоПГ F_1 , тромбоксана B_2 и более низкое содержание ПГ F_2 , чем у животных с низкой возбудимостью [21].

Как уже отмечалось, стресс сопровождается значительным увеличением активности общей ЛДГ и ЛДГ₁ в крови, что является показателем повреждения мембран сарколеммы кардиомиоцитов [4]. Выход ферментов в кровь (ЛДГ, КФК) служит подтверждением снижения интенсивности процессов гликолиза в миокарде [30] и, следовательно, продукции АТФ, необходимой для поддержания структурной целостности клеточных мембран. Активность Г-6-ФДГ в миокарде животных в условиях стресса значительно увеличивается, что

можно рассматривать как компенсаторную реакцию на увеличение использования глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, который обеспечивает процессы регенерации миокарда необходимыми компонентами (пентозофосфат, восстановленный НАДФ). Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что энергообеспечение миокарда в условиях стресса зависит не только от состояния систем энергопродукции, но и систем транспорта и утилизации энергии АТФ [1]. В отличие от КФК, активность АТФ-азы актомиозина при стрессе снижается, что указывает на нарушение механизма утилизации энергии в миокарде. А степень всех этих изменений зависит от индивидуально-типологических особенностей организма [4].

Функциональное равновесие стрессреализующих и стресслимитирующих систем в процессе длительного ЭБС определяет характер ответной реакции и последствий для организма. Истощение функции стресс-лимитирующих систем ведет к нарушению функции сердца и стрессогенному повреждению миокарда. Причем парасимпатический характер ответных реакций (в виде урежения ЧСС, увеличения МОК и индекса периферического сопротивления) связан с более быстрым истощением стресслимитирующих систем гипоталамуса и выраженными повреждениями ССС (в виде участков тотальной ишемии с микронекрозами), чем симпатический тип ответных реакций в виде тахикардии, уменьшения МОК и индекса периферического сопротивления [13].

В последние годы установлено, что в повреждаемых при стрессе органах и тканях снижается комплексообразование белковых структур вследствие активации протеолитических ферментов. Часть этих поврежденных белков попадает в кровоток и участвует в образовании так называемых стресс-антител, которые смещают аэробно-анаэробный баланс в сторону анаэробного и снижают уровень нормальных антител, что затрудняет активацию комплемента по классическому пути [19].

В последнее десятилетие установлено, что повторные кратковременные стрессовые воздействия приводят к развитию своеобразной адаптации организма [10, 11]. Применительно к сердцу это выражается в уменьшении размеров некроза (при его возникновении), появлении устойчивости к ишемическим и реперфузионным аритмиям, к фибрилляции. С помощью такой адаптации можно предупредить нарушения электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и устранить подобные нарушения при постинфарктном кар-

диосклерозе [11]. Установлено, что в этом механизме адаптационной защиты ведущую роль играет активация стресс-лимитирующих систем: центральных (холинергической [11], дофаминергической [7], ГАМК-ергической [28], серотонинергической [10], опиатергической [31]) и локальных стресслимитирующих систем: простагландинов [37], аденозина [24], антиоксидантов [11,15].

На клеточном уровне эта адаптационная защита проявляется в том, что элементы саркоплазматического ретикулума, митохондрии и ядра оказываются высокоустойчивыми к протеолизу и аутолизу, а кардиомиоциты приобретают резистентность к повреждающему действию токсических концентраций катехоламинов [11], ионов Ca^{2+} и реперфузии [10], т.е. реализуется мембранопротекторное действие адаптации. При этом в митохондриях адаптированных животных потребление кислорода снижается значительно медленнее, а окислительное фосфорилирование длительно не изменяется по сравнению со стрессированными животными. КФК, как основной фермент транспорта фосфатных групп из митохондрий в миофибриллы, на фоне адаптации инактивируется значительно медленнее, чем при стрессе [11].

Этот комплекс Ф.З. Меерсон с соавт. [10,11] определили как феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС).

Ф.З. Меерсон с соавт. [10,11] приводит данные о том, что при многократных стрессовых воздействиях в основе ФАСС лежат внутриклеточные генетические механизмы, которые обеспечивают многократное увеличение в кардиомиоцитах уровня "белков теплового шока" (Heart Stress Proteins): HSP₇₁ кДа, HSP₇₀, HSP₆₈, HSP₅₈, которые нормализуют функцию поврежденных ядер, устраняют нарушения м-РНК, нормализуют синтез белка [40], обладают способностью диссоциировать аномальные белковые гидрофобные связи и таким образом устраняют или ограничивают повреждения белковых структур миокарда [35], а также резко повышают термостабильность изолированных сердец адаптированных животных (42°C перфузат не вызывает аритмий и нарушений сократительной функции, не отмечается массивного выхода КФК в перфузат) [11].

На основе координации срочных центральных и долговременных клеточных механизмов миокард приобретает оптимальную, быстро возникающую и достаточно устойчивую во времени экономичную адаптацию [6,11].

Показано, что при кратковременном повторном действии стрессорных или ги-

поксических ситуаций развивается адаптация, которая не только повышает устойчивость организма, но и обладает широким спектром перекрестных защитных эффектов, защищая организм от прямых ишемических [10], химических [37], холодных [32] и даже радиационных поражений [10].

Еще в 70-х годах К. Zak [41], и позднее Ф.З. Меерсон с соавт. [8,11] показали, что при такой адаптационной реакции, как компенсаторная гиперфункция сердца, уже в аварийной стадии стресс-реакции увеличивается продолжительность жизни белков миофибрилл и ферментов дыхательной цепи, и этот эффект реализуется не только на уровне клеточных органелл, но и матрицы ДНК, и в ответ на достаточно сильный стресс активируется репаративный синтез ДНК.

Наряду с этим, в состав стресс-лимитирующей системы в ответ на действие стрессорного агента включаются механизмы стрессиндуцированной анальгезии, что в ряде случаев определяет безболезненное течение острых нарушений коронарного кровообращения и снижение болевой чувствительности в целом на высоте стресса [2,25,33,36]. В подобных случаях даже крайняя степень эмоционального возбуждения сохраняет реальное адаптационное значение [20].

Простагландины группы E и простациклин (ПГ I₂) обладают способностью ограничивать активность стрессреализующей адренергической системы [27,38], и тем самым предупреждать повреждающее действие катехоламинов (угнетают высвобождение норадреналина из адренергических терминалий) и оказывать прямое цитопротекторное действие на миокард и другие органы [26,37] предупреждать вазоконстрикцию и тромбообразование [34]. Причем у адаптированных животных при стрессе уровень катехоламинов в крови ниже, а протекторных ПГ E и ПГ I₂ выше, чем у неадаптированных [14]. Синтез и высвобождение ПГ этих групп в сердце, сосудах и других органах активируются при стресс-реакции под влиянием катехоламинов, вазопрессина и других гормонов [6,14].

Синтезируемый в мозге эндогенный пептид субстанция-P рассматривается в качестве одного из факторов, обеспечивающих естественную устойчивость к стрессу, поскольку это вещество принимает участие в нейрохимических механизмах эмоциональных состояний и вызывает долговременную перестройку катехоламинового метаболизма, предотвращая характерные для стресса изменения содержания биогенных аминов в структурах головного мозга и миокарда [22].

Проанализированные данные дос-

адап-
устой-
широ-
итных
ямых
холо-
раже-
позд-
каза-
кции,
серд-
есс-
гель-
фер-
фект
эточ-
з от-
иви-
есс-
йст-
ме-
гле-
без-
уро-
бо-
со-
лу-
но-
ап-
та-
ог-
ю-
, и
ее
зо-
р-
ое
, и
а-
].
и
зи
е,
и
э,
я
)-
в
й
з
-
<

тупной современной литературы свидетельствуют о том, что биохимические механизмы развития эмоционального стресса включают в себя многочисленные звенья, затрагивающие все уровни метаболической регуляции жизненных функций организма - от субклеточных до уровня целостного организма. Это прежде всего касается усиления реакций свободнорадикального ПОЛ и тесно связанных с ним ферментативных реакций метаболизма, ионного транспорта и дыхательной цепи митохондрий. На фоне стресса нарушают-

ся процессы энергопродукции и энергообеспечения жизненно важных функций организма, наблюдается выраженная ферментемия и гликемия, возникает дисбаланс в системе простагландинов и циклических нуклеотидов. Зная биохимические основы реализации стрессреакции, можно воздействовать на них веществами природного и синтетического происхождения и тем самым, предупредить или ослабить повреждающее действие эмоционального стресса на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко А.Е., Калинин М.А., Лызлова С.Н. Метаболизм миокарда при различных функциональных состояниях. - Екатеринбург : Изд-во Урал. Ун-та, 1992. - 216 с.
2. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. - 1985. - Т. 16, N1. - С. 21 - 42.
3. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Аристаркова С.А. и др. Липиды биологических мембран. // Кардиология. - 1982. - N4. - С. 302 - 307.
4. Денисов В.М., Рукавишников С.Н., Горбач Т.В. Активность ферментов энергетического обмена в сердце животных с различной степенью аудиогенной возбудимости в условиях стрессовых воздействий // Нейрогуморальная регуляция в патологии: Сб. науч. тр. - Харьковский гос. мед. ун-тет. - 1994. - С. 43 - 46.
5. Каипова Г.Д., Бурлакова Е.Б., Молочкина Е.М. и др. Изменения антиокислительной активности и состава фосфолипидов эритроцитов крови у больных неврозами под влиянием фенозепамы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1988. - Т. 105, N2. - С. 171 - 173.
6. Кузнецов В.М. Влияние эмоционального стресса на распределение макро- и микроэлементов в органах и тканях белых крыс // Актуальные проблемы современной медицины: Тез. докл. науч. сессии ХМИ, июль 1991. - Харьков, 1992. - С. 55.
7. Лишманов Ю.Б., Травков Ю.А., Федотова Т.Б. Влияние опиоидных нейропептидов на систему простагландинов и процессы ПОЛ в миокарде при его стрессорном повреждении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - Т. 111, N6. - С. 619 - 621.
8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 269 с.
9. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., Шабунина Е.В. и др. Стресслимитирующие системы организма и предупреждение фибрилляции сердца // Вестн. АМН СССР. - 1987. - N6. - С. 47 - 54.
10. Меерсон Ф.З., Халфен Э.Ш., Лямина Р.П. Влияние стрессорной и физической нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных нейроциркуляторной дистонией // Кардиология. - 1990. - Т. 30, N5. - С. 56.
11. Меерсон Ф.З., Малышев Н.Ю., Вовк В.И. Сравнительная оценка влияния адаптации к стрессорным воздействиям и высотной гипоксии на устойчивость сердца к реперфузионному повреждению после тотальной ишемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - Т. 62, N7. - С. 18 - 20.
12. Никитин А.В., Чеснокова И.А., Сысоева Л.И. Эффективность пирацетама при лечении больных хроническим бронхитом и сопутствующим атеросклерозом // Врачебное дело. - 1990. - N11. - С. 17 - 18.
13. Николаев В.И., Горнушкина Е.Ю., Денисенко Н.П. Роль стресслимитирующих систем гипоталамуса в изменениях гемодинамики и сократительной функции миокарда на разных стадиях длительных электростимулирующих эмоциогенных зон гипоталамуса кроликов // Кардиология. - 1995. - Т. 35, N11. - С. 56.
14. Пшенникова М.Г., Кузнецова В.А., Копылов Ю.Н. и др. Роль системы простагландинов в кардиопротекторном действии к гипоксии при стрессе // Кардиология. - 1992. - Т. 32, N3. - С. 61 - 64.
15. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.А., Меерсон Ф.З. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты сердца при адаптации крыс к коротким стрессовым воздействиям // Бюл. эксперим. биол. - 1987. - N10. - С. 411 - 413.
16. Селье Г. Стресс без дистресса. - Рига: Вилда, 1992. - 107 с.
17. Судаков К.В. Системная интеграция функций человека: новые подходы к динамике и коррекции стрессовых состояний // Вестн. РАМН. - 1996. - N6. - С. 15 - 25.
18. Сутковой Д.А. Роль активации ПОЛ тканей в реакции организма на ноцицептивные стимулы // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1991. - Т. 91, N12. - С. 43.
19. Федорич В.Н., Федорич А.В. Доказательства существования стресс-антител и их композитного состава // Ликарська справа. - 1994. - N4. - С. 124 - 130.
20. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. - М.: Медицина, 1991. - 319 с.
21. Ченчик Т.А. и др. Взаимосвязь обмена эйкозаноидов и фосфоинозидов в сердце у животных с

- различной чувствительностью к стрессу // Новое в профилактике, диагностике и лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы: Сб. науч. раб. - Харьков, 1993. - С. 472 - 477.
22. Юматов Е.Л. Годичное собрание Международного регионального центра профилактики стресса // Журн. выс. нерв. деят-сти им. Павлова. -1992. - Т. 42, N3. - С. 615 - 616.
 23. Anand-Srivastava M.B., Johnson R.A. // Biochim. biophys. Acta. - 1982. -Vol. 710. - P. 10 - 11.
 24. Andersson S.M., Levy J.R., Kant G.J. // Pharm. Biochem. Behav. - 1988. -Vol. 3. - P. 169 - 174.
 25. Change W.T. The role of brain and spinal cord norepinephrine in autoanalgesia stress induced analgesia. - New York, 1986. - P. 309 - 330.
 26. Darius Y., Osborne J.A., Reibel D.K., Lefer A.M. // J.molec. Cell. Cardiol. - 1987. - Vol. 19. - P. 143 - 250.
 27. Fuder H. // J. cardiovasc. Pharmacol. - 1985. - Vol. 7, Suppl. 5. - P. 52- 57.
 28. Gottesfeld Z., Kvetnansky R., Kopin I. et al. // Brain. Res. - 1978. -Vol. 152. - P. 374 - 378.
 29. Grisham C.M., Barnett R.E. // Biochemistry. - 1973. - Vol. 12. - P. 2635-2637.
 30. Higgins T.G., Allsopp D., Bailey P.G., D, souza E.D. // J. mol. cell. Cardiol. - 1981. - Vol. 13, N6. - P. 59 - 617.
 31. Hong J.S., Gillin J., Yang H.I. et al. // Brain Res. - 1979. - Vol. 177. - P. 273 - 278.
 32. Kuroshima A., Habara C., Vehara A. // Pflug. Arch. - 1984. - Vol. 402. - P. 402 - 408.
 33. Levis J.W. Multiple neurochemical and hormonal mechanisms of stress-induced analgesia // Stress induced analgesia. - New York, 1986. - P. 194 - 204.
 34. Paoletti R., Maderna P., Tremoli E. // J. cardiovasc. Pharmacol. - 1985. -Vol. 7, Suppl. 3. - P. 179 - 185.
 35. Pelham H.R. // Cell. - 1986. - Vol. 46. - P. 959 - 961.
 36. Terman G.W., Liebeskind J.C. Relation of stress-induced analgesia to Stimulation-produced analgesia // Stress-induced analgesia. - New-York, 1986. - P. 30 - 308.
 37. Wallace J., Cohen M. // Amer. J.Physiol. - 1984. - Vol. 247. - P. 6127- 6132.
 38. Wennmalm M., Fitzgerald G.A., Wennmalm A. // Prostaglandins. - 1987. - Vol. 23. - P. 675 - 691.
 39. White H.L., Glassman A.T. // J.Neurochem. - 1977. - Vol. 29. - P. 978- 997.
 40. Yost H.G., Lindquist S. // Cell. - 1986. - Vol. 45. - P. 185 - 189.
 41. Zak K. // J. clin. Invest. - 1971. - Vol. 50. - P. 102.

SUMMARY

This review of available modern literature deals with biochemical mechanisms of realization of a damaging effect of stress factors on the heart in man and animals. Therewith, key reactions are amplification of free-radical peroxidation, enzymatic disbalance in the system of prostaglandins and cyclic nucleotides. They can be an object for pharmacological correction of unfavourable consequences of stress with help of means of metabolic therapy.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.И. Здыбский, Л.В. Климович, А.В. Гребенюк

Харьковский институт усовершенствования врачей

Проведено лікування 120 хворих з різними неврологічними захворюваннями з хронічним і гострим больовим синдромом. Вплив здійснювався за допомогою електромагнітного приладу CD-9 за розробленою нами методикою по точках акупунктури і меридіанах. Відмічено високу ефективність, впливу у 112 хворих, що складає 93,33%, як з гострою, так і з хронічною біллю. У 8 хворих (6,67%) вплив виявився не ефективним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неврологічні захворювання, больовий синдром, електромагнітний вплив.

Механизмы физиологического и терапевтического действия магнитных полей (МП) и электропунктуры (ЭП) сложны и до настоящего времени окончательно не выяснены. Большинство работ свидетельствует о том, что влияние МП на организм осуществляется через нервные, гуморальные звенья, обменные процессы и изменения жидкокристаллических компонентов живых систем. Определенное значение имеет возникновение электрического потенциала в кровеносных сосудах, сопровождающееся гематологическими сдвигами [Р.П. Кикут, 1978]. Экспериментальными работами доказано, что МП также влияют на процессы тканевого обмена. В.Г. Ясногородский (1987) считает, что механизм лечебного действия МП основан на индуцировании в тканях вихревых токов, которые вызывают очень слабое тепло. Наряду с влиянием ритмического МП на физико-химические процессы в тканях, тепло несколько активизирует кровообращение, процессы обмена и усиливает регенерацию, при этом проявляется седативное и болеутоляющее действие.

Отмечена высокая чувствительность центральной нервной системы к действию МП, которые усиливают процессы торможения в головном мозге, что подтверждается биохимическими показателями. По некоторым данным, МП оказывают преимущественно тормозное действие на уже выработанные условные рефлексы [Ю.А. Холодов, 1981] и устраняют хроническую боль, но не острую.

ЦЕЛЬ настоящей работы оценить эффективность действия МП в комбинированном варианте, в том числе при острых болях различного характера у неврологических больных.

Для реализации поставленных задач мы использовали портативный электромагнитный прибор (ЭМП) CD-9 (КНР).

Особенностью обезболивающего прибора CD-9 является возможность оказания сочетанного лечебного воздействия, аналогичного соединению электро-терапии, акупунктуры, банок, точечного массажа и магнитотерапии.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Мы применяли 4 варианта:

1. Стабильное воздействие в области рекомендуемых точек акупунктуры (ТА).

2. Воздействие по ходу акупунктурного канала, например, при некоторых заболеваниях периферической нервной системы. При этом пассивный электрод установлен стабильно на ТА, а активным электродом осуществляется медленное скольжение по ходу поражённого канала.

3. Воздействие в зоне триггерных точек (если даже они не совпадают по локализации с акупунктурными). При этом, активным электродом осуществляются вращательные движения по ходу или против хода часовой стрелки (в зависимости от Ян или Инь-характера боли).

4. Одновременное воздействие на ТА расположенные на Инь и Ян каналах. Например: MC6 + TR5; RP6 + VB-39; F8 + E-35.

Как разновидность этого варианта воздействия в рецептуру включались спаренные каналы (с использованием пар ТА: Ло - пособник). При этом активный электрод устанавливается на канале, находящемся в состоянии "недостатка", а пассивный в состоянии "избытка". Каждый пациент сам регулирует силу тока в зависимости от предусмотренных ощущений. При этом в разных зонах и ТА отмечены различные ощущения. На лице и в дистальных отделах конечностей использовали слабые токи, т.к. это наиболее чувствительные места. Пациент должен хорошо ощущать воздействие, но не испытывать

сильной боли.

На один сеанс мы использовали симметричные ТА. Время воздействия на одну точку не превышало 1-2 мин. Курс лечения состоял из 7-10 сеансов.

Если в организме пациента есть инородные металлические тела или приборы, то аппаратом пользоваться нельзя.

При сопутствующих заболеваниях сердца лечение начинали с ТА: МС-6 или МС-4.

ПРЕИМУЩЕСТВА АППАРАТА CD-9:

- 1) реализация эффекта основана на комбинированном применении электромагнитного воздействия;
- 2) безболезненность воздействия;
- 3) асептичность;
- 4) атравматичность;

5) портативность, удобство в работе, быстрота воздействия.

Результаты лечения представлены нами в сводной таблице.

ВЫВОДЫ

1. Отмечена эффективность прибора у пациентов как с острой (у некоторых больных с 1-2-го сеанса), так и с хронической болью.

2. Отмечено противовоспалительное, противоотечное, нейротрофическое действие, улучшение периферического кровообращения.

3. Прибор может успешно применяться не только при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, суставов, но и у больных с нарушениями периферического кровообращения.

Таблица 1.

Результаты лечения неврологических больных электромагнитным воздействием

Заболевания и синдромы	Кол-во больных	Результаты лечения	
		Улучшение	Без изменения
Мигрень	7	7	-
Неврит локтевого нерва	5	5	-
Неврит лучевого нерва	3	3	-
Неврит срединного нерва	5	5	-
Неврит лицевого нерва:			
- острый и подострый период,	9	9	-
- период контрактур	3	1	2
Невралгия тройничного нерва	5	3	2
Плечелопаточный периартрит	9	9	-
Остеохондроз шейного отдела позвоночника:			
- с синдромом вертебробазилярной недостаточности,	8	8	-
- с цервикалгиями,	12	12	-
- с нейродистрофическим синдромом	10	10	-
Остеохондроз поясничного отдела позвоночника:			
с мышечно-тоническим синдромом	14	14	-
с компрессионным синдромом	8	6	2
Остеохондроз грудного отдела позвоночника с псевдостенокардическим синдромом	14	14	-
Вегетативно-сосудистая дистония	8	6	2
Всего (и в %)	120 (100%)	112 (93,33%)	8 (6,67%)

ЛИТЕРАТУРА

1. Демещий А.М., Жуков Б.Н., Цецохо А.В. Магнитные поля в здравоохранении. – Самара. – 1991. – 158 с.
2. Жуков Б.Н., Лазарович В.Г. Магнитотерапия в ангиологии. – Киев: Здоров'я. – 1989. – 120с.
3. Евтушенко Г.И. Влияние импульсных электромагнитных полей низкой частоты на организм. – Киев: Здоров'я. – 1978. – 151 с.
4. Мачерет Е.Л., Кокушко А.О. Основы электро- и акупунктуры. – Киев: Здоров'я. – 1993. – 390 с.
5. Таулуев А.М., Есина И.Ю., Василенко А.М., Филина Т.Ф. Электростимуляционная рефлексотерапия синдрома позвоночного нерва и позвоночной артерии. Метод. реком. – М. – 1987. – 18 с.
6. Ясногородский В.Г. Электротерапия. – М.: Медицина. – 1987. – 240с.

SUMMARY

120 patients has been treated for different neurological diseases with chronic and acute pain syndrome. The influence was performed with the of electromagnetic apparatus CD-9 according to our technique of acupuncture points and meridians. It was registered a high effect of this influence in 112 patients (93,33%) both with acute and chronic pain. There were no effect in 8 patients (6,67%).

KEY WORDS: neurological diseases, pain syndrome, electromagnetic influence.

РАЗДЕЛ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТЫ ПРИ ВИРУСО-МИКРОБНО-ПАЗАРИТАРНЫХ КОНТАМИНАЦИЯХ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ

Е.А. ВАШЕВ

Харьковский государственный медицинский университет

В статье приведены сведения о роли вирусно-микробно-паразитарных контаминаций кишечника при гастроэнтероколитах у детей.

Отмечен синергизм взаимодействия паразитоценозов, отличающийся выраженным токсикозом с обезвоживанием, длительной диареей, наличием катарального состояния слизистых оболочек носоротоглотки, ухудшением прогноза ассоциированных с цитомегалией бактериальных гастроэнтероколитов.

Результаты исследования используются при обосновании диагноза, выборе этиотропной терапии больных и контроле эффективности проводимого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ассоциированные инфекции, синергизм взаимодействия паразитоценозов кишечника, дети.

Синдром гастроэнтероколита - наиболее яркое клиническое выражение кишечной инфекции детского возраста.

Ассоциированные и смешанные инфекционные и инвазивные болезни человека - медико-социальная проблема, интерес к которой возник еще в конце 19 века и закономерно усилился в последние годы всвязи с изменением среды обитания человека и животных и нарушением равновесия в экосистемах.

В настоящее время есть все основания считать, что моноинфекции существуют преимущественно в опытах с гнотобиотами. В естественных же условиях, как у человека, так и домашних животных, преобладают полиинфекции, возбудители которых вызывают весьма сложные еще далеко не распознанные патофизиологические, иммунологические и патоморфологические процессы [1,5,9].

Проблема смешанных болезней постоянно привлекала внимание инфекционистов, но особенно осязательный вклад в ее разработку внесли Г.П. Руднев [12] и его ученики, которые указали, что клиника инфекционных болезней постоянно той или иной стороной касается "паразитоценозов" даже тогда, когда ее вопросы рассматриваются на фоне так называемого нормального микропейзажа, свойственного человеку.

В Украине, как и во многих других странах, установлена этиологическая роль вирусов различных таксономических групп

и их ассоциаций с патогенными и условно-патогенными бактериями, грибами, инвазиями простейших и гельминтов, при заболеваниях респираторного тракта, кишечника, головного мозга [6, 7, 8, 10, 14].

Изучение заразной болезни с позиций паразитологии позволяет глубже познать суть происходящих явлений.

Смешанные инфекции, по данным А.Ф. Билибина [2] и др. исследователей [3,4,13], протекают тяжелее, длительнее, часто с осложнениями, с меньшей успешностью лечения и высокой летальностью. Тяжесть смешанной инфекции коррелирует с микрофлорой кишечника и в значительной мере зависит от биологических свойств возбудителя и преморбидного фона больного.

Анализ источников литературы показывает, что в клиническом плане, решение проблемы ассоциированных и смешанных инфекций тесно связано с трудностями индикации ассоциантов, доказательством их причастности к развитию патологического процесса.

Поэтому, выяснение роли различных популяций вирусов, бактерий, простейших и др. в развитии болезни, особенностей в проявлении патологического процесса и иммунологической реактивности является актуальной проблемой современности.

В этой связи мы провели исследование, основной целью которого являлось изучение клинико-иммунологических особенностей гастроэнтероколитов (ГЭК) при

ассоциированных контаминациях кишечника детей.

ОБЪЕКТ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели, наряду с клиническими наблюдениями, были выполнены бактериологические, серологические, копропротозологические исследования, цитоскопия осадков мочи и слюны, иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализы слизи носоглотки и крови, определение avidности антител против вирусов цитомегалии и простого герпеса, ряда иммунологических тестов и ДНК-гибридизации.

Забор материала для рутинных и специальных исследований производили, как правило, на первые-вторые или вторые-третьи сутки, затем спустя 12-14 дней, при необходимости на 23-й день или позже.

Все цифровые данные клинко-пара-клинических исследований подвергнуты статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике наблюдений обследовано 612 детей с установленной этиологией ГЕК в возрасте от 1 месяца до 3 лет: из них у 206(33,6 %) выявлены вирусы различных таксономических групп, патогенные кишечные бактерии, ассоциации их и сочетания с условно-патогенными возбудителями, простейшими, гельминтами, дрожжеподобными грибами.

Предметом пристального изучения стали 206 детей, у которых установлена кишечная микстконтаминация. Они были условно разделены на две группы. Первую группу составили 118 детей (57,3%), больных вирусно-вирусными (поливирусными) ГЕК, вторую - 88 больных (42,7%), у которых диагностированы бактериально-вирусные ГЕК.

Мультифакторный анализ позволил выявить ротавирусы (31,5%), цитомегаловирусы (25,2%), аденовирусы (17,4%), коронавирусы (15,5%), вирусы обычного герпеса (13,1%), условно патогенные бактерии (протеи, цитробактер, клебсиеллы, энтеробактер - 33,0%), шигеллы (32%), сальмонеллы различных групп (30%), эшерихии (12,3%), клетки дрожжеподобных грибов (10,2%), гельминты (9,7%), простейшие (9,2%). На одного больного приходилось по 2,4 особей паразитоциноза кишечника.

Представленные данные об этиологической структуре ГЕК свидетельствуют о значительной распространенности ротавирусов и цитомегаловирусов как среди поливирусных, так и бактериально-вирусных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

По тяжести патологического процесса преобладали среднетяжелые формы (58 %), тяжелобольных было 38 %.

Среди обследованных микстинфекций 67 % составили дети первого года жизни преимущественно с отягощенным преморбидным фоном. Отягощающими факторами были дефицитная анемия, аллергический диатез, дистрофия, острые респираторные заболевания; немаловажное значение имело и то обстоятельство, что дети были из неполных или социально неустроенных семей. Среди больных, инфицированных цитомегаловирусом, наблюдались врожденная гипотрофия, повторные заболевания кишечника, респираторного тракта, отставание в нервно-психическом и физическом развитии, отягощенный акушерский анамнез у матерей [11].

Ассоциированные ГЕК, как и моноинфекции, начинались остро. В дебюте поливирусных заболеваний отмечались позывы к рвоте или рвота и понос, повышение температуры тела чаще до субфебрильной, снижение аппетита, изменение поведения ребенка (табл. 1).

В начале заболевания и в течение 5 - 6 дней у 84,75 % детей отмечался катар мягкого неба, дужек, миндалин, гиперемия и зернистость слизистой оболочки задней стенки глотки.

Чаще других регистрировались гастроэнтерит и энтерит (67,8±1,8%), реже энтероколит (27,5±1,2%) и колит (4,2±0,5%).

В отличие от ротавирусно-респираторных и герпетических ассоциаций, при цитомегалических в сочетании с другими вирусными, как и вирусно-бактериальными и паразитарными контаминациями, у больных наблюдались дисфункция кишечника уже в периоде новорожденности, недостаточная динамика увеличения массы тела, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия; в анамнезе - судороги, признаки несостоятельности функциональной деятельности нервной системы.

Так же, как при вирусно-вирусных, бактериально-вирусных ГЕК сопровождалась катаром слизистых оболочек верхних дыхательных путей. При инфекциях, вызванных ротавирусами и сальмонеллами, начальными симптомами были тошнота, повторная рвота, у детей старше года - разлитые боли в животе без определенной локализации. С первого дня болезни одновременно с рвотой возникал понос от 8-10 до 16 раз с примесями слизи зеленоватого цвета. Температура тела повышалась до 38,9 С - 39,9 С, лихорадочный период длился до 4 -6 дней. Заболевание протекало длительно, с повторными температурными волнами, нарушениями переваривающей и эвакуаторной функций кишеч-

Т
-
-
-
Р
-
-
-
С
-
-
-
Т
-
-
-
С
-
-
-
Е
-
-
-
К

Г

Пок
Т-лимф
В-лимф
Сотноц
Иммун
крови,
А
М
Г
ника. К
заканчи
На
ГЕК бы
показал
повыше
40,0 С,
достига
жали хл
ви. Тем
3-4-е су
первог
ЦМВ, д
ция, экс
Пр
таминал
(37,5 -
дней, пр
заболе
оболочк

Таблица 1

Основные клинические признаки ассоциированных ГЕК

Симптомы	Поливирусные		Бактериально-вирусные	
	абс.	%	абс.	%
ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА, °С :				
- до 37,0,	31	25,9	-	-
- с 37,1 до 38,0,	39	33,3	25	28,1
- с 38,1 до 39,0.	48	40,7	63	71,8
РВОТА	41	35,2	60	68,7
ЧАСТОТА СТУЛА:				
- 4-6 раз,	101	85,2	16	18,7
- 7 -10 раз,	17	14,8	63	71,8
- 11-14 раз и чаще.	-	-	8	9,3
Токсикоз	73	31,2	80	90,6
Эксикоз	22	18,5	33	37,5
ВИД ИСПРАЖНЕНИЙ:				
- энтеритный,	107	90,7	8	9,3
- энтероколитный.	11	9,2	80	90,6
КАТАР НОСОРОТОГЛОТКИ	101	85,2	77	81,2

Таблица 2

Показатели иммунологической реактивности детей, больных ассоциированными ГЕК.

Показатели	Поливирусные		Бактериально-вирусные		Здоровые дети
	средней тяжести	тяжелая	средней тяжести	тяжелая	
Т-лимфоциты, %	47,4±4,0	46,6±4,5	44,2±4,2	40,1±4,1	54,4±0,9
В-лимфоциты, %	16,0±1,3	15,6±1,5	13,8±1,5	11,9±1,4	12,2±0,1
Сотношение Тх/Тс	2,2	2,1	1,9	1,8	2,4
Иммуноглобулины крови, г/л:					
А	0,84±0,12	0,76±0,15	0,62±0,13	0,56±0,11	0,86±0,09
М	1,18±0,1	0,6 ±0,1	1,13±0,1	0,52±0,12	1,05±0,05
Г	8,7 ±1,1	7,2 ±1,3	6,0 ±1,0	5,4 ±0,09	9,8 ±0,2

ника. Клинические признаки заболевания заканчивались не ранее двадцатого дня.

Наблюдения за больными, у которых ГЕК был вызван вирусами и шигеллами, показали, что заболевание начиналось повышением температуры тела до 39,5 - 40,0 С, повторной рвотой. Частота стула достигала 10-15 раз, испражнения содержали хлопьевидную слизь и прожилки крови. Температура тела нормализовалась на 3-4-е сутки, стул - на 5-6-е, однако у детей первого года жизни, инфицированных ЦМВ, длительно сохранялись интоксикация, эксикоз и дисфункция кишечника.

При ротавирусно-эшерихиозных контаминациях ГЕК проявился лихорадкой (37,5 - 38,0°С), продолжающейся до 3-4 дней, повторной рвотой. На второй неделе заболевания усиливался катар слизистых оболочек ротоглотки, что оказывало влия-

ние на продолжительность заболевания, которое затягивалось до 3 недель. Преобладали гастроэнтериты и энтероколиты средней тяжести. Полибактериальные ГЕК характеризовались лейкоцитозом ($15 \times 10^9/\text{л}$ - $18 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилезом и ускоренной СОЭ.

У детей первого года жизни цитомегалия регистрировалась в виде латентной формы с минимальным влиянием на проявления ГЕК и активной формы с репликацией вируса, что вело к ухудшению основного заболевания. Отрицательное влияние цитомегалии выражалось в усилении синдрома интоксикации, удлинении сроков пребывания в стационаре, развитии вторичного иммунодефицита и вторичной мальабсорбции, способствующих летальному исходу.

Исследование иммунологической реактивности больных ассоциированными ГЕК выявило вариабельность показателей как системного, так и местного иммунитета (табл. 2).

В динамике патологического процесса отмечена тенденция к нормализации иммуногенеза, однако у 22,8 % обследованных выявлено снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, угнетение динамики отдельных классов сывороточных иммуноглобулинов (чаще IgG) и местного иммунитета. У 23 % больных наблюдалось длительное (более трех недель) снижение показателей системного и местного иммунитета, погложительной и переваривающей способности нейтрофилов. Прирост специфических антител у 70 % детей с полипопуляционными контаминациями редко превышал двукратную величину, а при моноинфекции - четырехкратную и более.

ВЫВОДЫ.

1. У 612 детей, больных ГЕК, выявлен широкий спектр микробиоценоза кишечника: от контаминаций оппортунистических и патогенных бактерий, респираторных вирусов, рота-, герпес- и цитомегаловирусов

до простейших, гельминтов и клеток дрожжеподобных грибов.

2. Ассоциированные ГЕК регистрируются преимущественно среди детей первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном с проявлениями вторичного иммунодефицита. Течение таких заболеваний отличается от моноинфекций значительной интоксикацией и/или обезвоживанием, наличием катарального состояния слизистых оболочек носоротоглотки, длительной дисфункцией желудочно-кишечного тракта.

3. При вирусно-вирусных контаминациях кишечника наблюдается синдром гастроэнтерита, при бактериально-вирусных - синдром энтероколита. Ассоциации возбудителей значительно ухудшают прогноз заболевания, особенно это касается бактериальных гастроэнтероколитов в сочетании с цитомегалией.

4. Результаты выполненного исследования используются в работе детской инфекционной клиники г. Харькова при обосновании этиологической диагностики, выборе способов комплексной терапии больных ГЕК и контроле эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апатенко В.М. Ветеринарная паразитоценология // Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы. /Под общ. ред. акад. АН УССР А.П.Маркевича. - Киев:Наук.думка.-1985,с. 40-44.
2. Билибин А.Ф. Проблема распознавания инфекционных заболеваний на современном этапе // Микробиол. журнал. 1972, N 5,с.59-62.
3. Бодня Е.И., Федоров Э.И., Лукшина Р.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гельминтно-протозойных ассоциаций при хроническом описторхозе. //IV съезд паразитоценологов Украины, Харьков, 4-7 октября, 1995. Материалы съезда. С.23.
4. Вашев Е.А., Валюх С.В., Закревский Н.Н. и др. Клинико-иммунологические особенности микстинфекций у детей раннего возраста // Тез. докл., IV конф. общества паразитоценологов Украины. Киев, 1993, с.22.
5. Вашев Е.А., Татаркина А.Н., Закревский Н.Н. и др. Сравнительная характеристика центральной гемодинамики при ассоциированных кишечных инфекциях детского возраста. // Проблемы и перспективы паразитоценологии. Материалы V межсъездовской конференции паразитоценологов Украины. 29-30 октября 1997. Харьков-Луганск, 1997.С.37-38.
6. Вашев Е.А., Макаренко К.К., Манжела Л.Я. Клінічні особливості асоційованих кишкових інфекцій у дітей. // "Вікові особливості інфекційних хвороб". Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тернопіль- Київ, 1998. С.20-21.
7. Вовк Т.Г. Клинико-иммунологические особенности и диагностика острой ротавирусной кишечной инфекции у детей раннего возраста // Автореф. дис. канд., Харьков, 1989, 23 с.
8. Дроздов С.Г., Покровский В.Н., Щекочан Л.А. Ротавирусный гастроэнтерит. М., 1982, 160 с.
9. Кондинский Г.В., Шульман Е.С. Медицинская паразитоценология. // В. кн.: Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы / Под общ. ред. акад. А.П.Маркевича. Киев, Наук. думка.1985, с. 36-40.
10. Макаренко В.Д., Макаренко К.К., Панченко Л.А. и др. Особенности лабораторной диагностики ЦМВИ при ГЭК у детей первого года жизни. Тез. докл. междунар. науч. конф. - Харьков, 1997, с. 71.

- 11.Макаренко В.Д. Особливості клініки та перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей першого року життя, інфікованих цитомегаловірусом. Авт. дис. канд., Харків, 1997. 16 ст.
- 12.Руднев Г.П. О проблеме инфекции-микст.// Лечение инфекционных болезней. 1969, вып. 7, с. 17-22.
- 13.Харченко Г.А. Клинико-иммунологическая характеристика смешанных кишечных инфекций у детей // Педиатрия, 1985, N 2, с.59-63.
- 14.Хоменко И.Н., Куянцева Л.А., Зарубинский В.Я. Сравнительное клинико-лабораторное изучение острых кишечных заболеваний клебсиеллезно-протейной этиологии у детей раннего возраста // Педиатрия, 1986, N 3, с. 7-10.

SUMMARY

The autor reports the information about the role of viro-microbo-parasitogenic contamination of intestine in gastro-enterocolitis in children. Synergetic parasitocytosis interaction was noted. It is characterised by marked toxicosis with dehydration, continuous diarrhea, catarrhal state of mucous membrane of nasopharynx, aggravated prognosis of cytomegaly-associated bacterial gastro-enterocolitis. The results of the study are used at validation of the diagnosis, choice of etiotropic therapy of the patients and control of the treatment efficacy

KEY WORDS: *associated infections, synergism of intestinal parasitocytosis interaction, children.*

ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ПРОБЛЕМЫ

В.Н. Козько, Г.И. Градиль, Т.Т. Черная, Н.Ф. Меркулова, В.А. Мишенин,
Н.А. Никитина

Харьковский государственный медицинский университет

В работе обсуждаются особенности течения инфекционных болезней на современном этапе, анализируется накопленный опыт лазеротерапии по данным литературы и свои наблюдения, механизмы действия лазерного излучения и лабораторные критерии оценки безопасности применения лазерного излучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная терапия, механизмы действия лазерного излучения, лазерная рефлексотерапия, применение лазеров в клинике.

Изменения механизмов адаптации к инфекционному процессу на фоне новых условий экологической среды и экономических условий жизни, воздействие на макроорганизм новых возбудителей, неуклонно возрастающая роль вирусов в патологии человека, в том числе способных персистировать, вынуждают врача при лечении каждой инфекционной болезни решать чрезвычайно сложную аналитическую задачу. Так, при острых вирусно-бактериальных инфекциях необходимо лечение по существу двух процессов. Увеличилось число больных с тяжелым генерализованным течением инфекций, развитием инфекционно-токсического шока, синдрома полиорганной недостаточности [7]. Высокий уровень хронизации острых инфекционных заболеваний, недостаточная эффективность медицинского воздействия, недостатки разработанного лекарственного регулирования патологических процессов в организме требуют поиска и применения для лечения новых лечебных средств.

В настоящее время продолжается этап накопления данных о лечебных возможностях лазерной терапии, по-прежнему применение лазеров в клинике опережает научные изыскания, направленные на расшифровку механизмов действия излучения оптических квантовых генераторов. Разработаны основные положения квантовой биологии [5]. Обсуждая стремление к устойчивому равновесию в биологических объектах, высказано предположение о том, что биологический смысл жизни клетки "возможно" заключается в переносе генетической информации в пространстве и времени с помощью энергетического потенциала клетки [4], который, вероятно, изменяется при активном воздействии излучения лазеров на электрические процессы в клетке. Дока-

зано генерализованное действие лазерного излучения при включении нейрорефлекторного механизма, в которые вовлечены нейромедиаторные гормоны, вызывающие адаптивные сдвиги в организме [8,18]. В связи с особой ролью в защите организма от продуктов пероксидации тиролдисульфидной системы и ферментов, регулирующих ее окислительно-восстановительный гомеостаз в экспериментальных работах активно изучаются реакции этой системы на воздействие излучения лазера разной длины волны, экспозиции [8,20,21]. Рекомендуется тщательное, возможно индивидуальное, дозирование лазерного излучения при его клиническом применении, учитывая воздействие на свободно-радикальные процессы, которые носят цепной характер. Для контроля за действием лазерного излучения предложено определение SH- и SS- групп крови как критерия оценки безопасности применения [8]. Установлено дозозависимое повреждающее действие излучения ГНЛ (гелий-неонового лазера) [22]. Если доза 10,4 Дж при облучении ГНЛ крови экстракорпорально вызвала активацию супероксиддисмутазы, снижение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, то ее увеличение привело к повышению ПОЛ и выраженному гемолизу [8]. Комбинированное воздействие лазерного излучения и магнитного поля на биологические объекты носит синергический, резонансный характер [17]. В эксперименте изучалось влияние на метаболические процессы в организме при облучении печени излучением полупроводникового лазера мощностью 15 мВт ($\lambda = 800 - 900$ нм) с постоянным магнитным полем [17]. Возможно воздействие лазерного излучения на механизмы эндогенной метаболической интоксикации. Установлено ускорение регенеративных процес-

сов,
пале
филь
терст
ка [1
в тка
через
форм
ляро
нием
ткане
ток и
акти
ское
мног
пери
конв
излу
ми
комб
неон
лето
лее
боле
прот
чени
го о
ядер
иссл
в би
анто
реак

лече
мен
тера
ния
вир
Н. С
исп
пии
соге
(чре
био
мом
(В.Н

для
в и
лис
екц
бол
ков
зус
му
сле
[10
ван
и е
ост
луч
вог
ком
(ла

сов, уменьшение длительности фаз воспаления, подавление экссудативной и инфильтративной реакции, уменьшение интерстициального и внутриклеточного отека [18,23]. Показана активация кровотока в тканях, активация транспорта веществ через сосудистую стенку; интенсивное формирование сосудов, особенно капилляров [18]. Активация лазерным излучением процессов метаболизма клеток и тканей, ускорение дифференцировки клеток и восстановление их функциональной активности обуславливают патогенетическое обоснование применения ГНЛ при многих инфекционных болезнях в остром периоде и особенно в период ранней реконвалесценции. Применение лазерного излучения в сочетании с другими методами физиотерапевтического воздействия, комбинированное использование гелий-неонового, гелийкадмиевого и ультрафиолетовых лазеров иногда оказываются более эффективным в комплексном лечении болезней. Обсуждается механизм радиопротекторного действия лазерного излучения [19], влияние на электрические свойства ядер клеток человека [25]. Рекомендуется исследование адаптационных механизмов в биологических объектах с учетом вариантов и механизмов приспособительных реакций [3,14].

В клинике инфекционных болезней лечение ГНЛ (Р-25 мВт, λ - 0,63 мкм) применяется с 1980 года. Выявлена высокая терапевтическая эффективность излучения ГНЛ в комплексной терапии рецидивирующих форм рожи, (С. И. Заболоцкая, Н. Ф. Меркулова) [23,24]. Излучение ГНЛ использовалось в комбинированной терапии ОКИ, проводилось облучение рефлексогенных зон и сигмовидной кишки (чрескожно), в сочетании с облучением биологически активных точек (БАТ), приемом сорбентов и фитопрепаратов (В.Н. Козько) [14,15].

Лазерное излучение применялось для лечения больных острой пневмонией в инфекционном стационаре. ГНЛ облучались рефлексогенные зоны, область проекции воспалительного инфильтрата, БАТ, больные получали ингаляции антибиотиков, изучались показатели, характеризующие ФВД (СОС 25-75% ФЖЕЛ), иммунный статус больных. Результаты исследований опубликованы (Г. И. Градиль) [10, 11]. Разработан метод комбинированного воздействия излучения ГНЛ и БАТ и венозную кровь чрескожно у больных острой пневмонией [9]. Применялось излучение инфракрасного полупроводникового лазера и магнитолазерная терапия в комплексном лечении острых пневмонией (лазер АМЛТ 0,1; р - 15 мВт). В клинике

применялось излучение ГНЛ для лечения больных тяжелыми формами дифтерии, осложненной миокардитом [24].

Изучены морфологические изменения кожи и состояние свертывающей системы крови у больных различными клиническими формами рожи [23]. Исследование иммунного статуса больных рецидивирующими формами рожи (Т.Т. Черная, В.А. Мишенин) позволило выявить, что заболевание протекает на фоне вторичного иммунодефицита, характеризующегося снижением в остром периоде общего числа лимфоцитов, процентного и абсолютного качества активных и спонтанных Т-клеток, В-клеток, увеличением процентного количества О-клеток, повышением уровня холодových лимфоцитотоксинов. Применение излучения ГНЛ в комплексной терапии таких больных оказывало выраженное стимулирующее действие на регенеративные процессы в эпидермисе и дерме, способствовало улучшению обменных процессов в коже, белкового синтеза и микроциркуляции. Изучались показатели микроциркуляции у больных рецидивирующими формами рожи при применении в комплексном лечении ангиопротекторов.

В 1998 г нами апробирован метод лечения больных острым вирусным гепатитом при его неблагоприятном течении с использованием в комплексной терапии излучения магнитолазера АМЛТ - 01, Р - 15 мВт.

Таким образом, многолетнее использование в клинике инфекционных болезней излучения лазеров для комплексного лечения больных с различными нозологическими формами убеждает в его определенной эффективности.

В литературе имеются сообщения о применении лазера для первичной профилактики [6]. Авторы указывают, что опыт лазерных акупунктурных воздействий пока не подкреплен должным анализом биохимических и биофизических механизмов, что является одной из самых сложных проблем использования лазерного излучения. Недостаточно изучено влияние лазерного излучения на информационные процессы в клетке. В настоящее время, на наш взгляд, для врачей практической медицины широко внедряются рекомендации об индивидуальном подходе в использовании оптимальных доз лазерного излучения, при том, что проблема выбора в этом случае не является простой и очевидной. Возможно, большое опережение теоретических разработок использования лазерного излучения в клинической практике является рискованным для человеческой популяции.

SUMMARY

In work the features of current of infectious illnesses at the present stage are debated, the cumulative experience of a photoradiotherapy on data of the literature and observations, mechanisms of activity of laser radiation and laboratory tests of a rating of safety of application of laser radiation is analyzed.

KEYWORDS: laser therapy, mechanisms of activity of laser radiation, laser reflexotherapy, application of lasers in clinic.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аленина С. Б. Шахбазов В. Г. Влияние излучения гелий-неонового лазера на развитие дрозифилы // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. науч.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков 1997 - с 119
2. Бердышев Г. Д. // Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на кровь: Тез. Всесоюз. конф. Киев 1989г., с. 178-180
3. Бойко В. В. К вопросу классификации адаптационных реакций биологических объектов на внешние раздражители // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. науч.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков, 1997 - с. 125
4. Бойко В. В. Об энтропии в биологических объектах // Там же - с. 127
5. Бойко В. В. Коробов А. М. Квантово-биологическая теория: ее настоящее и будущее // Там же - с. 126
6. Васильев Н. В., Волянский Ю. Л., Коляда Т. И. Лазеры и первичная профилактика // Там же - с. 7-9
7. Гебеш В. В. Цитокиновая теория патогенеза инфекций и принципы лечения больных // Інфекційні хвороби, 1998 р., №1, с. 29-30.
8. Гончарова Л. Л., Покровская Л. А., Ушакова И. Н., Малькова Н. Ю. Роль антиоксидантных механизмов в реакциях организма на действие низкоинтенсивного лазерного излучения // Радиационная биология, радиоэкология, 1994г., т. 34, вып. 3, с. 368-373
9. Градиль Г. И., Козько В. Н., Черная Т. Т., Никитина Н. А., Бондаренко А. В., Андрущенко И. Н. Применение лазерной рефлексотерапии, облучения венозной крови в клинической практике врача-инфекциониста // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. науч.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков, с. 9-10
10. Градиль Г. И. Нарушения клеточного и гуморального иммунитета функции внешнего дыхания, их коррекция у больных острой пневмонией при гриппе и других ОРВИ. Автореф. дис. на соискание уч. степ. канд. мед. наук, 1992 г., 24 с.
11. Громашевская Л. Л. Биохимические исследования при болезнях печени // Журнал практического врача, 1996 г., №1, с. 24-28
12. Дяченко Н. С. Молекулярные основы патогенности вирусов // Там же - 1997г., №2, с. 24-26
13. Илларионов В. Е. Биомеханизм магнитолазерной терапии // Советская медицина, 1990г., №7, с. 24-28
14. Козько В. Н. Компенсаторно – адаптационные механизмы и возможности их коррекции у больных разного возраста на дизентерию. Автореф. дис. докт. мед. наук, Киев, 1995 г., 44 с.
15. Козько В. Н. Использование низкоэнергетического гелий-неонового лазерного излучения в комплексном лечении больных дизентерией // Информ. лист – Киев, 1993 г.
16. Коробов А. М. Лазерная медицина – яблоко раздора? // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. науч.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков, с. 3-5
17. Микаелян Н. П., Ступин И. В., Ильина Э. И., Коррекция метаболических нарушений магнитолазерным облучением (Экспериментальное исследование) // Хирургия, 1990 г., № 10, с. 81-89
18. "Лазеры в клинической медицине" Руководство для врачей// Под ред. проф. Плетнева С. Д., Москва, "Медицина", 1996 г.
19. Самойлов Н. Г. Механизм радиопротекторного действия лазерного излучения // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. науч.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков, 1997г - с. 72-72
20. Соколовский В. В. // Тиоловые соединения в биохимических механизмах патологических процессов. Л.: ЛСГМИ, 1979 г., с. 5-9
21. Соколовский В. В. // Антиоксиданты и адаптация. Л.: ЛСГМИ, 1984 г., с. 234
22. Соколовский В. В., Гончарова Л. Л., Киселева Н. Н. и др. // Лазеры в стоматологии. Л.: ЛСГМИ, 1989 г., с. 53-57

23. Черная Т. Т., Меркулова Н. Ф., Козько В. Н., Заблоцкая С. И. Клинико-патоморфологическое обоснование применения гелий-неонового лазера при лечении больных рожей // Применение лазеров в биологии и медицине: Тез. VIII междунар. научн.-практ. конф. 1-5 апреля 1997г., г. Харьков, с. 12-13
24. Черная Т. Т., Козько В. Н., Градиль Г. И., Мишенин В. А., Меркулова Н. Ф. Применение низкоэнергетического гелий-неонового лазера при лечении инфекционных больных // Там же - с. 11-12
25. Шахбазов В. Г., Григорьев Н. Н., Колупаева Т. В., Коробов А. М., влияние надвенозного лазерного облучения на электрокинетические свойства клеточных ядер человека // Там же - с. 66-67
26. Штельмах Н. И., Филиппова С. М. Применение лазеропунктуры в клинической медицине // Врачебное дело, 1981 г., №7, с. 4-18

SUMMARY

Authors report about peculiarities of infections diseases and analis of experience using LASER-therapy for treatment this pathology. There is experience of investigation LASER-action in treatment of infections diseases. Mechanisms of LASER-action and laboratorian criteria of safety are researched by authors.

Key words: LASER-therapy, mechanism of LASER's action, LASER reflexotherapy

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В.Т. ЗАЙЦЕВ, В.В. БОЙКО, Г.Д. ДОЦЕНКО, Л.Й. ГОНЧАРЕНКО, И.А. ТАРАБАН

Харьковский государственный медицинский

Обобщены вопросы современного состояния проблемы хирургического лечения язвенной болезни и ее осложнений, а также выбора отдельных методов операций. В результате анализа обследования и хирургического лечения 316 больных с рецидивами язвенной болезни выделены наиболее значимые причины рецидивного ulcerогенеза, а также определены тактика, направленная на выполнение базовых и вспомогательных методов операций.

К базовым методам отнесены кислотоснижающие оперативные вмешательства, к вспомогательным – направленные на коррекцию кровотока и моторики желудка. Обосновано новое хирургическое направление в лечении язвенной болезни и ее осложнений – коррекция кишечной фазы желудочного кислотообразования.

Выбор методов хирургического лечения больных язвенной болезни в значительной мере определяется менталитетом хирургов в отношении патогенеза данного заболевания [3,4,6,13]. Так, с изменением взглядов на причины развития язвенной болезни изменялась и хирургическая тактика, предусматривающая устранение развившихся осложнений язвенной болезни, а также профилактику рецидива ulcerогенеза [6,13]. В развитии хирургии язвенной болезни принято выделять три периода: 1) дорезекционный (1880-1930 гг.), характеризующийся применением гастроэнтеростомии как операции, обеспечивающей устранение гастростаза, считающегося на тот период основным этиологическим фактором язвообразования; 2) резекционный (1930-70-е годы), в котором операцией выбора считалась резекция желудка, позволяющая полностью устранить гуморальную фазу желудочной секреции и значительно уменьшить влияние нервно-рефлекторной фазы кислотообразования; 3) период применения органосохраняющих операций с ваготомией (с 70-х годов по настоящее время), которые полностью устраняют гиперацидность в нервно-рефлекторной фазе [1,6,8,10,13]. Таким образом, и второй, и третий период развития "желудочной хирургии" ориентированы на устранение желудочной гиперацидности как основного механизма язвообразования, что признается большинством оперирующих хирургов и подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями [6,10,13]. Тем не менее отсутствие стопроцентной гарантии в отношении предупреждения рецидива яз-

венной болезни все чаще побуждает хирургов к пересмотру полиэтиологичной природы язвенной болезни и разработке хирургических подходов, ориентированных на устранение какого-либо иного фактора ulcerогенеза, исключая гиперацидность желудочного сока. Так, Норкунас П.И. сообщает о необходимости устранения венозной ишемии [9], Ковальчук Л.А. считает обоснованным устранение артериальной ишемии путем удаления скомпроментированных зон желудка и двенадцатиперстной кишки [7], Витебский Я.Д. акцентирует внимание на устранении гастро- и дуоденостаза [4], Зайцев В.Т. и соавт. [5] склонны комплексно учитывать выявленные расстройства функционального состояния гастродуоденальной зоны для их индивидуализированного устранения, Тутченко Н.И. и соавт. считают необходимым устранение дуоденогастрального рефлюкса [12], Саенко В.Ф. с соавт. рекомендует учитывать наличие хеликобактериоза желудка и т.д.

В свое время четко сформулированная доктрина хирургического лечения язвенной болезни [13], заключающаяся в использовании органосохраняющих операций в сочетании с одним из видов ваготомии и строгой индивидуализации резекционных методов операций оказалась, в последние годы несколько размытой. Акцентуация же хирургических методов на устранении лишь одной из причин ulcerогенеза возвращает хирургов на многие десятилетия назад и чревато развитием много раз описанных неблагоприятных исходов хирургического лечения, проявившихся в рецидивах заболевания и

большой частоте болезней оперированного желудка [2,5,8,13].

В Харьковском НИИ общей и неотложной хирургии на протяжении многих лет совершенствуется хирургическая тактика при осложненных гастродуоденальных язвах, основанная на индивидуализированном применении органосохраняющих операций в сочетании с одним из видов ваготомии, а также резекционных методов по строго обоснованным показаниям. Тем не менее анализ более 316 наблюдений больных с рецидивами язвенной болезни позволил выделить следующие основные факторы язвообразования, в последующем приведшие к рецидиву язвенной болезни: 1) недостаточно сниженная кислотность желудочного сока; 2) наличие ишемии желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе в зоне удаленной язвы; 3) наличие расстройств гастродуоденальной моторики; 4) хеликобактериоз желудка; 5) анастомозит, а в отдаленные сроки после операций - лигатурные гранулемы.

Анализ этих причин рецидивов язвенной болезни позволил нам сформулировать следующие положения хирургической доктрины в лечении язвенной болезни и ее осложнений.

Хирургическое лечение язвенной болезни и ее осложнений должно предусматривать базовый и вспомогательные методы операций, причем базовую операцию ориентируют на снижение кислотопродукции желудка, а вспомогательные - на устранение ишемии, дискоординации моторики, предупреждение анастомозитов и лигатурных гранулем и т.д. В некоторых случаях базовая операция одновременно может быть и вспомогательной, так как одновременно устраняет основную и второстепенную причины язвообразования (например, при резекции желудка устраняется кислотно-пептический и ишемический факторы). Выбор метода снижения кислотопродукции желудка целесообразно осуществлять с учетом показателей внутрижелудочной рН-метрии, выделяя при этом гиперацидность в трех фазах: нервно-рефлекторной (показание к ваготомии), гуморальной фазе (показание к антрумэктомии) и в кишечной фазе (показание к симпатэктомии). Перспективы развития базовых хирургических методов мы связываем с совершенствованием методик и скрупулезным выполнением известных кислотоснижающих операций, обеспечивающих снижение рН в желудке и двенадцатиперстной кишке до безопасных в отношении язвообразования значений. В последнее время нами установлено, что у ряда больных в развитии остаточной гиперацидности (нарушение нейтрализующей функции антрального отде-

ла желудка и двенадцатиперстной кишки) существенную роль играет кишечная фаза желудочной секреции, проявляющаяся в отсутствии тормозного энтерогастрального рефлекса в кислотообразовании. В связи с этим мы считаем перспективным продолжить исследования, направленные на выявление больных с гиперацидностью за счет кишечной фазы, а также разработку способов ее эффективной коррекции.

Не менее важным направлением в отношении базового метода операции считаем дооперационное выявление гиперсекреторов (лиц со значительной гиперацидностью в нескольких фазах желудочной секреции) и применением у них комбинированных оперативных вмешательств (ваготомия, антрумэктомия, симпатэктомия), так как в данной ситуации использование монохирургического воздействия в отношении рецидива язвенной болезни, как правило, оказывается неэффективным. В большей мере это относится к ургентной хирургии ulcerогенных осложнений (перфорация, кровотечение), так как изучение кислотности у этого контингента больных представляется затруднительным и не всегда информативным. В связи с этим при выявлении после оперативного вмешательства недостаточно сниженной кислотности желудочного сока, а также диагностированного хеликобактериоза желудка считаем показанным проведение медикаментозного противорецидивного лечения, включающего применение холинолитиков (при некупированной гиперацидности в первой фазе); блокаторов H_2 рецепторов (при некупированной гиперацидности во второй фазе); блокаторов "протонной помпы" (при гиперацидности в обеих фазах желудочной секреции), обволакивающих и гипоацидных средств при гиперацидности в кишечной фазе, а также лечебных противохеликобактерных средств.

Таким образом, базовый хирургический метод имеет три степени защищенности: 1) применение основной кислотоснижающей операции, ориентированной на нервно-рефлекторную и гуморальную фазу желудочной секреции; 2) применение операций, устраняющих гиперацидность в кишечной фазе; 3) применение медикаментозных препаратов, снижающих кислотность желудочного сока. Разработка каждого из направлений перспективна для накопления личного и коллективного опыта в отношении отработки четких показаний и противопоказаний к каждой из этих методик.

Вспомогательные операции при хирургическом лечении язвенной болезни могут быть применены в дополнение к базовым и предусматривают устранение

ишемии желудочной или дуоденальной стенок (достигается выполнением резекции скомпроментированных зон в пределах здоровых тканей при выраженных расстройствах микрогемодинамики и соответствующих симпатэктомий при незначительных нарушениях кровотока диваскуляризацией зон венозной ишемии при венозном стазе). В ряде случаев при выявлении ишемии гастродуоденальной стенки и исходной гиперацидности, независимо от ее фазы, приходится склоняться к резекционным или органосохраняющим (антрумэктомию с ваготомией) методам операций, что, несомненно, увеличивает объем оперативного вмешательства. В связи с этим расширение объема операции должно быть соотносено со степенью операционного риска и получить соответствующую индивидуальную оценку. Для коррекции вспомогательными операциями нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки применяются резекционные методы (резекция части желудка или двенадцатиперстной кишки при необратимых расстройствах двигательной активности), методы коррекции нервной регуляции стенок желудка и двенадцатиперстной кишки (симпатэктомии, ваготомии по показаниям), а также вмешательства на эзофагокардиальном, пилорическом и дуоденоюнальном сфинктерах (пластические и сфинктероразрушающие операции по показаниям). Предупреждение развития анастомозита и лигатурных гранулем связываем с применением щадящей техники оперирования, внедрением разработанных нами комбинированных прецизионных эвертированных швов и с использованием синтетического рассасывающегося шовного материала (викрил, дексон № 2.0-4.0 и др.). В связи с этим в качестве направлений для совершенствования вспомогательных операций при язвенной болезни считаем следующие: проведение дальнейших исследований, а также разработку приемлемых для практических нужд методик определения кровотока, моторики и

тонуса гладкой мускулатуры желудка и двенадцатиперстной кишки, прогнозирование возможных послеоперационных осложнений. На базе этих методик перспективны разработка и совершенствование вспомогательных операций, корригирующих кровотоки и моторику верхних отделов пищеварительного канала, а также шовных материалов. Малоизученной проблемой является характеристика факторов защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки после базовых и вспомогательных оперативных вмешательств, состояние местного иммунитета в периульцерозной зоне, что несомненно требует проведения исследований в данном направлении.

ВЫВОДЫ

1. Базовым методом хирургического лечения язвенной болезни и ее осложнений следует считать кислотоснижающие операции - ваготомию и резекцию желудка отдельно и в сочетании.

2. Независимо от вида кислотоснижающей операции адекватное оперативное вмешательство должно предусматривать удаление язвенного дефекта в пределах здоровых тканей как источника имеющихся и возможных осложнений.

3. Вспомогательные операции выполняются в дополнение к базовым и должны предусматривать коррекцию кровотока, моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждение возможных специфических послеоперационных осложнений.

4. Среди новых направлений в хирургии язвенной болезни и ее осложнений для базовых методов следует считать диагностику и возможности хирургической коррекции нарушений кишечной фазы желудочного кислотообразования, для вспомогательных методов - оптимизацию измерительной аппаратуры и определение возможностей коррекции нарушений кровотока, моторики и профилактики специфических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачев И.И. Выбор метода хирургического лечения язвенной болезни желудка // Хирургия.-1982.-№12.-С.39-42.
2. Белый И.С., Вахтангишвили Р.Ш., Челея Л.В. Профилактика и лечение постваготомических осложнений // Клиническая хирургия.-1986.-№8.- С.72-73.
3. Брискин Б.С. Дискуссионные вопросы хирургического лечения язвенной болезни // Клиническая медицина.-1986.-№8.-С.135-139.
4. Витебский Я.Д. Новая методика оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая хирургия.-1973.-№9.- С.62-67.
5. Зайцев В.Т., Пеев Б.И., Бойко В.В., Тарабан И.А. Хирургическая тактика в лечении больных кровоточащими пилородуоденальными язвами с учетом прогнозной оценки заболевания и послеоперационных осложнений. - ХНИИОНХ, ХМИ. - Харьков, 1992.-

- 96с.
6. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Пеев Б.И. и др. Органосохраняющая хирургия пенетрирующих пилородуоденальных язв, осложненных кровотечениями.-М.: Весть-ВИМО, 1993.-112с.
 7. Ковальчук Л.А. Регионарный кровоток желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургии язвенной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1986. - 377с.
 8. Матросова Е.М., Курыгин А.А., Гройсман С.Д. Ваготомия: последствия и их механизмы. - Л.: Наука,1981.-216с.
 9. Норкунас П.И. Нарушение оттока крови из кровеносной системы малого сальника (язвеногенной зоны) – основная причина язвенной болезни // Хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Тез. докл. - Вильнюс,1980. - С.16-22.
 10. Панцырев Ю.М., Бабкова И.В., Гельфельд И.М., Алексеевский А.В. Прогнозирование рецидива язвенной болезни после изолированной селективной проксимальной ваготомии // Вестн. хирургии им. Грекова.-1989.-№9.-С.17-23.
 11. Саенко В.Ф., Пустовит А.А., Медвецкий Е.Б. и др. *Campilobacter pyloridis* и его роль в возникновении и клиническом течении язвенной болезни и хронического эрозивного гастрита // Хирургия.-1987.-№2.-С.13-16.
 12. Тутченко Н.И. Лечение осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с восстановлением функции сфинктера привратника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Киев, 1992. - 40 с.
 13. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия пищеварительного тракта. - Киев: Здоровья,1987. - 568с.

SUMMARY

In work is general question modern of condition problem of the surgical treatment ulcerous disease and it complications and also choice of the methods operations. In results of analysis inspection and surgical treatment 316 patients with relapses ulcerous disease the main causes relapses ulcerogenic were established. It were determined the tactic which direction on basics and auxiliary methods of the operation. New surgical trend was valid in treatment ulcerous disease - correction intestinal of phase gastric acidogenic.