

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ И СЕПТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Доц. С. И. Щербатенко

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин) Казанского медицинского института

Как известно, при лечении многих инфекционно-аллергических заболеваний необходимо учитывать качественные изменения реактивности организма. Это особенно важно при ревматических и септических заболеваниях, когда больной страдает не только от токсинов возбудителя, но и от аутоантигенов, возникающих в результате денатурации токсинами собственных белков. Характер неспецифических реакций, их направленность и интенсивность, отражающие активность многих патологических механизмов, важны для общей оценки патологического процесса, терапевтической тактики и прогноза.

При изучении неспецифической реактивности при ревматизме много ценных данных получено коллективами сотрудников под руководством А. Л. Мясникова, А. И. Нестерова, М. С. Вовси, В. И. Иоффе и др. Использование новых физиологических методов открывает широкие перспективы для дальнейшей разработки этой проблемы.

Большое значение для определения неспецифической реактивности организма имеют наблюдения за холинергическими процессами¹. Мы заинтересовались динамикой ацетилхолина и холинэстеразы при ревматических и септических эндокардитах и пороках сердца.

Среди отечественных работ следует отметить исследования Д. Е. Альперна (1963), Сперанской (1947) и др. о нейрогуморальных нарушениях при различных патологических процессах и, в частности, аллергических состояниях организма.

За рубежом холинергические процессы при ревматизме и ревматоидных артритах изучали Батт с сотр. (1942), Ривано и Монетти (1949), Хаммарстен с сотр. (1958), Червини и Чекки (1956), Ока (1956), Сантенауз с сотр. (1954).

Во всех упомянутых работах основное внимание уделяется определению активности холинэстеразы. Однако, как показали наши наблюдения, изучение лишь холинэстеразы не дает полного представления о нарушении холинергических процессов. Мы определяли у наших больных активность холинэстеразы сыворотки крови по методу Т. В. Правдич-Неминской и параллельно — содержание ацетилхолина по Корстену в модификации Х. С. Хамитова. Последняя методика, отличающаяся высокой чувствительностью, применена нами в клинике впервые. Принимая во внимание многочисленные литературные данные о нестойкости ацетилхолина, мы пользовались методикой взятия крови, предложенной З. В. Беляевой (1953). Наши исследования показали, что если ацетилхолин определять по вышеуказанной методике, концентрации его можно уловить до $2 \cdot 10^{-18}$. У здоровых концентрация ацетилхолина определяется от $2 \cdot 10^{-12}$ до $2 \cdot 10^{-18}$ или не определяется совсем. Определяя активность холинэстеразы в сыворотке крови по методу Правдич-Неминской, мы наблюдали те же закономерности, что и при определении по методу Хестрина. Среднее содержание холинэстеразы у здоровых людей равняется $5,37 \pm 0,05$.

Под нашим наблюдением было 47 больных ревматическим и септическим эндокардитом: 33 с комбинированным пороком митрального клапана, 7 — с комбинированным митральным пороком и недостаточностью аортальных клапанов; все 40 стра-

Таблица 1

Состояние ацетилхолина (АХ) и холинэстеразы (ХЭС) у больных с компенсированным пороком сердца без симптомов активного эндокардита

Больные	Диагноз	РОЭ	Лечение	АХ	ХЭС
Го-ва	Комбинированный митральный порок (H ₀)	10	Комплексное лечение антибиотиками и салцилатами	$2 \cdot 10^{-13}$	4,91
Кир-в	»	6	»	$2 \cdot 10^{-12}$	3,64
Стар-ва	»	3	»	$2 \cdot 10^{-15}$	4,18
Кал-н	»	6	»	не определяется	5,82
Саб-в	»	3	»	не определяется	4,55

¹ См. Х. С. Хамитов и С. И. Щербатенко. Роль системы ацетилхолин — холинэстераза в патологии. Казан. мед. ж. 1963, 5. (Ред.)

дали недостаточностью кровообращения II ст., 7 — септическим и ревмосептическим эндокардитом. Больные (30 мужчин и 17 женщин) были в возрасте от 20 лет до 50 и старше.

Определение ацетилхолина и холинэстеразы проводилось у каждого больного при поступлении, в процессе лечения и перед выпиской.

У больных с компенсированным пороком сердца, с неактивным ревматическим процессом ацетилхолин не определялся или был выявлен в очень низких концентрациях, а активность холинэстеразы оставалась в пределах нормы (табл. 1). Данные статистической обработки указывают на достоверность: $p < 0,001$.

У больных с декомпенсацией сердца наблюдалось снижение активности холинэстеразы.

У больных с активным ревматическим эндокардитом при благоприятном течении болезни определялось значительное увеличение содержания ацетилхолина, в то же время активность холинэстеразы была умеренно понижена (табл. 2). Статистическая обработка подтверждает полученные данные:

Таблица 2

Ацетилхолин и холинэстераза у больных ревматическим пороком сердца с доброкачественным течением в процессе лечения антибиотиками и салицилатами

Больные	Диагноз	РОЭ	Лечение	АХ		ХЭС	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ибр-а	Ревм. эндокардит. Комбинированный митральный порок (H ₀)	23	Антибиотики, гормоны	$2 \cdot 10^{-8}$	не опред.	3,64	3,64
Ан-в	„	23	„	$2 \cdot 10^{-6}$	не опред.	4,73	5,46
Пат-ва	„	30	„	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-12}$	4,91	5,27
Гал-ва	„	55	„	$2 \cdot 10^{-7}$	не опред.	5,09	5,46
Газ-в	„	29	„	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-13}$	4,00	5,82
Чич-ва	„	36	„	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-13}$	3,64	5,46
Мир-ва	„	52	„	$2 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-11}$	3,82	4,55
Ах-ров	„	33	„	$2 \cdot 10^{-7}$	не опред.	5,09	5,09

Параллельное повышение ацетилхолина в сочетании с достаточной активностью холинэстеразы при ревматическом эндокардите можно рассматривать как выражение компенсированной аллергии.

Д. Е. Альперн применял выражение холинэргической компенсации для таких физиологических и патологических состояний, когда холинэстераза достаточно активна для разрушения образовавшегося ацетилхолина. Однако высокое содержание ацетилхолина, сохраняющееся несмотря на достаточный уровень холинэстеразы, свидетельствует о наличии выраженной аллергической реактивности. О компенсации в таком случае мы говорим на основании клинического течения болезненного процесса, который, будучи активным, тем не менее сочетается с относительным клиническим благополучием, что подтверждается нашими наблюдениями.

У больных активным ревматическим эндокардитом с повышенным содержанием ацетилхолина и без заметного понижения активности холинэстеразы течение заболевания было благоприятным. Все 20 больных, лечившиеся антибиотиками и гормонами в течение 2 месяцев, выписались в хорошем состоянии с нормальной температурой, РОЭ и нормальными показателями содержания ацетилхолина и активности холинэстеразы.

Наши наблюдения позволили выявить положительную роль ацетилхолина в процессах адаптации больного ревматизмом. Сдвиги под влиянием комплексной терапии (антибиотики, стероидные гормоны) сопровождаются нормализацией содержания ацетилхолина и активности холинэстеразы.

У больных ревматическим эндокардитом с тяжелым течением (выраженные гемодинамические расстройства в сочетании с острым ревматическим процессом) обнаружены повышенное содержание ацетилхолина и низкая активность холинэстеразы (см. табл. 3). Разница содержания ацетилхолина и холинэстеразы у больных с неактивным эндокардитом и у больных с тяжело протекающим эндокардитом статистически достоверна.

Таблица 3

Содержание ацетилхолина и активность холинэстеразы у больных с тяжелым течением ревматического эндокардита

Больные	Диагноз	Характеристика тяжести и активности процесса	АХ		ХЭС	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ва-в	Рецидивир. ревматич. эндокардит, комбинирован. митральн. порок (H ₂)	Общее сост. тяжел. Одышка, тахикардия. Темп. 38°. РОЭ—45 мм. Налич. С-реактивн. белка. Стойкая недостат. кровообращения	2·10 ⁻⁶	2·10 ⁻¹⁰	2,73	3,64
Гриб-на	Рецидив. ревм. эндокар., комбин. митральный порок, недостаточн. аортальных клапанов (H ₂)		2·10 ⁻⁷	2·10 ⁻¹³	2,36	3,64
Ск-ов	»		2·10 ⁻⁶	не опред.	3,45	3,45
Ж-ов	»		2·10 ⁻⁶	не опред.	2,54	2,91

Как выяснилось, при тяжелом течении ревматического эндокардита нарушается соотношение ацетилхолина и холинэстеразы, что является выражением декомпенсированной аллергии и свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе с глубокими расстройствами компенсаторных механизмов. В этой группе из 9 больных умерло 4.

У больных затяжным септическим эндокардитом наблюдались резкое снижение активности холинэстеразы и отсутствие ацетилхолина (см. табл. 4).

Таблица 4

Изменения уровня ацетилхолина и активности холинэстеразы при септическом эндокардите

Больные	Диагноз	Характер тяжести и активности процесса	АХ		ХЭС	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гор-ва	Септич. эндокардит, недостаточн. аортальн. клапана	Течение быстрое. Ознобы. Множ. кровоизлиян. Темп. 39°. РОЭ 41.	не опред.	не опред.	3,64	3,27
Ах-ва	Септич. эндокардит, комбинирован. митр. порок	Медленное, затяжное течение, частые ознобы, анемия, темпер. 38°, РОЭ—55	не опред.	не опред.	3,94	4,00
Р-нов	Ревматич. эндокардит, комб. митр. порок, недостаточн. аортальн. клапана	Течение быстрое и бурн., темп. 39°, РОЭ—47	не опред.	не опред.	3,45	3,27
Т-ков	Септический эндокардит, митрально-аортальный порок	Медленное, затяжное течение, темп. 38°, РОЭ—44. Кровотечение из носа	не опред.	не опред.	2,54	2,36
Мед-ев	Ревмо-септический эндокардит, митрально-аортальный порок	Медленное, затяжное течение, темп. 38°, РОЭ—55	не опред.	не опред.	2,22	3,64

Отсутствие ацетилхолина в крови в сочетании с низкой активностью холинэстеразы является выражением глубокого угнетения иммунобиологических процессов.

При эффективности лечения уровень ацетилхолина снижается, а активность холинэстеразы остается высокой. Эти сдвиги наступают в результате упорного и длительного лечения и гармонируют с общим клиническим улучшением и с критериями активности ревматического процесса.

На табл. 5 представлена динамика показателей ацетилхолина и холинэстеразы под влиянием лечения у больной Аф-вой. Аф-ва, 17 лет, поступила с диагнозом: рецидивирующий ревматический эндокардит, комбинированный митральный порок. Общее состояние тяжелое, что объясняется острой ревматической процессом и нарушением кровообращения. До начала лечения 16/XI содержание ацетилхолина — $2 \cdot 10^{-8}$, активность холинэстеразы — 3,82. В течение 10 суток получала пенициллин каждые 4 часа по 100 000 ед. и сердечно-сосудистые средства. Состояние улучшилось. Уменьшились одышка и цианоз. Снизилась температура до $37,5^{\circ}$, содержание ацетилхолина в крови понизилось до $2 \cdot 10^{-9}$, а активность холинэстеразы повысилась до 4,55. В дальнейшем больной был назначен аспирин и кортизон по 100 мг в сутки. Спустя 2 дня состояние больной значительно улучшилось. Исчезли одышка и цианоз. Уменьшилась тахикардия. Температура стала нормальной. Через 10 дней наметилась положительная динамика содержания ацетилхолина и активности холинэстеразы. Ацетилхолин снизился до $2 \cdot 10^{-18}$, активность холинэстеразы повысилась до 5,64. Через 2 месяца после назначения указанного лечения содержание ацетилхолина и активность холинэстеразы нормализовались.

Таблица 5

**Динамика ацетилхолина и холинэстеразы
в процессе лечения больной Аф-вой**

Дата исследования	Проведенное лечение	Ацетилхолин	Холинэстераза
16/XI-57 г.	до лечения	$2 \cdot 10^{-8}$	3,82
21/XI	лечение пенициллином	$2 \cdot 10^{-9}$	4,55
28/XI	лечение аспирином и кортизоном	$2 \cdot 10^{-6}$	3,64
30/XI		$2 \cdot 10^{-14}$	5,64
9/I-58 г.		$2 \cdot 10^{-18}$	5,64
13/II		$2 \cdot 10^{-18}$	5,64
28/III		не опред.	5,64
8/IV		$2 \cdot 10^{-14}$	5,82

Больная Аф-ва в хорошем состоянии, находится под нашим наблюдением уже 6 лет.

Проведенные нами исследования показывают, что у больных с доброкачественным течением ревматического эндокардита отмечается наряду с высоким содержанием ацетилхолина достаточно высокий или незначительно сниженный уровень активности холинэстеразы. У больных же с тяжелым течением эндокардита при высоком содержании ацетилхолина наблюдается резкое угнетение активности холинэстеразы.

У больных септическим и ревмосептическим эндокардитом ацетилхолин исчезает и резко снижена активность холинэстеразы.

Таким образом, наблюдения за холинергическими процессами у описанных больных могут быть с успехом использованы для суждения об эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперн Д. Е. Холинергические процессы в патологии. М., Медгиз, 1963.—
2. Беляева З. В. Определение ацетилхолина в крови человека. Вопросы физиол. и морфол. центр. нерв. системы. М., Медгиз, 1953.—
3. Сперанская Е. Н. Освобождение и разрушение медиаторов вегетативной нервной системы при патологических состояниях организма. VII съезд физиол., биохим., фармаколог. Киев, Медиздат, 1947.—
4. Хамитов Х. С. Биологический метод оценки холинергической реакции крови. Сборник о физиологической роли медиаторов. Тат-

книгоиздат, Казань, 1959, — 5. Butt e. Coll. Lab. a. Clin. Med., 1942, 27.— 6. Corsten M. Pfl. Arch. 1940, 2.— 7. Cervini c. Ciocci A. Reumatiche la clinic. terapevtic, 1956, 6.— 8. Hammarsten G., Josson E. e Nystrom-Nord. Med. 1953, 49.— 9. Oka M. Acta Med. Scand., 1954. Suppe, 293, 149.— 10. Rivano R. e Monnetti G. Reumatismo, 1949, 1.— 11. Santenouse D., Fouton N., Ganlier G., Wachemacker R. e Lebeurie S. Rev. Path. Gen. et Comp. 1954, 54.

Поступила 13 декабря 1963 г.

ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ АСТМОЙ

Канд. мед. наук А. А. Ступницкий

Факультетская терапевтическая клиника (зав. — проф. Н. Е. Кавецкий)
Куйбышевского медицинского института

По наиболее распространенному мнению, причиной развития сердечной астмы является островозникающая слабость левого желудочка. Н. Д. Стражеско (1925) писал, что при сердечной астме застой в легких возникает вследствие отказа левого желудочка ответить усилением объема своих сокращений на фоне сохраняющейся удовлетворительной функции правого желудочка. Однако этому положению противоречат некоторые, в том числе и клинические, данные. Так, например, возникает вопрос: почему у больных сердечной астмой приступы развиваются не во время физической нагрузки, когда левый желудочек выполняет повышенную работу, а чаще в состоянии покоя? Во время приступов астмы на фоне учащения пульса АД у большинства больных не падает, а повышается, что указывает на способность левого желудочка выбрасывать кровь в условиях повышенного сопротивления, и т. д.

Все это заставляет возвращаться к изучению конкретных показателей гемодинамики у таких больных как во время приступов удушья, так и в период, предшествующий их развитию. Это тем более необходимо, что в литературе довольно много противоречивых мнений даже по широкоизвестным критериям гемодинамики, принятым во врачебной практике. Так, у ряда авторов имеется указание о том, что во время приступов сердечной астмы АД снижается (В. Ф. Симонович — 1929, С. М. Райский — 1947, А. И. Германов — 1955), а у других необходимым ее компонентом считается повышенное АД (Н. Д. Стражеско — 1925, С. Г. Вайсбейн — 1950, 1957, О. Swineford — 1958 и др.).

I. Sonne, T. Hamilton (1950) подчеркнули, что АД при сердечной астме повышается у 100% больных, и это является одним из ее отличий от бронхиальной астмы.

Нами проводились исследования у 108 больных сердечной астмой. Из них 78 страдали атеросклеротическим кардиосклерозом, 27 — ревматическими пороками сердца, 2 — хроническим нефритом и один — висцеральным сифилисом. Возраст больных атеросклеротическим кардиосклерозом в большинстве случаев превышал 50 лет, при ревматических пороках он чаще был менее 40 лет. Все 108 больных находились на лечении в клинике. Наблюдения проводились вне и у некоторых больных во время приступов удушья.

Проведенные исследования показали, что у больных вне приступов астмы были значительные нарушения функции миокарда. Они нашли свое отражение на ЭКГ, векторкардиограммах, фонокардиограммах. Особенно отчетливо эти нарушения определялись с помощью полиграмм, включавших электро-фоно-кардиографию и запись каротидного пульса.

У больных сердечной астмой было выявлено увеличение фазы напряжения, укорочение фазы изгнания, уменьшение механической систолы, снижение внутрисистолического показателя до 79%. Во время приступов астмы эти нарушения были еще более существенными.

Для развития необходимой мощности перед открытием полулунных клапанов у больных сердечной астмой миокарду требуется значительно больше времени, чем в норме, а выброс крови продолжается укороченное время. На ФКГ при этом определялось удлинение интервала Q-1 более 0,06" и укорочение механической систолы более чем на 0,05" относительно электрической систолы. Другими словами, у больных сердечной астмой были признаки энергетически-динамической недостаточности сердца, получившей название синдрома Хегглина (1947).

Вне приступов удушья у большинства больных определялось повышенное венозное давление, достигавшее в некоторых случаях 300 мм. Почти у всех больных было установлено снижение скорости кровотока как на участке до легочных капилляров, так и после них — в венозном отделе малого круга кровообращения.

Рентгенологически вне приступов астмы отмечался застойный рисунок легочных полей, корни легких, как правило, были расширены и с нечеткими контурами. Во время приступов сердечной астмы у большинства больных отмечалось усиление рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения.

У больных было установлено также снижение жизненной емкости легких, объема резервного воздуха, снижение резерва дыхания, часто на фоне периодического дыхания типа Чейн-Стокса.