

ВЛИЯНИЕ ЛИПАМИДА И ПОЛИСПОНИНА НА БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В. Ф. Богоявленский, М. И. Курашов, Я. М. Милославский

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.— проф. Я. М. Милославский) и кафедра госпитальной терапии № 1 (зав.— проф. В. Ф. Богоявленский) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Резюме. Представлены результаты обследования и лечения липамидом и полиспонином 71 больного атеросклерозом I и III стадии. Констатируется, что при атеросклерозе изменяются реологические свойства крови и плазмы, электрический заряд эритроцитов, нарушается соотношение липидов плазмы и эритроцитов. Установлено положительное влияние полиспонина на вязкость крови, заряд эритроцитов; параллельно происходит нормализация кровообращения в системе микроциркуляции.

Ключевые слова: атеросклероз, полиспонин, реология, электрические свойства крови.

2 таблицы. Библиография: 16 названий.

В клинической практике используется ряд противоатеросклеротических препаратов, действие которых направлено либо на задержку всасывания холестерина в желудочно-кишечном тракте, либо на регуляцию синтеза холестерина в организме. При изучении действия этих препаратов на течение атеросклероза обычно исследуют липидный спектр сыворотки крови [3, 5], упуская из виду, что при атеросклеротическом процессе меняются гемодинамика и гемореология [9, 10], а также отдельные физико-химические свойства крови и ее компонентов [4].

Нами было проведено исследование влияния липамида и полиспонина на реологические свойства крови и плазмы, на электрические свойства эритроцитов; одновременно мы изучали содержание липидов и сиаловых кислот в плазме и эритроцитах. Выбор этих препаратов объясняется тем, что липамид (производное 6,8-диоктановой кислоты) принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает липотропный эффект, применяется при лечении атеросклероза [6]; полиспонин, приготовляемый из диаскорей ниппонской, содержит водорастворимые стероидные сапонины и обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень холестерина, повышает количество фосфолипидов в сыворотке крови [8].

Под наблюдением состоял 71 больной атеросклерозом I и III стадии (24 женщины и 47 мужчин в возрасте от 38 до 72 лет). Пациенты сгруппированы согласно классификации А. Л. Мясникова (1965), клиническое течение болезни соответствовало симптомокомплексу ишемической болезни сердца. Атеросклероз I стадии диагностирован у 36 больных, III стадии — у 35. Контрольную группу составляли 19 здоровых лиц в возрасте от 25 до 50 лет.

Лечение липамидом проведено 23 больным (по 0,025 3 раза в день в течение месяца), полиспонином — 48 больным (по 0,1 3 раза в день также в течение месяца). Пациенты хорошо переносили оба препарата. У 4 из них полиспонин, принятый натощак, вызвал умеренные диспепсические явления, прекратившиеся после смены ритма приема препарата. Полиспонин оказывал более заметное влияние на клиническое течение заболевания, что проявлялось в уменьшении частоты приступов стенокардии, в нормализации общего состояния, уменьшении головных болей, улучшении памяти. Липамид лишь в некоторых случаях способствовал облегчению стенокардитических болей.

У всех пациентов наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными исследованиями изучали динамическую вязкость крови и плазмы при помощи капиллярного вискозиметра [14], электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФП) методом микроэлектрофореза в горизонтальной прямоугольной камере в модификации С. С. Харамоненко (1974), микроциркуляцию в сосудах бульбарной конъюнктивы при помощи щелевой лампы ЩЛ-56 с последующей фоторегистрацией камерой «Зенит-В»; нарушения микроциркуляции оценивали в качественно-количественных показателях по Блоху — Дитцелю в нашей модификации [2].

Липиды экстрагировали по методу Фолча (1957), общие липиды определяли в аликвотной части липидного экстракта реакцией с серной кислотой [1], холестерин исследовали по методу Левченко — Полосухиной [7, 11], фосфолипиды — по модифицированному Кейтсом методу Аллена [13], сиаловые кислоты — по методу Гесса (1957). Рассчитывали содержание липидов в г/л, а также на 1 эритроцит.

Исследования подтвердили, что при атеросклерозе повышается динамическая вязкость крови, особенно при небольших напряжениях сдвига. У здоровых субъектов вязкость крови при напряжении сдвига $0,24 \text{ Па}$ оказалась равной $6,86 \pm 0,28 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$, у больных атеросклерозом I стадии она повышалась до $11,02 \pm 1,05 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ ($P < 0,05$) и у больных с III стадией — до $17,19 \pm 1,91 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ ($P < 0,01$).

С такой же закономерностью происходит смещение области перехода реологической кривой в сторону высоких скоростей сдвига и увеличивается угол наклона этой кривой. Лечение полиспонином приводило к более выраженной нормализации вязкости, чем липамидом.

ЭФП эритроцитов у здоровых людей равна $1,39 \pm 0,04$ мкм · см · В⁻¹ с⁻¹. У больных атеросклерозом ЭФП снижается до $1,07 \pm 0,03$ мкм · см · В⁻¹ с⁻¹ ($P < 0,01$) при I стадии и до $0,99 \pm 0,01$ мкм · см · В⁻¹ с⁻¹ ($P < 0,01$) при III стадии болезни. Под действием полиспонина ЭФП закономерно увеличивалась при начальных формах атеросклероза и более заметно — при III стадии (см. табл. 1). После курса лечения липамидом не наступило четких изменений.

Таблица 1

Динамика реологических свойств крови и электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФП) у больных атеросклерозом при лечении полиспонином

Показатели	В норме	У больных атеросклерозом			
		I ст.		III ст.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вязкость крови в Па · с · 10 ⁻³ при напряжении сдвига: 1, 2 Па	$3,78 \pm 0,07$	$4,89 \pm 0,28$	$4,04 \pm 0,18$	$5,48 \pm 0,23$	$4,20 \pm 0,16$
0,24 Па	$6,86 \pm 0,28$	$11,02 \pm 1,05$	$7,16 \pm 0,24$ $P < 0,05$	$17,19 \pm 1,91$	$7,78 \pm 0,68$ $P < 0,01$
Вязкость плазмы в Па · с · 10 ⁻³ при напряжении сдвига 1,2 Па	$1,68 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,09$ $P < 0,1$	$2,26 \pm 0,15$	$1,78 \pm 0,08$ $P < 0,05$
Угол наклона реологической кривой, ° .	$21,6 \pm 1,8$	$34,4 \pm 3,9$	$21,2 \pm 1,6$ $P < 0,05$	$47,6 \pm 2,8$	$28,8 \pm 2,6$ $P < 0,01$
ЭФП, мкм · см · В ⁻¹ · с ⁻¹	$1,39 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,04$ $P < 0,1$	$0,99 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,02$ $P < 0,01$

Изучение кровотока в микроциркуляторном русле выявило его нарушение, сопровождающееся развитием феномена сладжа. Так, при I стадии болезни у 34,3% больных обнаружен феномен Книзели по типу 1.1.K₁ и у 60,1% по типу 2.2.K₂; прогрессирование болезни ухудшает микроциркуляцию в большей степени (при III ст. — 2.2.K₂ у 40,5% и 3.3.K₃ у 56,7% больных). Лечение полиспонином способствовало уменьшению агрегации эритроцитов у больных. Липамид на ближайших сроках наблюдения практически не оказывал благоприятного действия на состояние микроциркуляции.

Нами было также обнаружено прогрессирующее изменение в соотношении отдельных липидов и сialовых кислот в плазме и повышение содержания холестерина, уменьшение уровня фосфолипидов и сialовых кислот в эритроцитах (см. табл. 2). Терапия полиспонином благоприятствовала нормализации липидного спектра плазмы и эритроцитов. Липамид несколько нормализует липиды плазмы, не оказывая заметного влияния на липиды эритроцитов.

Таким образом, при атеросклерозе увеличивается динамическая вязкость крови и плазмы; кровь в большей степени проявляет свойства неньютоновской жидкости, что сопровождается и образованием большого количества эритроцитарных агрегатов, обуславливающих наклонность к феномену сладжа.

По мере утяжеления атеросклеротического процесса все заметнее уменьшается ЭФП. Циркуляция в кровеносном русле эритроцитов с пониженным электрическим зарядом также способствует более тесному сближению эритроцитов и образованию эритроцитарных агрегатов в микроциркуляторной сети. Уменьшение отрицательного электрического заряда эритроцитов связано с обратимой перестройкой их мембраны, на что указывает, в частности, уменьшение содержания в них сialовых кислот и фосфолипидов. Увеличение уровня холестерина повышает ригидность мембраны эритроцитов, что в свою очередь снижает коэффициент деформации, имеющий немаловажное значение в механизме прохождения эритроцитов через капиллярную трубку. Затруднение продвижения эритроцитов по микрососудам и повышение агрегативных свойств ведут к увеличению числа агрегатов во всех звеньях микроциркуляторной системы.

Изменение содержания липидов и сиаловых кислот в плазме и эритроцитах у больных атеросклерозом при лечении полиспонином

Показатели	В норме	У больных атеросклерозом			
		I ст.		III ст.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общие липиды, г/л					
в плазме	$7,44 \pm 0,47$	$7,93 \pm 0,38$	$6,44 \pm 0,08$	$7,02 \pm 0,57$	$6,80 \pm 0,26$
в эритроцитах . .	$4,77 \pm 0,23$	$4,65 \pm 0,30$	$4,84 \pm 0,35$	$4,33 \pm 0,36$	$4,88 \pm 0,35$
Холестерин, г/л					
в плазме	$1,94 \pm 0,08$	$2,68 \pm 0,08$	$2,14 \pm 0,10$	$2,73 \pm 0,09$	$2,34 \pm 0,08$
			$P < 0,01$		$P < 0,01$
в эритроцитах . .	$1,38 \pm 0,02$	$1,68 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,12$
			$P < 0,05$		$P < 0,05$
Фосфолипиды, г/л					
в плазме	$2,48 \pm 0,03$	$2,30 \pm 0,09$	$2,41 \pm 0,21$	$2,01 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,07$
					$P < 0,01$
в эритроцитах . .	$3,05 \pm 0,06$	$2,79 < 0,11$	$2,89 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,11$	$2,67 \pm 0,18$
Сиаловые кислоты, г/л · 10 ⁻²					
в плазме	$65,0 \pm 1,4$	$75,1 \pm 1,9$	$76,2 \pm 3,8$	$75,3 \pm 0,7$	$75,4 \pm 2,4$
в эритроцитах . .	$22,5 \pm 0,1$	$15,7 \pm 0,9$	$19,9 \pm 1,1$	$13,8 \pm 1,0$	$16,7 \pm 0,9$
			$P < 0,05$		$P < 0,05$

Полиспонин содержит сапонины, обладающие хорошим эмульгирующим действием в водных растворах, свойствами поверхностно-активных веществ. Поэтому можно шире представить действие полиспонина не только как препарата, влияющего на липидный состав плазмы, но и как вещества, стабилизирующего жировые частицы, взвешенные в плазме (хиломикроны), липопротеидные мицеллы. Полиспонин влияет также на соотношение компонентов эритроцитарной мембраны с возможной непосредственной адсорбцией на мембране, что в итоге ведет к созданию дополнительного молекулярного барьера, препятствующего сближению эритроцитов, к повышению сил электростатического отталкивания, к уменьшению порога агрегации. В результате этих изменений снижается степень феномена сладжа.

Изучение влияния липамида и полиспонина на больных, страдающих атеросклерозом, позволило обнаружить новые стороны действия этих препаратов, их влияние на гемореологические свойства крови и агрегацию эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. При атеросклерозе происходят значительные изменения микроциркуляции и гемореологии (увеличивается вязкость крови и плазмы, снижается электрический заряд эритроцитов, меняется соотношение липидов в плазме и эритроцитах). Степень изменения этих показателей пропорциональна тяжести заболевания.

2. Полиспонин нормализует реологические свойства крови в большей степени, чем липамид. На этом основании можно рекомендовать полиспонин для лечения больных атеросклерозом с синдромом повышенной вязкости крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамзон М. А., Егорова Р. П. Лабор. дело, 1971, 2.— 2. Богоявленский В. Ф. Казанский мед. ж., 1969, 3.— 3. Бавина М. В., Перова Н. В., Лобова Н. М. Кардиология, 1973, 3.— 4. Китаева Н. Д., Столяр Г. М., Шабанов В. А. В сб.: Труды Горьковского мед. ин-та. 1976.— 5. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Кардиология, 1972, 6.— 6. Козлов С. А. В кн.: Атеросклероз. Казань, 1969.— 7. Левченко М. А. Лабор. дело, 1955, 2.— 8. Лесков А. И., Мартынова Р. Г., Соколов С. Я. Хим.-фарм. журн., 1975, 2.— 9. Люсов В. А., Белоусов Ю. Б. Кардиология, 1977, 5.— 10. Малая Л. Т., Микляев Н. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков, «Высшая школа», 1977.— 11. Полосухина Т. Я. Материалы по физиологии

холестеринового обмена. Автореф. канд. дисс., Алма-Ата, 1955.— 12. Харамоненко С. С., Ракитянская А. А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. Минск, Беларусь, 1974.— 13. Кейтс М. Техника липидологии. М., Мир, 1975.— 14. Copley A., Scott Blaiieg, Glowek F. Kolloid Z., 1960, 168, 2.— 15. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. J. Biol. Chem., 1957, 226, 497.— 16. Hess E. a. o. J. clin. Invest., 1957, 36, 4.

Поступила 10 апреля 1979 г.

ОБЗОР

УДК 616.441—006.5—06:616.441—008.61—092

ПАТОГЕНЕЗ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

М. И. Балаболкин

(Москва)

Несмотря на то, что с момента описания диффузного токсического зоба (болезни Базедова, Перри, Грэвса) прошло более 150 лет, патогенез этого заболевания остается все еще не достаточно ясным. В многочисленных руководствах и монографиях, посвященных этому заболеванию, указывается на роль инфекции как одного из возможных этиологических факторов [2, 5]. Вместе с тем существует также мнение, что основной причиной диффузного токсического зоба является психическая травма [2, 4].

Предполагалось, что влияние центральной нервной системы на щитовидную железу при диффузном токсическом зобе опосредуется через гипоталамус и переднюю долю гипофиза, а именно через тиреотропный гормон (ТТГ). Однако накопленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что роль тиреотропного гормона в патогенезе этого заболевания невелика, а вернее — вовсе отсутствует. Определение уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови больных радиоиммунологическим методом подтвердило, что при этом заболевании концентрация тиреотропина в крови не превышает норму или даже снижена. Гистологическое исследование передней доли гипофиза при диффузно-токсическом зобе показывает, что количество тиреотропов (клеток, продуцирующих тиреотропный гормон) при этом заболевании уменьшено [23]. И, наконец, клиницисты довольно часто встречаются с ситуацией, когда передозировка анти тиреоидных препаратов, применяемых в терапии диффузно-токсического зоба, приводит к увеличению размеров зоба, что является результатом повышенной секреции тиреотропного гормона передней долей гипофиза. Это свидетельствует, что механизм обратной связи при данном заболевании остается не нарушенным. И действительно, применение тиреоидных гормонов в этом случае приводит к снижению уровня тиреотропного гормона и уменьшению размеров зоба.

Известно, что в норме применение трийодтиронина в дозе 100—120 мкг/сут (или тиреоидина в дозе 0,1—0,15 в сут) в течение 7 дней приводит к уменьшению поглощения ^{131}I щитовидной железой более чем на 50% от исходного уровня. При диффузном токсическом зобе, несмотря на интактность обратной связи, поглощение радиоактивного йода после приема трийодтиронина не снижается, из чего следует, что при этом заболевании деятельность щитовидной железы регулируется не тиреотропным гормоном, а каким-то другим веществом.

В 1956 г. Адамс и Рурвес обнаружили в сыворотке крови больных, страдающих диффузным токсическим зобом, длительно действующий стимулятор щитовидной железы (Long-acting thyroid stimulator — LATS, ЛАТС). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание ученых. И вот тогда начались многочисленные исследования по выяснению структуры ЛАТС, его действия и содержания в сыворотке крови при различных патологических состояниях щитовидной железы.

Оказалось, что ТТГ и ЛАТС отличаются друг от друга по многим характеристикам. Так, при исследованиях на мышах пик действия ТТГ на щитовидную железу выявлялся через 2—3 ч, а ЛАТС — через 10—12 ч [26]; ТТГ относится к белкам, и его молекулярная масса равна 28 000, ЛАТС является иммуноглобулином класса G, его молекулярная масса — 150 000; ТТГ образуется в тиреотрофах передней доли гипофиза, ЛАТС — в лимфоцитах [13].

Уровень ТТГ в сыворотке крови удается понизить применением тиреоидных гормонов, в то время как повышенный уровень ЛАТС в сыворотке крови уменьшается под влиянием высоких доз глюкокортикоидов [37]. Однако на функцию щитовидной железы оба вещества оказывают одинаковое действие — стимулирующее.

Исследования показали, что ЛАТС обнаруживается не у всех больных с диффузным токсическим зобом. По данным Бастенье и соавт. [13b], содержание ЛАТС в сыворотке крови повышено лишь у 30—60% страдающих этим заболеванием и у 80—90% больных, у которых оно сочетается с экзофтальмом и претибиальной микседемой.