

плаксивость. По оценке больных, у них «стало спокойнее на душе», лекарство вызывает «ощущение физической свежести», «бодрости». Тягостные переживания и воспоминания у больных утрачивали прежнюю эмоциональную остроту. Больные с радостью встречались с родственниками, участвовали в трудовых процессах в отделении, меньше лежали в постели; некоторые из них тяготились обстановкой отделения и просили побыстрее выписать их.

Из числа больных с реактивной депрессией наилучшие результаты лечения гидифеном были получены у пациенток с преобладанием в картине заболевания тревожно-депрессивного синдрома; 2 больные с такого рода проявлениями болезни были выписаны в удовлетворительном состоянии уже спустя 10 дней от начала лечения; 6 больных выписаны после трехнедельного курса лечения.

Меньшая эффективность терапии была отмечена при лечении больных, у которых наряду с дистимическими нарушениями наблюдались навязчиво-депрессивные, истерические и сенестопихондрические синдромы. Две такие больные были выписаны из стационара с улучшением состояния лишь после шестинедельного курса лечения гидифеном. У них отмечалось улучшение настроения, сна, аппетита. В отделении они активнее общались с окружающими, проявляли интерес к общим занятиям и развлечениям. Однако при этом они еще долго предъявляли многочисленные жалобы на состояние здоровья, были мнительны, ипохондричны, фиксировали внимание на соматических ощущениях, хотя отражение психотравмирующей ситуации в клинической картине было незначительным.

При лечении гидифеном больных инволюционной и реактивной депрессией ни у одной из них не наблюдались ухудшения состояния.

Наш опыт применения гидифена в психиатрической практике дает основание шире использовать этот препарат для лечения депрессивных состояний.

Поступила 19 февраля 1950 г.

ОБЗОРЫ

УДК 576.8.097.29:616.45

РОЛЬ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ

*Чл.-корр. АМН СССР проф. Н. Р. Иванов,
канд. мед. наук Б. З. Шенкман*

Саратовский медицинский институт

Возникновению грамтрицательной септицемии у человека может способствовать ряд факторов: 1) недостаточно эффективное лечение очагов инфекции; 2) развитие устойчивости микроорганизмов к антибактериальным средствам; 3) снижение резистентности больных, в том числе в результате хронических истощающих заболеваний; 4) длительная терапия кортикостероидами, иммунодепрессантами и цитостатическими препаратами. Наиболее существенным звеном патогенеза септицемии является воздействие на организм бактериальных эндотоксинов.

Одним из ранних проявлений патогенного действия бактериальных эндотоксинов на организм человека и животных является возбуждение симпатико-адреналовой системы, ведущее к мобилизации катехоламинов из надпочечников и других хромаффинных элементов. В пользу этого положения свидетельствуют данные об истощении запасов катехоламинов в мозговом слое надпочечников, сочетающемся с повышением их уровня в надпочечниковых венах и накоплением адреналина в периферической крови и тканях [4, 18].

Повышение уровня адреналина и норадреналина в крови при действии эндотоксинов констатируют многие авторы [2, 15, 26]. У больных брюшным тифом и бруцеллезом выделение катехоламинов с мочой увеличивается в 3—4 раза [25].

В 1944 г. Франке установил, что адреналин усиливает кишечный застой, вызванный эндотоксином у собак, и сделал вывод, что чрезмерная секреция адреналина в комбинации с симпатическими сосудосуживающими импульсами является одним из важнейших механизмов, посредством которых бактериальные эндотоксины вызывают

в организме гемодинамические нарушения. К такому же заключению пришли позднее многие другие исследователи [1, 12, 21, 27].

Освобождением катехоламинов объясняется раннее возникновение сосудистого спазма, ведущего к ишемической аноксии органов, характерной для эндотоксического шока [36]. Отмечена корреляция между уровнем катехоламинов в плазме и степенью гемодинамических нарушений при эндотоксическом шоке [34].

Существенное значение в патогенезе септического или эндотоксического шока имеет повышение активности β -адренергических механизмов. Этим в определенной степени объясняется падение сосудистого сопротивления с последующим снижением артериального давления, открытие артерио-венозных шунтов, венозный застой и ряд других гемодинамических нарушений. Развивающаяся в этих условиях капиллярная гипоксия и повышение гидродинамического давления в капиллярном русле приводят к трансудации жидкости из сосудов и дальнейшему снижению объема циркулирующей крови [13, 38].

Гиперчувствительность к адреналину при действии эндотоксинов встречается у кроликов и не обнаруживается у собак. Более того, имеются данные о том, что развивающаяся при эндотоксическом шоке у собак недостаточность миокарда сопровождается снижением чувствительности миокарда к адреналину [8].

Очевидно, гемодинамические и другие нарушения в организме нельзя объяснить преимущественным действием симпатико-адреналовой системы. В последнее время накопилось много доказательств того, что одним из триггерных механизмов в патогенном действии эндотоксинов является высвобождение гистамина и серотонина из форменных элементов крови и тканевых депо.

Хотя никто из исследователей не отрицает факта накопления катехоламинов в организме после воздействия эндотоксинов, не все придают одинаковое значение этим изменениям. Некоторые авторы пытаются объяснить действием катехоламинов гипергликемию и обеднение печени гликогеном [2], увеличение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови [2, 3], усиление катаболизма белка и возрастание содержания аминокислот [3], гиперлипидемию [28] и другие метаболические нарушения.

Об участии адренергической системы в механизме действия эндотоксинов свидетельствует и то, что фармакологические препараты, блокирующие адренергические эффекты, ослабляют действие эндотоксинов, а симпатомиметические средства оказывают противоположное действие. Так, блокада α -адренорецепторов феноксibenзамином снижает гемодинамические нарушения, увеличивает время выживания животных при эндотоксическом шоке [11, 12, 20]. Интересно, что повышение портального давления и застой в органах брюшной полости у собак, возникающие после внутривенной инъекции гистамина, также блокируются введением феноксibenзамина [20].

Вместе с тем ряд исследователей пришли к выводу, что адреналин и норадреналин не ответственны за развитие эндотоксического шока. Поводом к такому заключению явилось то, что пересечение шейного отдела спинного мозга при шоке не сопровождается накоплением катехоламинов, в то время как гибель от шока наступает раньше, чем у контрольных животных [34]. Однако этот факт не может служить серьезным основанием для отрицания роли симпатической нервной системы в медиации эндотоксических поражений.

Заслуживают внимания данные о том, что чревная симпатическая денервация или адреналектомия у собак не препятствуют развитию портальной гипертензии, системной гипотензии и геморрагического некроза в кишечнике после введения эндотоксина [19].

Не исключена возможность того, что выброс катехоламинов из депо является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание артериального давления при развитии шока. В пользу этого предположения свидетельствует снижение сопротивляемости к эндотоксинам у животных (крыс и собак), лишенных мозгового слоя надпочечников [19].

В опытах на изолированном сердце собак катехоламины оказывают нормализующее влияние на функции миокарда при воздействии на него эндотоксином [8]. В условиях *in vivo* катехоламины снижают гиперчувствительность к гистамину у мышей, развившуюся после внутривенного введения эндотоксинов, полученных из различных бактериальных культур [10, 22].

Интересно, что предварительное введение малых доз адреналина благоприятно влияет на исход бактериальной интоксикации. В условиях же отсутствия надпочечников адреналин не проявляет защитных свойств [19]. Возможно, что экзогенный адреналин стимулирует выброс глюкокортикоидов, которые повышают устойчивость животных к эндотоксинам [6].

По данным ряда авторов [7, 37, 39], кортикостероиды и блокаторы α -адренорецепторов (Феноксифензамин) повышают сроки выживаемости животных при эндотоксическом шоке, а также оказывают благоприятное действие при лечении больных септическим шоком. Рекомендуются введение больших доз кортикостероидов при септическом шоке [32]. Возможно, что это влияние кортикостероидов частично опосредуется катехоламинами, поскольку известно, что в результате введения этих гормонов увеличивается образование и высвобождение адреналина из надпочечников [17].

Длительная инфузия норадреналина больным способствует повышению сердечного выброса и предотвращает расширение периферических сосудов [33].

У больных с септициемией при введении норадреналина отмечается нормализация артериального давления, увеличение сердечного выброса, снижение центрального венозного давления, а также повышение фильтрации мочи [9, 32]. Однако на фоне инфузии норадреналина может развиваться тахикардия и даже аритмия. Его применение показано после восполнения объема плазмы для предотвращения возможного гипотензивного действия. Последнего можно избежать при лечении больных дофамином.

Лансинг, Хиншоу (1969) исследовали влияние дофамина на гемодинамические показатели у собак при введении им эндотоксинов. Авторы исходили из того, что инъекция эндотоксина вызывает снижение венозного возврата к сердцу вследствие депонирования крови в гепатопортальном бассейне. В связи с этим агенты, повышающие венозный возврат, могут потенцировать терапевтический эффект при эндотоксическом шоке. В то же время известно, что дофамин оказывает сосудосуживающее действие на печеночные артерии и тем самым предотвращает депонирование крови в печени, вызывает шунтирование крови через систему нижней полой вены, благодаря чему увеличивается венозный приток к сердцу. Предположения авторов подтвердились. Оказалось, что у собак, леченных дофамином, снижение венозного возврата и системного артериального давления было менее выражено, чем в контрольной группе. Кроме того, у собак опытной группы увеличивался сердечный выброс, что может быть следствием не только повышения венозного возврата, но и положительного инотропного действия дофамина на сердце. В дальнейшем было показано, что введение дофамина при эндотоксическом шоке оказывает положительное хроно- и инотропное влияние на сердце, приводит к расширению коронарных сосудов, увеличению кровотока в сосудах почек и кишечника [31]. В настоящее время дофамин и фентоламин предложены для лечения бактериального шока у больных [6, 38].

Особенно показан дофамин у больных с развившейся сердечной недостаточностью. Вводить его следует в дозах, позволяющих поддерживать артериальное давление примерно на 3—4 кПа (20—30 мм рт. ст.) ниже нормального уровня, чтобы избежать чрезмерного сосудистого спазма, то есть 2—5 мкг/(кг · мин) [32].

Анализируя проблему участия симпатико-адреналовой системы в реализации биологического действия бактериальных эндотоксинов, важно прежде всего ответить на вопрос: является ли активация адренергических механизмов результатом непосредственного действия эндотоксинов или же она служит защитной мерой против нарушений, возникающих при введении эндотоксинов в организм. Большинство исследователей считают правильным второе предположение. Симпатико-адреналовая активность, развивающаяся рефлекторно через рецепторы, чувствительные к гемодинамическим изменениям, а также как важнейшее проявление стрессорной реакции, играет положительную роль в течении интоксикации. Тем не менее, будучи чрезмерным, этот процесс может иметь ряд отрицательных последствий, о которых говорилось выше.

Существует мнение, что активация симпатико-адреналовой системы не является доминирующей на ранней стадии бактериального шока у людей [9]. Ее роль возрастает по мере прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности, особенно на фоне развития гиповолемии. Последнее может быть следствием действия гистамина и серотонина, высвобождающихся под влиянием эндотоксинов.

Известно, что гистамин стимулирует секрецию адреналина, действуя непосредственно на мозговой слой надпочечников [35], а также рефлекторно — посредством вызываемой им гипотензии, путем раздражения барорецепторов сосудистых зон [24]. Кроме того, при введении гистамина повышается активность адренергических центров [14]. С другой стороны, адреналин и норадреналин стимулируют активность гистидиндекарбоксилазы, что имеет определенное значение в развитии феномена Шварцмана и эндотоксического шока [30].

Необходимо учитывать совместное влияние адреналина и гистамина на сосуды. Так, в присутствии сосудосуживающих доз гистамина адреналин оказывает сосудорасширяющее действие. Антагонистические отношения между катехоламинами и гистамином проявляются и в том, что повышение синтеза и высвобождение гистамина в

условиях истощения запасов катехоламинов поддерживают состояние циркуляторного коллапса на поздних стадиях эндотоксического поражения [29].

Приведенные данные свидетельствуют, что между биогенными аминами существуют сложные взаимоотношения; это затрудняет анализ нарушений обмена каждого из этих медиаторов и их роли в реализации действия бактериальных эндотоксинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. В кн.: Кишечные инфекционные заболевания. М., Медицина, 1961.—
2. Гончарова В. И. В кн.: Вопросы инфекц. патол. и эксперим. терапии инфекций. М., Медицина, 1963.—
3. Коровников К. А., Шастин Р. Н., Школовой В. В., Бельченко Д. И. В кн.: Тр. Калининского мед. ин-та, т. 10. Калинин, 1963.—
4. Попененкова З. А. Роль биогенных аминов в патогенезе экспериментальной бактериальной интоксикации и инфекции. Автореф. докт. дисс. М., 1968.—
5. Шенкман Б. З. В кн.: Микробные антигены. М., Медицина, 1978.—
6. Agosti E. *Minerva pediatrica*, 1977, 29, 7.—
7. Anderson R. W., James P. M., Bredenberg C. E., Hardaway R. M. *Ann. Surg.*, 1967, 165, 34.—
8. Archer L. T., Black M. R., Hinshaw L. B. *Brit. J. Pharm.*, 1975, 54, 2.—
9. Baue A. E. *Surgery*, 1969, 65, 5.—
10. Bergman R. K., Munoz J. J. *Infect. and Immun.*, 1977, 15, 1.—
11. Berk J. L., Hagen J. F., Beyer W., Gerber M. J. *Ann. Surg.*, 1969, 169, 1.—
12. Brake C. M., Emerson T. E., Wittmers L. E., Hinshaw L. B. *Am. J. Physiol.*, 1964, 207, 149.—
13. Brobmann G. F., Jacobson E. D. *Bruns. Beitr. Klin. Chir.*, 1970, 218, 4.—
14. Cier J. F., Paulet G., Klepping J. J. *Physiol.*, 1958, 50, 221.—
15. Ferragna A., Rossolini A., Bianchini A. M., Cellesi C., Mattei C. G. *Mal. infett. e parassit.*, 1973, 25, 8.—
16. Franke F. E. *J. Nat. Cancer. Inst.*, 1944—1945, 5, 185.—
17. Harrison T. S., Chawla R. C., Wojtalik R. S. *New. Eng. J. Med.*, 1968, 279, 136.—
18. Heiffer M. N., Mundy R. L., Mehlman B. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 1307.—
19. Hinshaw L. B., Brake C. M., Emerson T. E. *ibid.*, 1964, 207, 925.—
20. Jampietro P. F., Hinshaw L. B., Brake C. M. *ibid.*, 1963, 204, 611.—
21. Klein W. *Wien. Z. inn. Med.*, 1971, 52, 9.—
22. Kuratsuka K., Homma R., Shimasaki Y., Funasaka I. *Anim. Plant. and Microbial. Toxins*. N. Y.—London, 1976, 1, 521.—
23. Lansing E. J., Hinshaw L. B. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1969, 130, 1.—
24. Malmjac J. C. *R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 704.—
25. Piliog N., Rossini P. *Folia allergol.*, 1963, 10, 4.—
26. Prager R. L., Dunn E. L., Seaton J. F. *J. Surg. Res.*, 1975, 18, 4.—
27. Rao P. S., Bhagat B. D., Cavanagh D. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1972, 141, 2.—
28. Rossolini A., Bianchini A. M., Mattei C., Marsili C. *Ann. Scavo*, 1974, 16, 6.—
29. Schayer R. W. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 6.—
30. Schayer R. W., Reilly M. A. *European J. Pharmacol.*, 1972, 20, 271.—
31. Schwarz R. H., Aviado D. M. *J. clin. Pharmacol.*, 1976, 16, 2—3.—
32. Shubin H., Weil M. H., Carlsson R. W. *Am. Heart J.*, 1977, 94, 1.—
33. Smulyan H., Cuddy R. P., Eich R. H. *JAMA*, 1964, 190, 188.—
34. Spink W., Reddin J., Zak S. J. *a. o. J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1.—
35. Stevens P. F., Bensley S. H. *Anat. Rec.*, 1955, 123, 227.—
36. Thomas L. *Ann. Rev. Physiol.*, 1954, 16, 467.—
37. Vick J. A., Ciuchta H. P., Manthei J. H. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1965, 150, 382.—
38. Weil M. *Ann. Clin. Res.*, 1977, 9, 181.—
39. Wilson R. F., Thal A. P., Kindling P. H. *a. o. Arch. Surg.*, 1965, 91, 121.

Поступила 11 августа 1980 г.

УДК 546.47.002.234:616.5—092

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕРМАТОЗОВ

Проф. В. П. Сергеев, В. Н. Андреева

Кафедра дерматовенерологии (зав.— проф. В. П. Сергеев) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

Интерес дерматологов к изучению обмена цинка возник после появления статьи Тодда и соавт. (1934), в которой было указано, что недостаток цинка в пище у крыс приводит к выпадению волос. Тукер (1955) и Делл (1958) в опытах на свиньях и цыплятах не только подтвердили роль недостаточности цинка в генезе гнездового облысения, но и обратили внимание на развитие паракератоза и гистологических изменений в слизистой оболочке пищевода.

При дальнейшем изучении обмена цинка было обнаружено, что ряд заболеваний сопровождается снижением содержания цинка в плазме, моче и волосах обследованных больных [23, 29]. Так, выявлено значительное уменьшение содержания цинка в плазме и моче при циррозе печени [28a, b], а также снижение его в плазме при