

5. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств. Братислава, 1963, с. 355.
6. Abo M. H., Ghaliya, Salam E. M., et al. Polish Journal of Chemistry, 1979, 53, 2239.
7. Gaffney S. Kahn J. Pharmacology, 1958, 122, 423.
8. Pradas K. U. M., Tyer B. H. et al. J. Indian Chemical Soc., 1965, 42, 1, 9.

УДК 616.155.2 : 616—018

Д. Г. ДАВТЯН, Э. А. АМРОЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИЕЙ

Исследована агрегация тромбоцитов у больных периодической болезнью в условиях лечения гипербарической оксигенацией (ГБО). Обнаружено уменьшение агрегируемости кровяных пластинок у больных, что поддерживает гипотезу о наследственном дефиците тромбоксансинтетазы при периодической болезни. Установлена терапевтическая эффективность курсового лечения ГБО. Полученные данные позволяют считать ГБО важным компонентом в терапии периодической болезни.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)—наследственное заболевание, часто встречающееся также у армян, характеризуется повторяющимися стереотипными пароксизмами, обусловленными болевым и лихорадочным синдромами, в основе которых лежит кратковременный, диффузный, поверхностный серозит.

Этиопатогенез заболевания недостаточно выяснен, а традиционное лечение малоэффективно. Согласно гипотезе Noggin [8], в основе патогенеза периодической болезни лежит наследственный дефект тромбоксансинтетазы, приводящий к усилению продукции дневных простагландинов (ПГ) по типу отрицательной обратной связи и соответствующему дефициту тромбоксана A_2 (TxA_2). Причем процесс может начаться с медленной вирусной инфекции, а развивающиеся в метаболическом каскаде арахидоновой кислоты нарушения вовлекаются далее в микроваскулярные и иммунологические сдвиги, характерные для коллагенозов [8].

Тромбоксан A_2 вовлечен в регуляцию взаимоотношений между окислительным и гликолитическим звеньями метаболизма. Предполагается, что нормальные нуклеиновые кислоты содержат связанный с ними Tx , который регулирует их функцию и стабилизирует их, предотвращая появление антигенных и мутагенных свойств; кроме того, допускается возможность, что TxA_2 является физиологическим регулятором коллагеназы, сдерживающим ее активность [8].

Кислород является избирательным стимулятором синтеза TxA_2 , а условия гипоксии тканей, характерные для коллагенозов, приводят к усилению синтеза коллагена и дезорганизации соединительной ткани [4]. Отсюда возникло предположение о возможном положительном влиянии гипербарической оксигенации (ГБО) на больных с периодической болезнью. Кроме того, в последние годы получены данные, сви-

детельствующие об эффективности ГБО при ряде заболеваний, имеющих сходный с периодической болезнью патогенез—узелковым периартериите, системной красной волчанке, системной склеродермией, тромбангиите [2].

С целью проверки гипотезы относительно существования дефицита TxA_2 у больных периодической болезнью, а также разработки новых методов патогенетической терапии было предпринято настоящее исследование с изучением агрегации тромбоцитов (кровяных пластинок) у больных периодической болезнью до и в условиях лечения ГБО. Целесообразность этого исследования вытекала из того, что дефицит TxA_2 в организме прежде всего отражается на кровяных пластинках, где протекает интенсивный метаболизм арахидоновой кислоты с преимущественным синтезом TxA_2 по циклооксигеназному каскаду.

Обследовано 24 больных периодической болезнью—13 мужчин и 11 женщин в возрасте от 18 до 53 лет вне и в ходе курсового лечения ГБО в стационаре. Сеансы барооксигенации проводились в терапевтических барокамерах типа ОКА-МТ общей продолжительностью 45—50 мин при следующем режиме: компрессия— $0,05 \text{ кг/см}^2$ 5 мин, экспозиция—1,2—1,3 ата 40 мин, декомпрессия— $0,5 \text{ кг/см}^2$ 5 мин. Сеансы проводились ежедневно в течение 10 дней. После 5—6-дневного перерыва курс повторялся.

Агрегацию тромбоцитов исследовали методом Вогн [6] при сравнении оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы (БТП) с бедной на двухканальном агрегометре «Rayton». Плазму получали методом дифференциального центрифугирования венозной цитратной крови (соотношение цитрат натрия/кровь 1:9). Агрегацию в БТП вызывали АДФ, коллагеном и адреналином (фирмы «Dade») в концентрациях, $2 \times 10^{-3} \text{ г/мл}$ и $1 \times 10^{-4} \text{ М}$ соответственно. Контрольную группу составляли здоровые доноры (5 женщин и 3 мужчин). Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Стьюдента-Фишера.

У больных периодической болезнью, не получавших ГБО, как видно из табл. 1, наблюдается значительное уменьшение агрегации тромбоцитов при использовании всех трех индукторов, составляющее 35,7, 30,1 и 36,6% к контролю для АДФ, коллагена и адреналина соответственно. Одновременно обнаруживается уменьшение скорости достижения максимальной величины агрегации по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных при индукции агрегации АДФ и адреналином ни в одном из исследований не имела места вторая фаза агрегации, которая обычно регистрировалась в контрольной группе. Наоборот, в 90% случаев обнаруживалась дезагрегация при использовании всех индукторов агрегации.

В результате исследования агрегации у больных в середине курса ГБО обнаружено заметное усиление агрегируемости тромбоцитов, составившее 45,5, 53 и 64,3% к данным, полученным у больных до лечения, при использовании АДФ, коллагена и адреналина соответственно. Обращает на себя внимание то, что в условиях воздействия ГБО вызванная коллагеном и адреналином агрегация не только восстанавли-

вается до уровня в контрольной группе, но даже превышает его, особенно это касается коллагена. Агрегация же, вызванная АДФ, остается ниже контрольного уровня. Сходные сдвиги обнаруживает и максимальная скорость агрегации.

Таблица 1

Агрегация тромбоцитов у больных периодической болезнью после курсового лечения ГБО

Условия исследования	n	Индуктор агрегации	% агрегации	V макс. мм/мин	Латентный период
Контроль (здоровые доноры)	8	АДФ	70,95±2,8	52,42±2,5	82,85±3,5
		Коллаген	73,20±2,23	41,85±2,2	
		Адреналин	55,30±2,7	27,16±1,8	
Больные вне курса ГБО	24	АДФ	45,58±2,1*	41,41±2,5*	85,76±3,2
		Коллаген	51,17±1,8*	33,45±1,1*	
		Адреналин	35,06±1,8*	20,53±0,8*	
Больные в середине курса ГБО	24	АДФ	66,33±2,8*	46,33±1,9	74,28±2,9**
		Коллаген	78,32±3,2*	43,20±2,2*	
		Адреналин	57,61±2,7*	24,14±0,9	

Обозначения: V—скорость, *—P<0,05, **—P<0,001

Как видно из табл. 1, латентный период коллаген-агрегации, незначительно увеличенный у больных периодической болезнью до лечения, значительно уменьшается в ходе курса ГБО. Следует указать, что у больных, получавших курс ГБО, дезагрегация вообще не имела места, наоборот, у большинства больных при индукции агрегации АДФ и адреналином наблюдались двухфазные кривые агрегации, свидетельствующие об усиленном биосинтезе эндогенных проагрегантов в организме.

В табл. 2 приводятся данные одного из наблюдавшихся случаев. Больной О. Р., 26 лет, болен с детства, в последние годы присоединился амилоидоз. Получал традиционное лечение, а за год до исследования—курс ГБО, после которого отмечает заметное урежение приступов: до ГБО они имели место каждую неделю, после ГБО—раз в 2—3 месяца.

Таблица 2

Результаты изучения агрегации тромбоцитов у больного О. Р. вне и после курса ГБО

Индуктор агрегации	до ГБО, 2. 02. 83г.		после ГБО, 28. 03. 84г.	
	% агрегации	вид кривой	% агрегации	вид кривой
АДФ	60,0	деагрегац.	57,7	2 фазная
Коллаген	27,8	типичная	94,4	типичная
Адреналин	24,4	2-фазная	75,5	2-фазная

На рис. 1 показаны данные, полученные при исследовании агрегируемости тромбоцитов у больной А. Ж., 56 лет. Процент агрегации в БТП, содержащей оптимальное число тромбоцитов (250 000 в мкл), рекомендуемое при изучении агрегации, оказывается весьма низким при использовании всех индукторов (рис. 1,А). При использовании БТП с вдвое увеличенным числом тромбоцитов наблюдается ослабленная по-

сравнению с контролем у доноров агрегация с характерной дезагрегацией (рис. 1, Б). После курса ГБО наблюдается резкое усиление агрегации, превосходящее 100% (зашкаливание), причем кривые агрегации при индукции ее АДФ и адреналином двухфазные (рис. 1, В). Кроме того, обращает на себя внимание значительное усиление скорости агрегации, особенно при индукции ее АДФ и коллагеном, и укорочение латент-

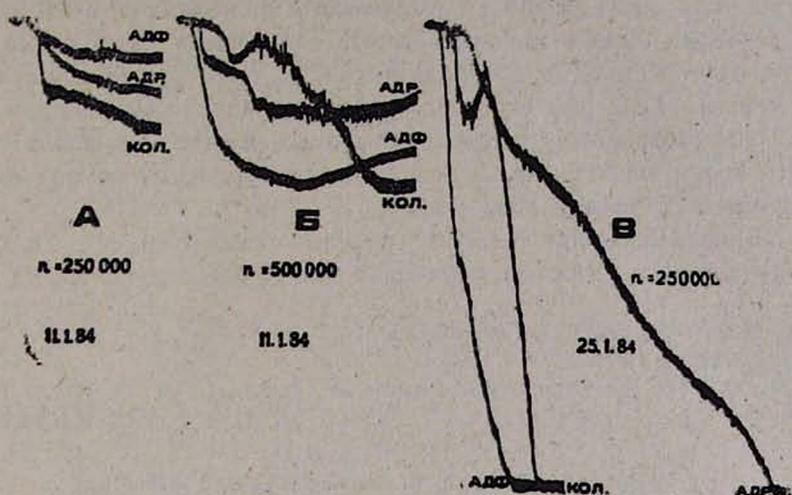


Рис. 1. Агрегация тромбоцитов у больной А. Ж. вне (А, Б) и в середине курса ГБО (В) при индукции ее АДФ, коллагеном и адреналином. n —число тромбоцитов в $мкл$.

ного периода коллаген-агрегации с четко выраженной фазой секреции при ней. Весьма важно, что наблюдаемые после ГБО сдвиги (рис. 1, В) сравниваются с агрегацией в БТП с таким же числом тромбоцитов в 1 $мкл$ вне курса ГБО (рис. 1, А).

Итак, у больных периодической болезнью имеет место уменьшение агрегационной способности тромбоцитов. Наследственные тромбоцитопатии, к которым можно в какой-то степени отнести и периодическую болезнь, классифицируются следующим образом: дефект адгезии (синдром Бернара-Солье), дефект агрегации (тромбастиения Гланцманна) и нарушения секреции тромбоцитов в виде дефекта депонирования в плотных гранулах или же патологии секреторных механизмов [7, 9]. Последнее, то есть нарушение секреции, может быть связано как с дефицитом циклооксигеназы (Тх синтетазы), так и с подавлением чувствительности тромбоцитов к ТхА₂. Полученные нами данные позволяют исключить возможность нарушения адгезивности тромбоцитов, кроме того, у больных системной склеродермией обнаружено повышение индекса адгезивности тромбоцитов [5]. При этом же заболевании, как и в наших исследованиях, обнаружен дефицит коллаген-агрегации. Так как коллаген является индуктором агрегации, избирательно активирующим синтез ТхА₂, можно считать, что гипотеза о дефекте Тх синтетазы, носящем наследственный характер при периодической болезни, имеет реальную основу. С другой стороны, подавление агрегации при индукции АДФ и адреналином свидетельствует также о нарушении механизмов первичной агрегации при периодической болезни.

Терапевтический эффект ГБО при периодической болезни, помимо регулирования тромбоцитарной функции, может включать также и дру-

гие компоненты. Так, при ГБО обнаружено изменение активности и субстратной специфичности мембраносвязанных ферментов, в частности МАО, что может привести к изменению соотношения медиаторов в сторону преобладания возбуждающих [3]. Это может явиться еще одним рычагом усиления агрегируемости тромбоцитов, в частности фазы секреции, о чем свидетельствуют полученные нами данные.

С другой стороны, необходимо учесть, что в основе терапевтического эффекта ГБО при гипоксии лежит сохранение структурно-метаболических соотношений в тканях не только за счет повышения насыщенности крови кислородом, но и вследствие коррекции обмена веществ и режима микроциркуляции [1].

Вышеизложенное является свидетельством того, что ГБО следует расценивать как важный компонент в терапии периодической болезни.

Лаборатория фармакологии мозгового кровообращения ЕрМИ,

Отделение ГБО Республиканской клинической больницы им. В. И. Ленина

Поступила 3/Х 1984 г.

Գ. Գ. ԳԱՎԹՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ԹԻԹԵԴԻԿՆԵՐԻ ՄԻԱՉՈՒՈՒՄԸ ԹԹՎԱՄՆԱՅԻՆ ԳԵՐԲԱՐՁԲ ՃՆՇՄԱՄԲ
ԿՈՒՐՍԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ
ՀԻՎԱՆԴԻՆԵՐԻ ՄՈՏ

Պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ խիստ թուլացած է արյան թիթեդիկների միաձուլման պրոցեսը, որը հնարավորություն է տալիս ենթադրելու այս հիվանդության ժամանակ թրոմբոցիտների սինթեզի ծառանգական խանգարման հնարավորության մասին: Բացահայտված է թթվածնային գերբարձր ճնշման բուժական արդյունավետությունը պարբերական հիվանդության ժամանակ: Ենթադրվում է, որ այդ արդյունավետության հիմքում ընկած է թրոմբոցիտների սինթեզի վերականգնման պրոցեսը:

D. G. DAVTIAN, E. A. AMROYAN, E. S. GABRIELIAN

THE PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS SUFFERING FROM
FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF) IN CONDITIONS OF
HYPERBARIC OXYGENATION

In patients suffering from FMF was found the decrease of platelet aggregation. New data concerning the effectiveness of the hyperbaric oxygenation in FMF were obtained. It is supposed that the therapeutic effectiveness of hyperbaric oxygenation involves the regulation of platelet function may be via the action on Thromboxane A₂ synthesis.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Быков Э. Г., Петров А. В., Леонцов А. Н. и др. Тез. докл. VII Международн. конф. по гипербарич. медицине. М., 1981, с. 149.
2. Исаева Л. А., Тыскина Г. А., Лыскин Г. И. Там же, с. 104.
3. Кричевская А. А., Лукаш А. И., Броницкая З. Г. Там же, с. 169.

4. Лукич В. Л., Гребнев А. Л., Матреницкая Н. А., Грабский М. А., Алимова В. П. Там же, с. 103.
5. Смоляницкий А. Я., Детинкина Г. Н., Дынкина И. М., Шифрин О. С. В кн.: Поражения сосудистой стенки и гемостаз. М., 1983, с. 151.
6. Born G. V. Nature, 1962, 194, 9, 927.
7. Horellou M. H., Lecompte T., Lecurbier C., Fouque F., Chignard M., Conard J., Vargaftig B. B., Dray F., Samama M. Amer. J. Hematol., 1983, 14, 1.
8. Horrobin D. In: Prostaglandins, Physiology, Pharmacology and Clinical Significance, 1978, Toronto, Eden Press, 391.
9. Samuelsson B., Folco G., Granstrom E., Kindahl H., Malmsten C. In: Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research, 1978, Raven Press, New York, v. 4, 1

УДК 616.45—018 : 612.017.1

А. А. АЙВАЗЯН, А. М. ЗАВГОРОДНЯЯ, В. А. МАРТИРОСЯН,
Л. А. ОВСЕПЯН

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ГИПОТАЛАМО-НАДПОЧЕЧНИКОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Выявлена прямая корреляционная связь между функциональной активностью Т-лимфоцитов и глюкокортикоидной функцией коры надпочечников, а также обратная корреляционная связь указанных иммунологических сдвигов и показателей функциональной активности гипоталамических центров у больных периодической болезнью.

В сложной цепи этиопатогенеза периодической болезни (ПБ) скрещиваются вопросы иммунологии, эндокринологии и электрофизиологии.

По данным А. А. Айвазяна [2], основные патологические процессы при ПБ связаны с генетически обусловленным иммунодефицитным состоянием и аутоиммунизацией организма, однако «искра для взрыва» — активация иммунологических процессов и начало пароксизмов ПБ — возникает в гипоталамических образованиях. Нейроэндокринная система через гипоталамические механизмы обратной связи, вероятно, действует на генерацию иммунокомпетентных клеток [2, 3], которые посылают сигнал в систему нейроэндокринной регуляции. Доказано, что гормоны тимуса, действуя на гипофиз, оказывают прямое действие на надпочечники. В свою очередь функция тимуса находится под контролем гипофиза и надпочечников [21]. Гормоны последнего, в частности глюкокортикоиды, влияют на распределение клеточных и гуморальных факторов тимуса в организме [20]. Лимфоидная ткань отличается особой чувствительностью к глюкокортикостероидам. По мнению Мунск и соавт. [23], лимфоциты являются главной мишенью для действия кортикостероидов. Поэтому лимфоидные клетки находятся в центре внимания не только при изучении нарушения иммунитета, но и механизма действия глюкокортикоидов.

Целью настоящей работы явилось выявление прямых и обратных связей между показателями Т-системы иммунитета и гипоталамо-надпочечникового комплекса при ПБ.