

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ УССР

УЖГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Медицинский факультет

М. И. ЛАЗОРИК

**ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ И РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ**

(14.00.05 — внутренние болезни)

(Диссертация написана на русском языке)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

УЖГОРОД — 1974

Коммунистическая партия и Советское правительство в Директивах XXIV съезда КПСС поставили перед медицинской наукой и практикой на решение ряд актуальных проблем по профилактике и лечению наиболее распространенных и тяжелых по своему течению заболеваний, таких как: патология сердечно-сосудистой системы, вирусные заболевания, новообразования.

Продолжает оставаться актуальной проблема ревматизма, как форма патологии, при которой тяжело и нередко необратимо поражается сердечно-сосудистая система с развитием пороков сердца и недостаточности кровообращения. Указанные последствия ведут к высокой инвалидизации и смертности больных, что имеет социальное значение.

Общепризнано, что в становлении, течении, исходах и последствиях ревматизма имеют значение как свойства инфекционных возбудителей, так и состояние макроорганизма, его ответные реакции на действие причинного фактора — реактивность организма.

Доказано, что морфологические изменения при ревматизме являются отражением изменения обмена веществ и связанных с ними иммунопатологическими нарушениями. (В. Г. Елисеев, 1961; А. И. Струков, 1962, 1971; А. И. Струков с соавт., 1963, 1974).

Независимо от характера нарушений отдельных видов обмена веществ, лежащих в основе патогенеза ревматизма, общим и определяющим их сущность есть состояние интенсивности и направленности окислительно-восстановительных процессов (Н. Д. Стражеско, 1935; И. С. Косяков, 1967; И. А. Мельник, 1972 и др.).

С естественно-научных позиций сущностью живой системы есть обмен веществ. «Из обмена веществ посредством питания и выделения, обмена составляющего существенную функцию белка, — и из свойственной белку пластичности вытекают все прочие простейшие факторы жизни: раздражимость, которая заключается уже во взаимодействии между белком и его пищей; сокращаемость, ... способность к росту, ... внутреннее дви-

жение». (Ф. Энгельс, Анти-Дюринг)¹. Известно, что раздражимость является самой простой и древней формой реактивности организма. Следовательно, раздражимость, как одна из форм реактивности — это свойство живых систем, в основе которой лежит обмен веществ. Основой же обмена веществ является интенсивность и направленность окислительно-восстановительных процессов. Вот почему в общепатологическом аспекте важным является выяснение взаимосвязи и взаимозависимости между интенсивностью и направленностью окислительно-восстановительных процессов и состоянием реактивности организма.

Анализ литературы показывает, что в настоящее время нет такого вида обмена веществ, такого органа и системы, которые не были бы изучены при ревматизме. Изучены и показатели реактивности организма, относящиеся как к гуморальному, так и клеточному звеньям. Достаточное количество работ посвящено изучению нарушений отдельных уровней окислительно-восстановительных процессов. Особенно много работ посвящено изучению этих процессов при ревматизме на уровне тканевого дыхания (Б. Н. Рубинштейн, А. С. Ачаркан, 1937; Г. В. Вознесенская, 1958, 1959, 1962; Р. Н. Луканская, 1961; Г. Д. Газизова, 1967; К. Ф. Требушенко, 1967 и др.).

Однако, как в отечественной, так и зарубежной литературе мы не встретили работ по комплексному изучению состояния окислительно-восстановительных процессов и отдельных видов обмена вещества, функций отдельных органов и систем и реактивности организма при этой форме патологии.

Наша работа является составной частью комплексной темы, выполняемой коллективом кафедры факультетской терапевтической клиники УжГУ «Окислительно-восстановительные процессы и состояние отдельных видов обмена веществ, функции отдельных органов и систем и реактивности организма у больных ревматизмом», которая утверждена Президиумом АН УССР за № 357 от 3 ноября 1972 года.

Конкретной задачей нашей работы, как составной части комплексной темы, является изучение взаимосвязи между интенсивностью и направленностью окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания и некоторыми показателями реактивности организма и их зависимости от активности ревматического процесса, наличия, вида и топика пороков сердца и состояния гемодинамики.

Состояние окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания оценивалось по вкрат-кислороду венозной крови (ВКК), определяемого бихроматным методом в мод. М. С. Чулковой, разработанному по принципу Л. М. Моделя; вкрат-кислороду мочи (ВКМ) по видоизмененной мето-

¹ К. Маркс, Ф. Энгельс. Соч., т. 20, стр. 84.

дике Л. М. Моделя; коэффициенту недоокисления мочи (КН), предложенному Мюллером; глутатиону общему (ГО) и его фракциям — восстановленной (ГВ) и окисленной (ГОК) методикой Вудварда и Фрея; каталазному индексу (КИ) по методике А. М. Баха и Р. С. Зубковой.

Из всего многообразия проб и тестов, характеризующих состояние реактивности организма, мы выбрали те, которые позволяют дать наиболее полное представление о существенных ее сторонах у больных ревматизмом. Изученные тесты касаются как гуморального, так и клеточного компонентов реактивности. Среди них использованы: I. тесты, характеризующие гуморальное звено реактивности — ДФА, СрБ, уровень сиаловых кислот, АСЛ-О; II. тесты, отражающие состояние клеточного звена реактивности — а) ферменты лейкоцитов периферической крови — пероксидаза, цитохромоксидаза, кислая и щелочная фосфатазы; б) аллергические тесты — аллергические кожные пробы, тест альтерации лейкоцитов и тест стимуляции агломерации лимфоцитов и гранулоцитов (агломерационная проба).

ДФА, СрБ, сиаловые кислоты и АСЛ-О исследовались по общепринятым методикам, описанным в соответствующих руководствах и монографиях (В. И. Иоффе, 1962; В. И. Сачков, 1962; А. Л. Михеев с соавт., 1967; И. И. Крыжановская, В. Н. Дзяк, 1970 и др.).

Качественные изменения лейкоцитов крови, как показателя реактивности, изучались путем определения цитохимическими методами ферментов в лейкоцитах периферической крови. Определялись следующие ферменты: ПК — пероксидаза (1.11.1.7) бензидиновым методом, ЦХ — цитохромоксидаза (1.9.3.1) по Г. И. Роскину (1951), КФ — кислая фосфатаза (3.1.3.2) по Гомори (1941), ЩФ — щелочная фосфатаза (3.1.3.1), по Гомори в модификации Н. М. Плотниковой (1966). Количество ферментов в лейкоцитах оценивалось по 5 балльной системе с вычислением показателя по принципу Кэплой (1955). Мы остановились на изучении этих ферментов потому, что они отражают наиболее существенные стороны обмена веществ в клетке и изменение их активности связано с реактивностью организма (В. А. Алмазов, С. И. Рябов, 1963; И. А. Комиссарова, 1966; И. С. Петерсон, 1966; В. П. Нарциссов с соавт., 1969; Н. А. Лаврентьева, 1973 и др.). По данным О. В. Красовской (1954), И. А. Комиссаровой, В. В. Сура (1969), В. А. Тодер (1970), А. И. Зивенко (1970), Н. В. Шатиловой с соавт. (1970), Д. М. Недопрядко, Г. И. Фридман (1971) и др. исследователей, снижение активности пероксидазы и цитохромоксидазы и повышение уровня щелочной и кислой фосфатаз являются неспецифическими показателями аллергизации организма.

Пробы и тесты, отражающие аллергизацию организма, ставились параллельно с аллергенами гемолитического стрептококка (стр.) и гемолитического стафилококка (стф.) производства Казанского НИИЭиМ.

Кожные аллергические пробы (КП) ставились с 1 к. д. соответствующего аллергена в 0,1 мл путем внутрикожного введения его в область предплечья. Одновременно ставились пробы с обоими аллергенами и физиологическим раствором (контроль). Учет реакции проводился через 20 мин., 24 и 48 часов согласно инструкции. Тест альтерации лейкоцитов и стимуляция агломерации лимфоцитов и гранулоцитов (агломерационная проба — АП) ставились с венозной цитратной кровью: к 0,2 мл крови добавлялся 0,1 мл раствора соответствующего аллергена (1 к. д.) или физиологического раствора (контроль). После этого агломерационная проба проводилась и учитывалась по В. Е. Тугановой, А. Н. Мац, И. П. Юсуповой (1965), а альтерация лейкоцитов — по В. А. Фрадкину (1962) с вычислением показателя повреждения лейкоцитов (ППЛ). Поскольку наиболее широко и часто применяемая окраска на гликоген по А. Л. Шабадашу (1947) для определения и оценки степени альтерации лейкоцитов трудоемка, занимает много времени, требует приготовления реактивов по сложным специальным методикам и по данным некоторых авторов (Г. А. Смоленский, В. А. Князев, 1969) при интенсивной окраске затрудняет чтение результатов, нами для устранения этих недостатков предложена и внедрена методика окраски приготовленных после контакта с аллергенами мазков на пероксидазу бензидиновым методом в описании В. А. Алмазова и С. И. Рябова (1963). Предложенная методика занимает мало времени (5 минут), не требует дорогостоящих реактивов, технически просто выполняется и при микроскопии дает четкое изображение лейкоцитов. Мазки при этой окраске можно долго хранить и поэтому путем сравнения мазков представляется возможность контролировать состояние альтерации лейкоцитов (и аллергизации организма) в динамике.

В работе приводятся результаты анализа выполненных исследований у 126 больных ревматизмом и 45 практически здоровых лиц (контроль). Среди больных — 36 мужчин и 90 женщин в возрасте от 16 до 65 лет, в подавляющем большинстве случаев (88,9%) с возвратным течением ревматизма. Активная фаза ревматического процесса диагностирована у 98 больных, из них: А I ст. — у 45, А II ст. — у 45, А III ст. — у 8 больных. Недостаточность кровообращения выявлена у 80 больных, из них Н I ст. — у 48, Н IIА ст. — у 21, Н IIБ—III ст. — у 21 больного. Пороки сердца различного вида и топика диагностированы у 113 больных, из них: недостаточность митрального клапана — у 50, сложные митральные пороки — у 49,

тельно реже — гиперергический (10,8%), анергический (9,2%) и нормергический (3,3%) типы.

Поскольку кожные аллергические пробы через 24 часа, АП и ППЛ оказались положительными как со стрептококковым аллергеном (соответственно 85,8%, 65,8%, 88,1%), так и со стафилококковым аллергеном (соответственно 56,9%, 53,8%, 61,8%), то следовательно, аллергия при ревматизме является инфекционно-неспецифической.

Нами также установлено, что частота и степень изменений реактивности организма, а также характер аллергических реакций находятся в определенной зависимости от основных клинических критериев ревматизма — активности процесса, состояния гемодинамики и наличия, вида и топика пороков сердца.

У больных в активной фазе ревматизма отмечается нарушение отдельных показателей реактивности относительно чаще и в более глубокой степени, чем в фазе ремиссии. Имеют место различия в частоте нарушений и в зависимости от степени активности ревматического процесса. Показатели гуморального звена реактивности с увеличением степени активности изменяются значительно чаще, а такие показатели клеточного звена, как КФ, АП и ППЛ с обоими аллергенами — относительно реже.

В группе больных в фазе ремиссии реактивность организма нарушена в умеренной и легкой степени, а в группе больных с активной фазой — в основном выраженных степеней, что особенно отчетливо выявляется со стороны гуморального звена и ферментов лейкоцитов периферической крови и в меньшей мере — со стороны аллергических тестов. В обеих группах больных выявлены основные типы аллергических реакций, хотя гиперергический и анергический типы относительно чаще встречаются у больных в активной фазе.

У больных с недостаточностью кровообращения изменения реактивности организма значительно чаще отмечены выраженной и умеренной степеней, чем у больных без расстройства гемодинамики. Недостаточность кровообращения наиболее отрицательно сказывается на показателях клеточного звена и в меньшей мере — на показателях гуморального звена реактивности. У больных без расстройства гемодинамики в подавляющем большинстве случаев отмечен гиперергический тип аллергических реакций, и ни в одном случае — анергический. У больных же с недостаточностью кровообращения, особенно с Н 2Б-III стадией, среди типов аллергических реакций наиболее часто отмечена анергия (42,8%) и гиперергия (33,3%).

Суммарное нарушение реактивности организма более выраженных степеней чаще выявляется у больных без пороков сердца, что объясняется более высокой степенью активности ревматического процесса у большинства больных этой группы.

В подавляющем большинстве случаев у больных без пороков сердца имеет место гиперергический тип реакции и отсутствует анергия, а у больных с наличием пороков сердца хотя гиперергический тип реакции остается ведущим, относительно чаще встречается гипоергический тип и появляется анергический.

Полученный нами фактический материал по изучению отдельных показателей реактивности организма в основном соответствует данным других авторов (О. В. Красовская, 1955; В. К. Трутнев, П. П. Сахаров, 1958; В.-Г. И. Байорайтис, 1969; П. К. Булатов, К. В. Терминова, 1969, 1970; В. А. Анохин с соавт., 1971, 1973; И. А. Перминов, 1971 и др.).

Из результатов наших исследований вытекает, что более чувствительными тестами состояния реактивности организма при ревматизме являются показатели клеточного звена. В связи с этим полученные данные свидетельствуют о необходимости при постановке диагноза и клиническом наблюдении уточнения критериев активности ревматизма с учетом не только гуморального звена, как это общепризнано, но и в особенности различных показателей клеточного звена реактивности организма, на что также указывают И. В. Воробьев с соавторами (1967); В. М. Казначеев, В. П. Лозовой (1972); И. М. Лямперт (1972); А. И. Нестеров (1972) и другие авторы.

Оригинальной частью наших исследований является изучение взаимосвязи и взаимозависимости между интенсивностью и направленностью нарушений окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания и степенями и характером изменения реактивности организма у больных ревматизмом. Подобных работ в этом направлении как в отечественной, так и в зарубежной литературе мы не встретили.

Результаты наших исследований показывают, что нарушение реактивности организма и ее отдельных звеньев у больных ревматизмом сочетаются с нарушениями окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания. При этом выявлена прямая зависимость между частотой степеней суммарного нарушения окислительно-восстановительных процессов и частотой степеней суммарного нарушения реактивности и ее клеточного (ферменты лейкоцитов периферической крови) и гуморального звеньев. Что же касается аллергических тестов, то суммарно выраженная степень их нарушения относительно чаще встречается у больных с легкой и умеренной степенями нарушениями окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания.

В отношении зависимости характера изменений аллергических реакций от степени суммарного нарушения окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания установлено, что при легкой и умеренной степенях нарушения последних гиперергический тип реакции отмечается относи-

тельно чаще, чем у больных с выраженной степенью нарушения. Анергия и гиперергия сочетаются, как правило, с выраженной и умеренной степенями суммарного нарушения окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания.

Частота суммарных нарушений реактивности организма и ее отдельных звеньев, а также характер аллергических реакций находятся в определенной зависимости от направленности изменений окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания. Относительно чаще выраженные степени нарушения реактивности организма и ее отдельных звеньев сочетаются с угнетением интенсивности окислительно-восстановительных процессов. При угнетении последних, как правило, отменяется анергический и гиперергический типы реакций.

Следовательно, результаты проведенных исследований и их анализ дают право заключить, что в основе изменения реактивности организма и ее отдельных звеньев, а также характера аллергических реакций различных тканей и систем организма лежит изменение интенсивности и направленности окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания. Клеточные факторы аллергической реактивности организма и активность ферментов сенсibilизированных клеток при ревматизме являются более чувствительными тестами, косвенно отражающими состояние окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания, чем вака-кислород крови и мочи, коэффициент недоокисления мочи, каталазный индекс и глутатион общий и его фракции.

Проведенные исследования и их анализ имеют важное теоретическое значение, так как расширяют и углубляют наши представления о патогенезе ревматизма, о взаимосвязи клеточных и гуморальных факторов реактивности организма с окислительно-восстановительными процессами на уровне тканевого дыхания и зависимости их от фазы ревматизма, состояния гемодинамики, наличия, вида и топика пороков сердца. Практическое значение полученных данных заключается в комплексной оценке степени активности ревматического процесса и состояния гемодинамики у больных сердечной формой ревматизма. Наконец, из наших данных вытекает, что в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при ревматизме кроме противоаллергических и антибактериальных методов и средств, необходимо применять также средства, направленные на нормализацию окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания.

Выводы

1. Одним из важных компонентов патогенеза ревматизма является нарушение окислительно-восстановительных процессов. Суммарно изменение окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания различных степеней выраженности выявлены у 89,7% больных. По направленности изменения их носят фазный характер с преимущественным угнетением (84,1%).

2. Изменение реактивности организма, в основе которой лежат нарушения клеточного и гуморального звеньев, выявлены суммарно у всех обследованных больных. По характеру изменений аллергических реакций в большинстве случаев выявляется гиперергический тип реакции (76,7%) и значительно реже гипоергический (10,8%), анергический (8,2%) и нормергический (3,3%).

3. Наиболее чувствительными тестами нарушения реактивности организма при ревматизме служат изменения клеточного звена реактивности и прежде всего содержание ферментов в цитоплазме лейкоцитов периферической крови (пероксидазы, цитохромоксидазы, щелочной фосфатазы) и интенсивность клеточных аллергических тестов (альтерации лейкоцитов, стимуляции агломерации лимфоцитов и гранулоцитов и внутрикожных реакций со стрептококковым и стафилококковым аллергенами).

4. В основе патогенеза ревматизма лежит инфекционно-неспецифическая аллергия, так как аллергические тесты (альтерация лейкоцитов, агломерационная проба и кожные аллергические пробы) оказываются положительными со стрептококковым и стафилококковым аллергенами.

5. Нарушение реактивности организма и окислительно-восстановительных процессов находятся в прямой зависимости от основных клинических критериев ревматизма, что указывает на их патогенетическую связь с этой формой патологии. Применение их следует использовать в качестве дополнительных тестов в оценке активности процесса и состояния гемодинамики.

6. Нарушение окислительно-восстановительных процессов и реактивности организма при ревматизме взаимосвязаны и взаимообусловлены, так как сочетание их выявлено у всех комплексно обследованных больных с изменением интенсивности и направленности окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания.

7. Изменения интенсивности и направленности окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания отражают состояние биохимических, биоэнергетических и биофизических процессов, лежащих в основе нарушений реактивности организма.

8. Изменение реактивности организма в целом отражает интенсивность и направленность окислительно-восстановительных процессов на уровне тканевого дыхания. Отдельные тесты реактивности организма, особенно ее клеточного звена (пероксидаза, цитохромоксидаза, щелочная фосфатаза) более тонко отражают нарушение окислительно-восстановительных процессов, чем такие показатели, как вакат-кислород крови и мочи, коэффициент недоокисления мочи, каталазный индекс, глутатион общий и его фракции — окисленный и восстановленный.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Показатели окислительно-восстановительных процессов, отдельных видов обмена веществ, реактивности организма и фазовой структуры систолы сердца у больных ревматизмом в зависимости от состояния гемодинамики. В кн.: IX съезд терапевтов УССР (тезисы докл.), Днепропетровск, 1973, 77—78. (В соавторстве).

2. Взаимосвязь окислительно-восстановительных процессов и реактивности организма больных ревматизмом и их зависимость от состояния гемодинамики. В кн.: Декомпенсация сердца. Ужгород, 1973, 36—39.

3. Показатели реактивности организма у больных ревматизмом в зависимости от состояния гемодинамики. В кн.: Декомпенсация сердца. Ужгород, 1973, 39—41. (В соавторстве).

4. Определение степени аллергической альтерации лейкоцитов с помощью окраски на пероксидазу. Врач. дело, 1974, 3, 106—107.

Рационализаторское предложение: Способ окраски для определения степени повреждения (альтерации) лейкоцитов. Удостоверение № 25, выданное Ужгородским государственным университетом.

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ:

1. На III научной конференции аспирантов УжГУ. 1973.

2. На научно-практической конференции «Новое в диагностике и лечении (консервативном и хирургическом) сердечной и сосудистой недостаточности». Ужгород. 1973.

3. На XXVIII итоговой конференции профессорско-преподавательского состава УжГУ. 1974.

4. На IV научной конференции аспирантов УжГУ. 1974.
