

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Л.П.Руденко, ассист.

Центральное место среди воспалительных заболеваний кишечника принадлежит неспецифическому язвенному колиту (НЯК), который характеризуется тяжелым поражением толстой кишки или её отдельных сегментов, изъязвлением её стенки, упорным длительным течением и многочисленными осложнениями, которые нередко приводят к инвалидизации больных молодого и среднего возраста [1-5].

Известно, что в пределах одной нозологической единицы язвенный колит хотя и носит системный характер, проявляется преимущественно как патология толстой кишки. Ряд исследований существенно расширил представления о механизмах повреждения слизистой оболочки толстой кишки. Была установлена взаимосвязь между эндогенной бактериальной микрофлорой и развитием иммунных нарушений на фоне генетической предрасположенности; существенная роль при этом отведена нарушениям гистаминового и серотонинового обменов слизистой. Гистоморфологические и электронно-микроскопические данные соответствуют представлениям об угнетении неспецифической резистентности, накоплении иммунокомпетентных клеток в поврежденной слизистой [6-10]. Кроме того, установлено, что гистамин может модулировать различные функции лимфоцитов, воздействуя на специфические рецепторы плазматической мембраны различных субпопуляций Т- и В- клеток, включая регуляторы и эффекторы иммунного ответа [11]. Изучение этого патогенетического звена открывает реальную перспективу создания новых подходов к рациональной терапии НЯК. Вместе с тем, средством выбора для лечения НЯК является азосочетание 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и пиридазина. Однако применение этих препаратов диктует необходимость проведения длительных и частых курсов лечения; в этих условиях возникает непереносимость и фармакорезистентность. Опубликованные в литературе данные о побочных действиях салазо-сульфапрепаратов колеблются от 5 до 55%, средняя частота — 21% [12].

Поэтому предпринимаются шаги к разработке и использованию других препаратов, которые бы оказывали более благоприятное воздействие на воспалительно-некротический процесс с меньшим количеством побочных явлений. К таким препаратам могут быть отнесены блокаторы H_2 -рецепторов гистамина третьего поколения. Как показывают исследования, препараты этой группы оказывают не только мощный антисекреторный эффект, но и цитопротективное действие. Они повышают синтез простагландинов, увеличивая продукцию слизи, улучшая кровоток [13, 14]. Теоретические предположения о возможности успешного лечения НЯК основываются на том факте, что препараты этой группы (ульфамид, квамател) влияют на регенераторные процессы слизистой оболочки кишечника и иммунологическую реактивность организма [15].

Целью настоящей работы явилось изучение терапевтической эффективности блокаторов H_2 -рецепторов гистамина на клинический статус больных, регенераторные процессы слизистой кишечника, иммунологическую реактивность организма, обмен биогенных аминов. Поэтому больным с хроническим рецидивирующим течением НЯК средней и тяжелой степени была назначена терапия с включением блокаторов гистаминовых рецепторов третьего поколения, метронидазола,

преднизолона, спазмолитиков и антидиарейных препаратов.

Под наблюдением находилось 46 больных, из них 24 женщины и 22 мужчин в возрасте от 21 года до 58 лет (средний возраст $49,4 \pm 5,3$).

Диагноз заболевания верифицирован с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Изучена частота встречаемости основных клинических симптомов. Наряду с общеклиническим исследованием всем больным была произведена сигмоскопия (ректороманоскопия) с одновременным взятием материала для гистологического исследования. Гистамин определяли флюорометрическим методом (Shore) в модификации Мещеряковой С.А. (1971). Серотонин — методом Колба В.Г. (1982), флюорометрические измерения проводились на люминесцентном флюорометре "Hitachi" (Япония). Оценка состояния иммунологической реактивности проводилась при помощи количественного изучения Т- и В-лимфоцитов в реакции розеткообразования (M.Jondal et al., 1972). Для характеристики гуморального иммунитета определяли уровень иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии по С.Манчини (1965), иммунные комплексы — по методике П.В.Стручкова и соавт. (1985).

У 38 больных НЯК в анамнезе были указания на непереносимость лекарственных препаратов (витамины группы В, ацетилсалициловая кислота, антибиотики), в т.ч. у 31 из них — непереносимость сульфамидазина и сульфасалазина. Наследственность у обследуемых больных не была отягощена, кроме случая возникновения НЯК у двух братьев-близнецов.

Продолжительность болезни варьировала от 3 до 17 лет (в среднем 9,6 лет).

Развитие болезни, равно как и последующие обострения, больные связывали с отрицательными эмоциями, "стрессом", а у 19 наблюдаемых женщин первые признаки болезни проявились во время беременности.

В клинической картине у всех больных преобладали ведущие симптомы: диарея, патологические примеси в кале (кровь, слизь, нередко гной), боли в животе. Повышение температуры тела отмечено у 11 больных, анемия — у 18 больных. Эти симптомы сочетались с утомляемостью, слабостью, тенезмами, уменьшением массы тела. При эндоскопическом исследовании выявлены изменения, основные из которых — отек, гиперемия слизистой оболочки, рыхлость, контактная кровоточивость последней. У 16 больных, кроме того, наблюдались потеря складчатости, обширные зоны изъязвлений, псевдополипоз. В 23 случаях — гной и кровь в просвете кишки. При гистологическом исследовании биоптатов, взятых прицельно из воспалительно-измененных участков слизистой оболочки кишки, у 29 больных отмечались дистрофические и атрофические изменения поверхностного эпителия с участками эпителизации, эрозий и язв, выраженной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки за счет лимфоидных элементов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. В 14 случаях встречались "криптабсцессы", участки атрофии крипт. Характерно изменение крипт: они имеют неправильную форму, удалены друг от друга тканью, инфильтрованной клеточными элементами, уменьшение числа бокаловидных клеток. При анализе биохимических показателей установлено, что в период обострения процесса уровень гистамина в крови значительно повышен до $1845 \pm 68,5$ нмоль/л при норме $854 \pm 152,8$ нмоль/л ($P < 0,1$), а серотонин — снижен до $128 \pm 36,4$ нмоль/л при норме $345 \pm 114,5$ нмоль/л ($P < 0,05$).

При проведении иммунобиологических исследований крови определялось снижение Т-лимфоцитов ($54 \pm 1,9\%$ при норме $72,3 \pm 1,6\%$

($P < 0,01$), гиперреактивность В-звена иммунитета ($25,3 \pm 1,2\%$ при норме $21,2 \pm 1,1\%$ ($P < 0,01$)). Изменения гуморального иммунитета в период обострения документировались повышением всех исследуемых классов иммуноглобулинов: Ig A — до $3,4 \pm 0,02$ г/л при норме $1,4 \pm 0,17$ г/л ($P < 0,05$); Ig M — до $1,8 \pm 0,09$ г/л при норме $1,28 \pm 0,1$ г/л ($P < 0,05$);

Ig G — до $21,6 \pm 2,1$ г/л при норме $9,94 \pm 0,99$ г/л ($P < 0,01$), а также повышением ЦИК до $0,210 \pm 0,018$ при норме $0,100 \pm 0,015$ ед.опт.пл.

Для изучения и оценки эффективности ульфамида у больных неспецифическим язвенным колитом препарат назначали в виде базисной терапии по 1 табл. (20 мг) 2 раза в день продолжительностью 21-24 дня.

В результате проведенного лечения с включением блокаторов H_2 -рецепторов гистамина у больных НЯК отмечалась положительная динамика клинических проявлений: сокращение числа дефекаций до 1-2 раз в сутки у 31-го больного, прекращение выделения крови, улучшение общего состояния больных, у 39 наблюдаемых прекратились болевые ощущения. При эндоскопическом исследовании определялось уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки толстой кишки (у всех больных), прекращение кровоточивости её. У 15 больных при наличии псевдополипов они уплощались, уменьшались в размерах. Отчетливо была видна перестройка слизистой в виде зернистости и образования продольных складок. Гистоморфологически улучшение документировалось уменьшением клеточной инфильтрации слизистой оболочки, покровный эпителий местами уплощен, местами имел нормальную высоту, появлялись бокаловидные метки в криптах. Одновременно происходила нормализация показателей иммунитета. Так, была отмечена однонаправленная тенденция к стабилизации показателей Т-лимфоцитов — $62 \pm 1,8\%$, В-лимфоцитов — $22,4 \pm 1,6\%$, ЦИК — $0,130 \pm 0,015$ ед.опт.пл., Ig A — $2,1 \pm 0,07$ г/л ($P < 0,05$), Ig M — $1,44 \pm 0,1$ г/л ($P < 0,05$), Ig G — $16,4 \pm 1,1$ г/л ($P < 0,01$).

Следует также отметить, что при приеме ульфамида у больных побочные явления не отмечены.

Таким образом, согласованность экспериментальных данных [13, 16], позволивших установить, что блокаторы H_2 -рецепторов гистамина оказывают выраженное язвозаживляющее действие (влияя на обмен биогенных аминов, восстанавливая тканевой гомеостаз, они активируют репаративные процессы, а улучшая микроциркуляцию в слизистой оболочке, способствуют заживлению язвы) и клинических наблюдений о характере влияния вышеуказанных препаратов подтверждает целесообразность данного подхода к лечению неспецифического язвенного колита при выборе тактики лечения этих больных. Его следует рекомендовать для широкого использования во врачебной практике.

SUMMARY

The purpose of the work is to present the influence of histamine H_2 -receptor blockers on the clinical status of patients, intestinal mucosa regeneration, the total immune reactivity the biogen amines metabolism in the patients with unspecific ulcerative colitis (UUC). The information the article contents is based on the data testing the 46 patient with UUC in treatment course. The grade of clinical & laboratory changes observed in "Ulfamid" treatment course in UUC patient had a real clinical positive dynamics that was clearly linked with the same changes in biogen amines metabolism & the immune reactivity. The data observed make possible to use "Ulfamid" as a good effective medication in UUC patients.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неспецифический язвенный колит /Балтайтис Ю.В., Кушпир В.Е., Корсуновский А.И. и др. — К.:Здоров'я, 1986. — 192 с.

2. Масляк В.М., Павловский М.П., Лозинский Ю.С., Воривода І.М. Практична колопроктологія. — Львів: Світ, 1993. — 144 с.
3. Левитан М.Х., Фёдоров В.Д., Капуллер Л.Л. Неспецифические колиты. — М.: Медицина, 1980. — 280 с.
4. Григорьева Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона // Клиническая медицина, 1991. — №11. — С.108-115.
5. Binder V. // Schweiz med. Wschr. — 1988. — Bd.118, №20. — S.738-742.
6. Новикова А.В., Щербаков И.Т., Ольшанский Я.О., Юрков М.М., Левитан М.Х. Особенности воспаления слизистой оболочки толстой кишки при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона // Архив патологии, 1982. — Т.44, вып. 9. — С.32-39.
7. Арутюнян М.В., Акопян А.А., Макарян А.П., Саркисян К.А., Агабян А.А. Содержание биогенных аминов у больных с функциональными и воспалительными заболеваниями толстой кишки // Врачебное дело, 1990. — № 12. — С.66-69.
8. Наврузов С.Н., Хаджиев А.К., Иногамов Т.А., Даутов Ф.А. и др. Уровень гистамина в плазме крови при различных хронических заболеваниях толстой кишки // Тер. архив, 1991. — Т.63, № 2. — С.77-78.
9. James S.P., Strober W., Quim T.S. // Dic. Dis.Sci. — 1987. — Vol. 32, № 11. — P. 1297-1310.
10. Fox Charity C., Lacendy Andrey J., Moore Wendy C., et. al. // Gastroenterology. — 1990. — Vol.99, № 1. — P.119-124.
11. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
12. Miller B. // Dtsch. med. Wschr. — 1980. — Bd.105. — S.1596-1597.
13. Kaufmann G., Whitte B. // Amer. J. Physiol. — 1982. — Vol. 242. — P. G582- G587.
14. Мягкова Л.П., Гребнев А.Г., Кхоршед А.М. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина: возможности и перспективы применения в клинике внутренних болезней препаратов III-IV поколений // Клиническая медицина, 1991. — № 3. — С.27-34.
15. Кхоршед А.М. Клинико-морфологическая характеристика репаративного действия блокаторов H₂-рецепторов гистамина при язвенной болезни: Дис ... канд.мед.наук. — М., 1988.
16. Белоусов А.С., Леонтьева Г.В., Ракитская Л.Г. и др. // 3-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Материалы. — М.: Л., 1984. — Т.1. — С.134-135.

Поступила в редколлегию 23 июня 1998 г.

УДК 547.823:541.6+547.823:615.014.425

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ОКСИПИРИДИНА

И.Ю.Высоцкий, доц.; П.Г.Дульнев, ст. науч. сотр.*

*(*Институт биорганической химии и нефтехимии НАН Украины)*

Известно, что большинство патологических процессов в печени по своей сути представляют собой патологию мембран гепатоцитов, одним из ведущих механизмов поражения которых является усиление перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот [1,2]. Переокислительные процессы в биомембранах обычно регулируются эндогенными антиоксидантами и рядом ферментов, участвующих в обмене перекисей. Однако при неблагоприятных условиях (лучевое поражение, гипоксия и гипероксия, отравление ксенобиотиками, анабиоз, авитаминоз Е, гипервитаминоз D и др.) переокислительные процессы могут выйти из стационарного режима [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Необходимым условием для действия различных химических соединений по этому механизму является способность стимулировать образование перекисей или разрушать природные антиоксиданты [5].

Такой способностью обладают эпоксидные соединения, в том числе эпоксидные смолы, полимерные материалы, на основе которых находят широчайшее применение в различных отраслях народного хозяйства — авто-, самолето- и судостроении, космонавтике, строительстве зданий и сооружений, при прокладке трубопроводов, производстве полимерных