

OXYGEN SUPPLY OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER DOSED PHYSICAL EXERCISES

A decrease in the oxygen tension in tissues revealed under dosed physical exercise in patients with ischemic heart disease (IHD) indicates aggravation of the circulatory hypoxia whose initial displays are detected as early as at rest. When analyzing responses of the cardiorespiratory system in patients with IHD to the dosed physical exercise two types of responses are revealed; the 1st type — stable figures during the whole period of physical exercise; the 2nd type — a decrease of the oxygen tension in the muscle, which testifies to the intensified oxygen consumption by tissues with the decreased oxygen delivery. This reaction is observed in patients whose threshold capacity of the exercise does not exceed 75 W.

Institute of Cardiology, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Аронов Д. М., Васильев А. П. Изменение кислородного режима кожи и микроциркуляции под влиянием интенсивных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 1982. — 22, № 1. — С. 44—49.
2. Выренков Ю. Е., Соболева Э. Л., Беклемишев М. А. Морфологические особенности гемо- и лимфомикроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1981. — 80, № 5. — С. 30—38.
3. Гавалова Р. Ф., Чевалкова Р. А. Физическая работоспособность и кислородный режим работы у больных ИБС в зависимости от резервов коронарного кровотока и сократительной функции миокарда // Терапевт. арх. — 1977. — 69, № 4. — С. 108—110.
4. Фуркало Н. К., Гавриш А. С., Куць В. А., Давыдова И. В. Морфофункциональная характеристика микроциркуляции и сократительного миокарда при дозированном ограничении коронарного кровотока // Cor et vasa. — 1982. — № 1. — С. 73—82.

Укр. науч.-исслед. ин-т кардиологии
им. акад. Н. Д. Стражеско МЗ УССР, Киев

Поступила 16.05.84

УДК 616.127—005.8.001.6

Т. А. Антонова, Л. Б. Аксельрод, Л. М. Шведов,
Л. С. Кравченко, Д. М. Суколовская

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ И ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА ДО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ И НА ЕГО ФОНЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) нередко сопровождается воспалительными легочными осложнениями, в связи с чем возникает необходимость применения антибиотиков. Наряду с положительным влиянием стрептомицина и пенициллина, однако, оказывают в некоторых случаях неблагоприятное воздействие на функцию ряда органов и систем. В литературе есть данные о коронаростазическом [1, 2, 10] и ваготропном влиянии стрептомицина, отрицательном его воздействии на окислительные ферменты, клеточное дыхание, угнетение активности дегидрогеназ [3], а также депрессорном влиянии на иммунологическую реактивность [6].

На модели ИМ мы изучали влияние стрептомицина и пенициллина на электрическую активность сердца, иммунологическую реактивность и коагуляционные свойства крови, что может способствовать выбору наиболее рациональной антибактериальной терапии при пневмониях у больных ИМ.

Методика

Опыты проведены на 45 собаках, которые были разделены на три группы: I—15 животных с моделированным ИМ, нелеченных (контрольная); II—15 животных, леченных стрептомицином; III—15 животных, леченных пенициллином.

У всех собак до воспроизведения ИМ, а также на 3-й и 7-е сутки (перед забоем) снимали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях; определяли основные показатели коагулограммы; время свертывания крови [15], толерантность плазмы к гепарину [17], фибринолитическую активность [14], содержание фибриногена [8]. Для характеристики иммунологической реактивности использовали реакции пассивной геммагглютинации [11, 15] и бласттрансформации лимфоцитов [12]. ИМ воспроизводили хирургическим путем с помощью лигирования нисходящей ветви левой передней венечной артерии. На 2-е сутки после воспроизведения ИМ приступали к лечению стрептомицином и пенициллином. Антибиотики вводили в дозе 125 тыс. ед./кг в течение семи дней.

Результаты и их обсуждение

У всех собак в результате лигирования нисходящей ветви левой передней венечной артерии моделировали передне-перегородочный ИМ. Наблюдения за животными с таким ИМ показали различия в изменениях ЭКГ контрольной и опытной групп (табл. 1).

Таблица 1. Частота и характер изменений электрокардиограммы к концу наблюдения при инфаркте миокарда в условиях применения стрептомицина и пенициллина (в % $\pm m$)

Характер изменений ЭКГ	Инфаркт миокарда				
	без применения антибиотиков (контроль)	после применения стрептомицина	P к контролю	после применения пенициллина	P к контролю
Отрицательный T и элевация ST в U_{1-2-3} (ИМ без положительной динамики)	$20 \pm 10,3$	$33,3 \pm 12,2$	$<0,01$	$38,5 \pm 12,6$	$<0,001$
Высокий остроконечный зубец T (гипоксия)	$33,4 \pm 12,2$	$26,7 \pm 11,4$	$>0,1$	$23,1 \pm 10,9$	$<0,01$
Наличие «QS» в отведениях U_{1-2-3} (рубцовые изменения)	$33,4 \pm 12,2$	$26,7 \pm 11,4$	$>0,1$	$23,1 \pm 10,9$	$<0,01$
Нормализация ЭКГ	$13,2 \pm 8,7$	$13,3 \pm 8,7$	$>0,1$	$15,3 \pm 9,3$	$>0,1$

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что в условиях применения антибиотиков замедляется динамика электрокардиографических признаков повреждения и некроза на рубцовой стадии и процент животных с нарушением коронарного кровообращения значительно больший, чем животных контрольной группы (нелеченый ИМ). У нелеченых собак нарушение кровоснабжения встречалось реже, чем у животных опытных групп, и к концу эксперимента наблюдались лишь остаточная слабо выраженная гипоксия и рубцовые изменения.

В литературе имеются сообщения об отрицательном влиянии антибиотиков на сердечно-сосудистую систему. Ряд авторов указывает на сосудосуживающее действие стрептомицина [5, 7]. При лечении антибиотиками некоторые авторы [9] наблюдали появление признаков коронарной недостаточности, отразившееся на электрокардиограмме. Электрокардиографические исследования указывают, что под влиянием стрептомицина замедляется ритм сердечных сокращений, снижается амплитуда зубца R. Отмечено гипотензивное влияние антибиотиков, обусловленное как воздействием их на хеморецепторы, так и угнетением сосудодвигательного центра. По данным литературы [10] стрептомицин вызывает нарушение функционального состояния периферических капилляров с преобладанием спастического сдвига и ухудшения коронарного кровообращения.

Высказывается предположение, что стрептомицин влияет на обмен веществ в центральных образованиях интероцептивного анализатора и действует на интероцептивные рефлексы, что также может сказаться на коронарном кровообращении. Следует также учесть, что антибиотики

отрицательно влияют на метаболизм клетки, угнетают аэробную фазу углеводного обмена и обмена тиамина, принимающего участие в углеводном обмене, а также при антибактериальной терапии нарушают баланс пантотеновой кислоты и снижают содержание аскорбиновой кислоты, которая участвует в окислительных процессах. По данным литературы [3], при лечении пенициллином наблюдалось быстрое развитие декомпенсации, что дало основание высказать предположение о возможности токсического действия пенициллина на миокард.

У животных II и III групп вскоре после применения пенициллина и стрептомицина отмечено укорочение времени свертывания крови по сравнению с собаками контрольной группы (нелеченый ИМ) снижение толерантности плазмы к гепарину и фибринолитической активности, увеличение содержания фибриногена (табл. 2).

Таблица 2. Изменения показателей коагулограммы при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях применения стрептомицина и пенициллина ($M \pm m$)

Группа и число животных	Время свертывания крови, с						
	до операции	на 3-и сутки	%	P к исходному	перед забоем	%	P к исходному
Контрольная группа, (нелеченый ИМ), 15	256 $\pm$ 20,1	390 $\pm$ 27,3	152	<0,001	286 $\pm$ 20,9	112	>0,1
После применения стрептомицина, 15	284 $\pm$ 12,6	212 $\pm$ 11,4	75	<0,001	294 $\pm$ 11,2	103	>0,5
После применения пенициллина, 15	261 $\pm$ 14,2	210 $\pm$ 11,3	80	<0,01	258 $\pm$ 21,6	99	<0,05
Толерантность плазмы к гепарину, с							
Контрольная группа, 15	148 $\pm$ 2,0	106 $\pm$ 4,3	72	<0,001	120 $\pm$ 5,0	81	<0,001
После применения стрептомицина, 15	146 $\pm$ 6,4	180 $\pm$ 5	123	<0,001	164 $\pm$ 6,4	112	<0,01
После применения пенициллина, 15	141 $\pm$ 6,2	173 $\pm$ 6,0	123	<0,001	159 $\pm$ 9,2	113	<0,01
Содержание фибриногена, мкмоль/л							
Контрольная группа, 15	8,8 $\pm$ 0,3	14,5 $\pm$ 0,7	165	<0,001	13,0 $\pm$ 4,8	148	<0,001
После применения стрептомицина, 15	9,0 $\pm$ 0,4	15,5 $\pm$ 0,5	171	<0,001	11,9 $\pm$ 3,8	132	<0,001
После применения пенициллина, 15	9,3 $\pm$ 0,4	15,6 $\pm$ 0,5	168	<0,001	12,4 $\pm$ 4,9	133	<0,001
Фибринолитическая активность, мин							
Контрольная группа	59 $\pm$ 2,8	47 $\pm$ 2,3	80	<0,01	54 $\pm$ 2,4	91	<0,01
После применения стрептомицина, 15	59 $\pm$ 3,1	48 $\pm$ 1,6	81	<0,001	53 $\pm$ 2,5	90	<0,01
После применения пенициллина, 15	58 $\pm$ 3,3	45 $\pm$ 6	77	<0,001	49 $\pm$ 1,8	84	<0,005

Как видно из таблицы, по мере увеличения срока применения антибиотиков (к концу наблюдения) существенных различий в изменениях показателей коагуляции крови у собак всех групп не наблюдалось, за исключением толерантности плазмы к гепарину, которая в контрольной группе была выше, чем у собак, леченных антибиотиками. Данные о влиянии антибиотиков на время свертывания крови и содержание фибриногена противоречивы. Одни авторы относят такие антибиотики, как пенициллин, к средствам, повышающим свертываемость крови [9], другие — не подтверждают это [1].

На 3-и сутки ИМ у собак всех групп наблюдали существенные различия изменения иммунологической реактивности. Стрептомицин и пенициллин, по нашим данным, не снижали титр антикардианальных

антител к инфарктному антигену, и он на 3-и сутки оказался повышенным по отношению к исходному у животных, леченных стрептомицином, в 10 раз, пенициллином — в 8 раз, тогда как у нелеченых собак он превышал исходное значение всего лишь в 5,5 раза (табл. 3).

По мере улучшения электрокардиограммы, к концу наблюдения, титр антикардиальных антител снижался, но оставался наиболее высоким по отношению к инфарктному антигену после применения стрептомицина (увеличен в 8 раз); после применения пенициллина титр антикардиальных антител был увеличен в 4,5 раза, а в контрольной группе — в 2,7 раза.

Таблица 3. Изменения титра антикардиальных антител к антигену из инфарктной зоны у собак опытных и контрольной групп (средние геометрические титры)

Этап исследования	Собаки с инфарктом миокарда нелеченые, $n=15$	P к исходному	После применения стрептомицина, $n=15$	P к исходному	После применения пенициллина, $n=15$	P к исходному
До моделирования ИМ	1:3,6 $\pm$ 0,9		1:2,5 $\pm$ 0,6		1:2,63 $\pm$ 0,6	
3-е сутки после операции	1:19,8 $\pm$ 5,1	<0,01	1:24,4 $\pm$ 6,7	<0,002	1:23 $\pm$ 6,1	<0,001
7-е сутки после операции	1:10,0 $\pm$ 2,6	<0,05	1:20,0 $\pm$ 5,3	<0,01	1:11,6 $\pm$ 3,3	<0,01

Таблица 4. Влияние стрептомицина и пенициллина на систему T -лимфоцитов при экспериментальном инфаркте миокарда, %

Характер антигена	До операции	Контрольная группа, $n=15$			
		3-и сутки после операции	P к исходному	6-е сутки после операции	P к исходному
Без антигена	0	0,57 $\pm$ 0,4	<0,05	0,5 $\pm$ 0,2	<0,05
ФГА	42 $\pm$ 4	17 $\pm$ 3,4	<0,001	28 $\pm$ 3,7	<0,02
инфарктный	0	0,6 $\pm$ 0,4	<0,05	0,7 $\pm$ 0,2	<0,01
интактный	0,1	0	<	0,3 $\pm$ 0,2	<0,05
После применения стрептомицина, $n=15$					
Без антигена	0	0,8 $\pm$ 0,5	<0,001	0,2 $\pm$ 0,1	<0,05
ФГА	32 $\pm$ 4	17 $\pm$ 3	<0,01	29 $\pm$ 4	<0,05
инфарктный	0	2,1 $\pm$ 0,3	<0,001	0,5 $\pm$ 0,1	<0,02
интактный	0	0,4 $\pm$ 0,1	<0,001	0,2 $\pm$ 0,1	<0,05
После применения пенициллина, $n=15$					
Без антигена	0	0,8 $\pm$ 0,2	<0,002	0,5 $\pm$ 0,1	<0,002
ФГА	41 $\pm$ 4,4	16 $\pm$ 1,8	<0,001	32 $\pm$ 3,1	<0,05
инфарктный	0	1,6 $\pm$ 0,15	<0,001	1,0 $\pm$ 0,2	<0,001
интактный	0	0,6 $\pm$ 0	<0,001	0,4 $\pm$ 0,1	<0,001

Изучение функциональной активности T -лимфоцитов, по данным реакции бласт-трансформации, выявило на 3-и сутки инфаркта уменьшение числа бластов в культуре лимфоцитов, стимулированных ФГА во всех группах животных, причем к концу наблюдения у леченых собак этот показатель не достигал исходного значения. В ответ на применение антигена из инфарктной зоны в начале лечения число бластов в культуре лимфоцитов увеличивалось. Однако по мере удлинения срока лечения пенициллином и стрептомицином число бластов значительно уменьшалось, что указывало на иммунодепрессивное действие антибиотиков (табл. 4).

Данные литературы о влиянии антибиотиков на титр антител различны. Некоторые авторы отмечают угнетение гуморальных факторов иммунитета при лечении пенициллином и оксациллином [4]. В экспериментах на мышях, вакцинированных паратифозной, тифозной и дру-

гими культурами, не наблюдали влияния стрептомицина на продукцию антител [6]. Хотя в наших опытах изучаемые антибиотики не приводили к снижению показателей гуморального иммунитета, выявлялось их влияние на показатели тканевого иммунитета.

Таким образом, комплексные исследования, проведенные у собак с воспроизведенным ИМ, подвергшихся лечению стрептомицином и пенициллином, выявили неблагоприятное влияние стрептомицина и пенициллина на сердечно-сосудистую систему, что выражалось в более частом, по сравнению с нелечеными животными, ухудшении коронарного кровообращения.

Отмечено иммунодепрессивное действие стрептомицина и пенициллина на клеточный иммунитет, что свидетельствует о целесообразности комплексного применения антибиотиков с иммуностимулирующими препаратами и указывает на необходимость иммунологического контроля при антибактериальном лечении больных инфарктом миокарда.

T. A. Antonova, L. B. Akselrod, L. M. Shvedov,
L. S. Kravchenko, D. M. Sukolovskaya

CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAPHY, IMMUNOLOGY AND BLOOD COAGULATION IN CASE OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE AND AFTER APPLYING ANTIBIOTICS

The influence of streptomycin and penicillin on the functional state of the myocardium, blood coagulation and immunological reactivity has been investigated with a myocardium infarction reproduced in an experiment on 45 animals.

The electrocardiography revealed an unfavourable influence of streptomycin and penicillin on the coronary blood circulation but this influence on blood coagulation was not strongly pronounced while applied antibiotics as a course of treatment.

The immunodepressive effect of streptomycin and penicillin on the functional activity of lymphocytes is quite evident.

Medical Institute, Odessa

1. Масик М. Г. Коронароспастическое действие стрептомицина // Врачеб. дело.—1954.— № 7.— С. 641—642.
 2. Михнев А. Я., Ганджа И. М. Отрицательное действие стрептомицина на коронарное кровообращение // Там же.— 1952.— № 11.— С. 975—976.
 3. Мясников А. Л., Кечкер Л. Ф., Панфилова Т. А. Проблема пенициллинотерапии затяжного септического эндокардита // Лечение антибиотиками: Тр. III науч. сессии отд-ния клин. медицины АМН СССР.— М.: Медицина, 1960.— С. 58—67.
 4. Нефедова Н. Н. Влияние пенициллина и оксациллина на иммунологическую реактивность организма в эксперименте // Иммунологическая реактивность в патологии.— Москва; ВНИИ, 1979.— С. 219—220.
 5. Платонов Г. Е., Блох Э. О., Прокопенко Н. А. Влияние стрептомицина на клеточную реакцию при туберкулезной инфекции // Стрептомицин в терапии туберкулеза.— 1949.— 2, вып. 5.— С. 35—42.
 6. Петров Р. В., Манько В. М. Иммунодепрессоры.— М.: Медицина, 1971.— 299 с.
 7. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом.— М.: Медицина, 1970.— 399 с.
 8. Рутберг Р. Л. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибриногена крови // Лаб. дело.— 1961.— № 6.— С. 6—6.
 9. Худзик Л. К. К вопросу о влиянии стрептомицина на свертывание крови // Фармакология и токсикология.— 1962.— № 3.— С. 351—353.
 10. Харьков А. А. Влияние стрептомицина на сердечно-сосудистую систему у туберкулезных больных // Стрептомицин и терапия туберкулеза.— 1949.— 2, вып. 5.— С. 113—122.
 11. Boyden S., Daniel T., Stavitsky A. Passive hemagglutination in study of antigens and antibodies // Methods Med. Res.— 1964.— N 10.— P. 152—152.
 12. Hungerford D., Danelly A., Beck S. The chromosome constitution of a human phenotypic intersex // Amer. J. Human Gen.— 1959.— N 11.— P. 215—236.
 13. Kowalski E., Kopek M., Nowiarowski S. An evolution of euglobulin method for the determination of fibrinolysis // J. Clin. Pathol.— 1959.— 12, N 2.— P. 215—218.
 14. Lee P., White P. Clinical study of the coagulation time of blood // Amer. J. Med. Sci.— 1913.— N 4.— P. 495—503.
 15. Middlebrock G., Dubos P. Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli // J. Exp. Med.— 1948.— 88, N 1.— P. 5—15.
 16. Sigg B. Der Microheparintest / Klin. Wschr.— 1952.— H. 9/10.— P. 205—206.
- Одес. мед. ин-т

Поступила 24.04.84