

УДК 616.831-08.811.2

ОБЗОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ГИРУДОТЕРАПИИ И ОБОСНОВАНИЕ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Поспелова М.Л.

Городской консультативно-диагностический центр №1, Санкт-Петербург, Россия (194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д.10) pospelovaml@inbox.ru.

Обобщены и представлены данные о патогенетических механизмах действия гирудотерапии. Так, секрет слюнных желез медицинской пиявки подавляет патологическую адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует внутренний путь плазменного гемостаза, разрушает фибрин, оказывает защитное противотромботическое действие и осуществляет лизис уже сформированного тромба, снижает повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности плазмы крови, оказывает защитное влияние на эндотелиальный покров. Гирудотерапия улучшает микроциркуляцию, уменьшает ишемию тканей и органов, оказывает гипотензивное действие. Доказан ее нейротрофический эффект. Дан обзор эффективного применения гирудотерапии в разных группах больных с цереброваскулярными заболеваниями: хронической недостаточности мозгового кровообращения, в остром и подостром периодах ишемического инсульта, и у больных с последствиями ишемического инсульта.

Ключевые слова: гирудотерапия, цереброваскулярные заболевания.

OVERVIEW OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF HIRUDOTHERAPY AND THE ITS RATIONALE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

Pospelova M.L.

City advisory diagnostic center №1. 194354, St. Petersburg, Sikeyrosast., 10. Neurologist, Ph.D. Russia. Email – pospelovaml@inbox.ru

The aim of the study - summarized and presented data on the pathogenetic mechanisms of hirudotherapy and its effectiveness in different groups of patients. Results. The secret of the salivary glands of the medicinal leech inhibits abnormal platelet aggregation and adhesion, inhibits the inner path of the plasma hemostasis, destroys fibrin, has a protective antithrombotic effect and provides a blood clot lysis which had already formed, lowers elevated levels of total cholesterol, triglycerides and low density lipoproteins of blood plasma, has a protective effect in endothelial cover. Hirudotherapy, improves microcirculation and reduces ischemia of tissues and organs, has a hypotensive and neurotrophic effects. Give a review of the effective application of hirudotherapy in different groups of patients with cerebrovascular disease: chronic cerebrovascular insufficiency, in the acute phase of ischemic stroke, in patients with the consequences of ischemic stroke. Conclusions. So, now there is a sufficient theoretical pathogenetic and practical basis of effective use of hirudotherapy in patients with various forms of cerebrovascular diseases.

Key words: hirudotherapy, cerebrovascular disease.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга стоят на одном из первых мест по смертности и на первом по инвалидизации больных. Проблема их лечения, предупреждения сосудистых катастроф далеки от своего решения. На сегодняшний день доказан высокий и многогранный диапазон применения гирудотерапии в клинической практике, который

обеспечивается содержанием в слюне пиявок, помимо гирудина, ингибиторов трипсина и плазмина, ингибиторов альфа-хемотрипсина, химазина, субтилизина и нейтральных протеаз гранулоцитов – эластазы и катепсина С, ингибитора фактора Ха свертывания крови и калликреина плазмы крови, высокоспецифических ферментов: гиалуронидазы, дестабилазы, апиразы, коллагеназы, триглециридазы, холестерин-эстеразы, а также ряда соединений пока не изученной природы, таких как пиявочные простагоиды, гистаминоподные вещества и ряд других.

Природные ингибиторы гемостаза, секретируемые пиявками, уникальны. Гирудин настолько специфичен в отношении ингибирования фермента тромбина, что в настоящее время не обнаружено в организме человека или животных субстратов, ингибиторов или рецепторов, сродство к которым для тромбина было соизмеримо со сродством его к гирудину (константа диссоциации $6.3 \cdot 10^{-13}$). Достаточно подробно изучено влияние пиявочного секрета на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза. По исследованиям [3] секрет пиявок, независимо от содержания в нем гирудина, ингибирует адгезию тромбоцитов на поверхности мономерных коллагенов человека различных генетических типов на 85–87 %. Секрет блокирует начальное прикрепление и распластывание тромбоцитов на поверхностях, покрытых коллагенами сосудистой стенки на 100 %, что исключает возможность образования тромбоподобных агрегатов. Из пиявочного секрета выделен ингибитор адгезии тромбоцитов (калин), который блокирует образование богатых тромбоцитами тромбов и связывание фактора фон Виллебранда с поверхностью коллагена при высоких напряжениях сдвига. Секрет пиявок (независимо от содержания в нем гирудина) ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулированную различными индукторами: АДФ, тромбином, кальцием, арахидоновой кислотой и другими [15,17]. В секрете слюнных желез медицинской пиявки [2] обнаружен ингибитор плазменного калликреина.

Защитное противотромботическое действие было подтверждено [16] выделившимися ингибитор фактора Ха из разбавленной слюны медицинской пиявки. Секрет слюнных желез пиявки оказывает фибринолитическое действие за счет фермента дестабилазы[1], который превращает нерастворимый стабилизированный фибрин в растворимое состояние путем гидролиза поперечных сшивок между мономерами фибрина.

В механизме иницирования и развития начальных стадий атеросклероза важное значение имеют состав и уровень липопротеидов плазмы крови, состояние эндотелия и пролиферативная активность интимы сосудистой стенки, а также степень активации тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. Описана способность секрета пиявок проявлять липазную холестерин-эстеразную активность [4]. Описан фермент аспираза,

который определяет противоатеросклеротическое действие секрета, он повышает активность липопротеидлипазы, в результате чего в плазме крови снижается концентрация общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), отчасти повышается толерантность к глюкозе [11]. В настоящее время доказана способность секрета слюнных желез медицинской пиявки снижать повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности плазмы крови, а также оказывать защитное влияние на эндотелиальный покров и нормализовать пролиферативную активность интимы сосудистой стенки.

Нормотензивное действие секрета слюнных желез медицинской пиявки обусловлено, в первую очередь, низкомолекулярными веществами простагландиновой природы (кстати, впервые обнаруженными именно в медицинских пиявках).

Микроциркуляторные нарушения лежат в основе патогенеза большинства заболеваний неинфекционной природы. Влияние биологически активных веществ пиявочного секрета, в первую очередь, фермента оргелазы [3] способствует активному распространению пиявочных антикоагулянтов и повышает скорость протекания крови по капиллярам. Она активизирует большое количество закрытых капилляров (постоянно работает лишь 10 % капилляров) и, возможно, оргелаза вызывает рост новых мелких сосудов.

Нейротрофический эффект гирудотерапии подтверждается многочисленными примерами излечения периферических невритов, «туннельных синдромов» и т.д. В экспериментах [10] на органотипических культурах спинномозговых ганглиев показали, что нативная дестабилаза, бделлин В, бделластин и эглин С стимулируют рост нейронов, чем возможно и объясняются положительные клинические данные, полученные при лечении гирудотерапией детей с детским церебральным параличом.

Клинические данные об эффективности применения гирудотерапии в терапии цереброваскулярных заболеваний

В настоящее время имеется ряд клинических подтверждений высокой эффективности гирудотерапии у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Так, включение гирудотерапии в схемы лечения больных артериальной гипертонией высокой стратификации риска позволило уменьшить агрегационную способность тромбоцитов, снизить концентрацию фибриногена и уровень тромбинемии, привело к приросту содержания NO и снижению концентрации фактора Виллебранда в крови, значимо улучшило показатели церебрального кровотока, что способствовало снижению числа случаев нетрудоспособности по основному заболеванию, госпитализаций, развития осложнений в виде транзиторных ишемических атак, инфарктов

миокарда и мозговых инсультов[5]. Положительную динамику в виде прекращения головных болей в 82 % случаев отмечала Е.В. Задорова (2003) [7] при гирудотерапии пациентов с гипертонической болезнью, ИБС и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Исчезли головные боли, головокружения, шум в голове, мелькание мушек перед глазами у трети больных гипертонической болезнью по данным [6]. Эти результаты согласуются с наблюдениями неврологов [14], которые отмечали высокий эффект гирудотерапии в лечении пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и обосновали возможность предупреждения острого срыва компенсации и развития инсульта в 20–25 % случаев.

Большинство исследователей подтверждают положительное влияние гирудотерапии на показатели обмена холестерина у разных групп пациентов. Так, по данным [7], на фоне гирудотерапии у пациентов гипертонической болезнью 1, 2 и 3 стадии в 57 % случаев происходила нормализация уровня общего холестерина сыворотки крови, у половины пациентов снижался индекс атерогенности. Б.С. Коваленко и соавт. (2003) [9] отметили достоверное снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и очень низкой плотности и нарастание концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности к 90-му дню терапии. Г.С. Исаханян (1991) [8] отметил достоверное снижение уровня общего холестерина сыворотки крови и триглицеридов и недостоверное – уровня общих липидов сыворотки крови и β -липопротеидов у пациентов с ИБС и хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

В клинической практике мнения исследователей о влиянии гирудотерапии на реологические показатели плазмы крови не всегда однозначны. Большинство авторов описывают значимый положительный эффект гирудотерапии на реологические показатели: снижение протромбинового индекса на 55 % у больных гипертонической болезнью и ИБС [6], возрастание времени свертывания крови на $42,0 \pm 6,1$ сек и снижение вязкости цельной крови в 82 % больных гипертонической болезнью [7]. Значимое снижение количества фибрина, протромбинового индекса, толерантности плазмы к гепарину, времени рекальцификации уже через 7 дней лечения отмечали [9] у больных ИБС, но и они, и [7], отмечавшая снижение концентрации фибриногена и фибронектина, уменьшение вязкости цельной крови, пришли к заключению, что подобные сдвиги не долговечны: к началу 4-го месяца они полностью возвращаются к исходным показателям. При проведении гирудотерапии в остром периоде инсульта [13] отметили достоверное снижение вязкости крови по всем параметрам и улучшение ее реологических свойств, помимо этого возрастало активированное время рекальцификации плазмы крови, уменьшалось протромбиновое время

и уровень фибриногена. Но ряд авторов отмечает обратные изменения: возрастание протромбинового индекса на 11,3 % у больных гипертонической болезнью [11]. Такие разноречивые данные находят свое обоснование в работах [8], которые изучали реологические свойства крови (по данным тромбозластограммы и коагулограммы) у 57 больных ишемической болезнью сердца до постановки пиявок и через 30–60 минут после их отпадения. Ими были подтверждены неоднотипные изменения свойств крови: при исходном состоянии гиперкоагуляции использование пиявок способствовало активации противосвертывающей системы, а исходная гипокоагуляция сопровождалась повышением свертываемости крови.

В тоже время клинические данные о состоянии тромбоцитарного звена коагуляции на фоне гирудотерапии достаточно сходны и описывают достоверный положительный эффект: слюна медицинской пиявки, попадая в кровь больного острым инфарктом миокарда [8] и острым ишемическим инсультом [13], ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулированную АДФ и адреналином, что предполагает наличие в ней компонентов, препятствующих патологическому взаимодействию циркулирующих тромбоцитов между собой [15,17]. Поэтому в настоящее время считается целесообразным использование курса лечения медицинскими пиявками для профилактики инсульта у пациентов с прогрессирующими сосудисто-мозговыми поражениями, сопровождающимися гиперкоагуляционным состоянием.

Заключение

Таким образом, в настоящий момент накоплена большая теоретическая и практическая база патогенетического обоснования эффективного применения гирудотерапии в лечении пациентов с разными формами цереброваскулярных заболеваний.

Литература

1. Баскова И.П., Никонов Г.И. Дестабилаза – фермент секрета слюнных желез медицинских пиявок: гидролизуетизопептидные связи в стабилизированном фибрине // Биохимия. – 1985. – Вып. 50, № 3. – С. 424-431.
2. Баскова И.П., Халиль О., Никонов Г.И. Ингибирование калликреина плазмы крови человека секретом слюнных желез и экстрактом из медицинской пиявки *Hirudomedicinalis* // Биохимия. – 1988. – № 9. – С. 1467-1473.
3. Баскова И.П., Никонов Г.И. Механизмы регуляции гемостаза и фибринолиза секретом слюнных желез медицинской пиявки // Биохимия животных и человека. – 1991. – Вып. 15. – С. 28-39.

4. Баскова И.П., Никонов Г.И., Долгов В.В. и др. Влияние препаратов из медицинских пиявок на показатели атерогенеза // Кардиология. – 1989. – Т.29, № 5. – С. 75-79.
5. Гантимурова О.Г. Особенности системы гемостаза и церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертонией высокой стратификации риска на фоне гирудотерапии: Дисс... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 127 с.
6. Ена Я.М. Гирудотерапия в комплексном лечении больных гипертонической болезнью // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. – Люберцы, 2003. – С. 24-25.
7. Задорова Е.В. Опыт применения гирудотерапии в лечении больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. – Люберцы, 2003. – С. 16-18.
8. Исаханян Г.С., Тумасян К.С., Барегян Э.Э. Гирудотерапия и свертываемость крови // Кардиология. – 1992. – № 5. – С. 79-81.
9. Коваленко Б.С., Белая Т.А., Меньшиков А.А. и др. Влияние гирудотерапии на некоторые показатели гомеостаза и липидного обмена. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. – Люберцы, 2003. – С. 19.
10. Крашенюк А.И., Крашенюк С.В., Чалисова Н.И. Нейротрофический фактор *Hirudomedicinalis* (пиявки медицинской) // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. – Люберцы, 2003. – С. 46-50.
11. Корюкина Н.Ф., Гилева О.С., Коробейникова Г.А. и др. Динамика некоторых показателей гемостаза на этапах гирудотерапии // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 2. – Люберцы, 2003. – С. 26-27.
12. Савинов В.А. Клиническая гирудотерапия. – Брянск.: Изд-во благотворит. фонда им. св. благов. князя Олега Брянского «Кириллица», 2002. – 440 с.
13. Сеселкина Т.Н., Белицкая Р.А., Василенко Г.Ф. и др. Эффективность гирудорефлексотерапии при лечении больных ишемическим инсультом // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. – Люберцы, 2003. – С. 33-38.
14. Чернецкий В.К., Пашковский В.М., Мадар Г.И. и др. Эффективность гирудотерапии в комплексном лечении хронической недостаточности мозгового

кровообращения // Клиническая и экспериментальная патология. – 2003. – Вып. 2, № 1. – С. 117-119.

15. Holmsen H., Dangelmaier C.A., Holmsen N.-K. Thrombin-induced Platelet Responses Differ in Requirement for Receptor Occupancy. // J. Biolog. Chemistry. 1981. – V. 256, №18. – P. 9393-9396

16. Rigbi M., Levy H., Eldor A. et al. The saliva of the medicinal leech *Hirudomedicinalis*: II Inhibition of platelets aggregation and leukocyte activity and examination of reputed anaesthetic effects. // Comp. biochem. Physiol. – 1987. – V. 88. – P. 95-98.

17. Wallis R.B. Hirudins and the role of trombin: lessons from Leeches. Trends in Pharmacol. Sci. including Toxicolog. Sci. – 1988 (112). - №9, №12 – P. 123-127.

Рецензенты:

Сорокумов В.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Барнаулов О.Д., д.м.н., ведущий научный сотрудник ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург.