ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АРТРИТА

Дж. СЕЙН
КАНАДА

В 1972 году, в самом важном журнале по вопросам ядов и токсинов *Токсикон,* издаваемом в Оксфорде, Нью-Йорке, Берлине и Париже, была опубликована статья «Эффект пчелиного яда и мелиттина на уровень плазмы у кортизола неанестезированных обезьян. Авторы статьи следующие: Дж. ВИК и Р. БРУКС от Военного исследовательского института имени Уольтера Рида в Вашингтоне, С. Дж. ФИЛЛИПС от госпиталя Синаи в Детроите и В. ШИПМЕН от Центра развития и подводных исследований в Сан-Диего, Калифорния.

Мы приводим вкратце содержание статьи. 23 взрослым обезьянам вида резус вводили подкожно различные дозы пчелиного яда или мелиттина. Спустя 1—3 часа после введения пчелиный яд и мелиттин вызывали значительное повышение уровня кортизола плазмы — от 10 мг до 60 мг. Это повышение сохранялось в течение 72—96 часов, после чего уровень кортизола возвращался к первоначальной величине. Самый высокий уровень кортизола достигнут при введении наибольшей дозы пчелиного яда или мелиттина. Повторное введение яда или мелиттина вызывали вторичное повышение уровня кортизола в течение 17—21 дня. Затем наступало медленное постепенное снижение а в 30 день его уровень достигал почти контрольной величины. Следует отметить, что количество мелиттина, вызывающее повышение уровня кортизола, было в 10 раз меньше по сравнению с количеством цельного пчелиного яда, применяемого в этой же цели. Четыре обезьяны, которым вводили наибольшие дозы яда или мелиттина были вскрыты и при этом не было отмечено заметных макро- или микроскопических изменений тканей. Хирургическое удаление гипофиза у других четырех обезьян приостановило повышение уровня кортизола, ранее отметившееся у обезьян, получивших яд или мелиттин. Результаты исследований показывают, что пчелиный яд или один из его компонентов — мелиттин, стимулируют выделение кортизола из надпочечной железы путем воздействия на переднюю долю гипофиза. Данные исследования могут в какой-то мере объяснить положительное воздействие введения пчелиного яда при ряде заболеваний, при которых с хорошими результатами применяется надпочечниковая кортикотерапия.

Путем определения количества аскорбиновой кислоты в надпочечных железах у крыс, ужаленных 3—10 пчелами, подсчитывания эозинофилов в их крови и наблюдения за инволюцией тимуса у однодневных, ужаленных также пчелами крыс, профессор Н. М. АРТЕМОВ от Горьковского Университета, СССР, уже показал, что пчелиный

яд стимулирует надпочечные железы. Он показал также, что этому воздействию способствует гипофиз : ужаления пчел не вызывали стимулирования кортико-надпочечных желез у животных с удаленным гипофизом.

В 245 номере журнала *Natura* от 23 сентября 1973 года была опубликована статья под названием «Противовоспалительный пептид, содержащийся в пчелином яде» авторов М. Ж. Е. БИЛИНГАМ от Департамента фармакологии в Лондоне, Дж. МОРТЛИ от Института Ревматологии Кеннеди, Брайт Гарденс, Мамерсмис, Лондон, А. ХАНСОН с сотр. от Департамента химии Университетского колледжа в Лондоне. Статья содержит вопросы сепарирования методом электрофореза фракции пчелиного яда, названной ими пептид 401 ; противовоспалительное воздействие этой фракции показано тестом эдема на крысиных лапках. Авторы пришли к выводу, что пептид 401 в *100 раз активнее гидрокортизона.*

Доктор Г. ВАЙССМАН, профессор в медицинской школе Университета в Нью-Йорке обобщил воздействие пчелиного яда в случае экспериментального артрита *(Annals of the Rheumatic Diseases,* 37, (5), сентябрь 1973).

1. Только пчелиный яд может регулярно удалять экспериментальный артрит.

2. Все фракции пчелиного яда, главным образом, апамин, могут задержать появление первоначальных поражений.

3. Мелиттин лишь частично удаляет симптомы экспериментального артрита.

4. Введенный подкожно или перитонеально пчелиный яд вызывает повышение процента кортикостерона в плазме.

5. Простагландин A^2 не эффективен в борьбе с экспериментальным артритом, несмотря на то, что вызывает повышение процента кортикостерона так же быстро, что и простагландин E^1. Последний однако способен удалять симптомы артрита.

В результате стереомикроскопического исследования биопсии синовиальных оболочек пациентов, больных остеоартритом или ревматоидным артритом, КУЛКА с сотр. пришли к выводу, что в данных случаях капилляры являются органами-мишенью. Они отметили следующие сосудистые изменения :

1. Расширение и выкручивание жилок и капилляров.

2. Местная экстравазация эритроцитов.

3. Уменьшение количества поверхностных капилляров и жилок, главным образом в дистальной конечности ворсин.

4. Образование клубочков телеангиэктазии.

5. Поражения ревматоидного артрита отличаются от поражений остеоартрита, главным образом более интенсивным беспорядком кровяной микроциркуляции: расширение капилляров, местные кровотечения, венозные «озера», тромбоз капилляров и жилок и сосудистая облитерация, часто сопровождаемая фибриноидным некрозом.

6. Результаты авторов касательно остеоартрита и ревматоидного артрита совпадают с результатами экспериментальных наблюдений, согласно которым деградация воспаленных тканей вызвана постепенным застоем циркуляции в сплетениях капилляров и жилок, параллельно с временным останавливанием кровеносного прилива в определенных артериоло-венозных каналах. Видимо, подобное прогрессивное замедление микроциркуляции вызывает, как правило, поражение в результате диспропорционального расширения стенок кровеносной венозной системы, сопровождаемого уменьшением скорости кровотечения. Вязкость крови повышается в результате выделения плазмы на уровне расширенных сосудов. Это ведет к гемоконцентрации и этим самым к замедлению кровотечения. Влияние диспротеинемии и скопления эритроцитов на вязкость крови зависит от интенсивности этих процессов, которые, в случае ревматоидного артрита и других подобных болезней, являются патологическими, но в то же время неспецифичными.

В последнее столетие во Франции, Австрии, Чехословакии, Советском Союзе и других европейских странах, некоторые врачи использовали живых пчел в лечении артрита и других болезней.

В период с 1929 по 1950 гг. применение живых пчел было заменено применением препаратов на основе пчелиного яда. К сожалению ни один из этих продуктов не содержит цельного пчелиного яда. Для предупреждения ряда побочных эффектов, объясняемых наличием протеинов в пчелином яде, некоторые апитерапевты попытались удалить протеиновые фракции путем нагревания, фильтрирования, осаждения и т.п. Ныне нам известно, что данными методами удалены или даже уничтожены самые ценные фракции пчелиного яда. Таким образом полученные терапевтические результаты уступали результатам, полученным при применении живых пчел.

Примерно в 1941 г. в США группа медиков несмело попробовала препарат на основе пчелиного яда, содержащий лишь несколько фракций цельного пчелиного яда. Полученные результаты были неудовлетворительными. Между прочим, авторы препарата не имели никакого опыта в области апитерапии. Начиная с того времени, в США пчелиный яд считают неэффективным в лечении артрита.

К счастью, в последние 20 лет, благодаря ряду электрических методов, стало возможным получить цельный кристаллизованный пчелиный яд, который был применен и в США. Ныне мы располагаем

очень сильным стимулятором гипофизарно-надпочечной системы. Осталось только определить его биологические свойства и наиболее эффективные методы применения.

Апитерапия является научной дисциплиной со своими преимуществами и недостатками, эффективна в спределенных пределах. Но во всяком случае *апитерапия не универсальный панацей.*

В своих работах специалисты по апитерапии показали, что наилучшие результаты получаются при введении яда в парапозвоночную область, но не объяснили почему. Вот почему я из любопытства попытался выяснить этот вопрос.

В первую очередь мною отмечено, что при инъицировании яда в шейной, дорзальной, пояснично-крестцовой части позвоночника, результаты превосходят эффект его введения внутримышечно. Во вторую очередь нами отмечено наличие целого ряда болезненных пунктов вокруг позвонков и суставов рук и ног. Вот вкратце характеристики этих болезненных пунктов:

1. Они появляются первоначально в парапозвоночной части и затем вокруг суставов ног и рук.

2. Вообще пациенты не чувствуют этих болезненных пунктов, что затрудняет работу врача.

3. Во время лечения сначала исчезают болезненные пункты вокруг суставов, а затем, расположенные в парапозвоночной части. Можно сказать, что сама природа указывает места инъицирования.

4. Для локализации болезненных пунктов врач использует средний палец или перкуторный молоточек.

Сила боли, вызванной средним пальцем или молоточком прямо пропорциональна с интенсивностью болезни или гипернервозностью больного. Это указывает на то, что нервная напряженность или стресс является одним из наиважнейших факторов появления артрита.

6. Болезненные пункты появляются по очереди. При обнаружении нескольких пунктов в конечной шейной части позвоночника, болезнь находится в начальной фазе. И наоборот, если болезненные пункты появились с двух сторон во всех конечных частях позвоночника, можно ожидать поражение всех суставов рук и ног, и генерализованный артрит.

7. Нет синхронизма в появлении сверхчувствительных пунктов ни в различных секциях позвоночника, ни в правой или левой стороне одной и той же секции. То же самое можно сказать и в случае суставов рук и ног. Однако, существует определенное предпочтение места появления сверхчувствительного пункта. Почти устойчивое предпочтение проявляется в появлении болезненных пуктов в правой или левой стороне суставов, во внутренней или внешней их части.

8. В момент двустороннего поражения всех секций позвоночника и суставов артрит генерализован. Речь идет в общем о ревматоидном артрите с его характерными деформациями, а также о сверхосаждении и сверхпозитивности на тестах Латекс, РА и Руматон.

9. Появление и исчезновение сверхчувствительных пунктов указывают на начало или конец артритического кризиса. Можно сказать, что природа предоставила нам надежный метод установления диагноза и симптомов артритических болезней.

В 1954 г. НОЙМАННУ, НОЙМАННУ и ГАБЕРМАННУ из ФРГ удалось фракционировать общий пчелиный яд методом электрофореза и хроматографии на бумаге.

В период 1967—1969 гг. В. Г. ШИПМАН и Л. Д. КОЛ, Сан-Франсиско, Калифорния получили восемь фракции пчелиного яда. Среди них только 5 характеризуются интересными биологическими свойствами: мелиттин, гиалуронидаза, кардиопеп, фосфолипаза и апамин. Мелиттин и апамин являются сильными стимуляторами гипофизарно-надпочечной оси. Остальные фракции пчелиного яда не вызывают достоверного повышения уровня кортизола в плазме. Кроме того, мелиттин причиняет контракцию гладких мышц, а также изолированной сердечной мышцы. И наконец, благодаря расширению капилляров он вызывает понижение артериального давления. Но самое важное свойство состоит в его способности блокировать передачу нервных импульсов от одной клетки к другой в ганглиях вегетативной нервной системы. Здесь речь идет о ганглиолитическом действии. Таким образом пчелиный яд можно применять в лечении повышенного артериального давления, трофических язв, эдема, мигрени, облитерирующего эндартерита конечностей и др.

Гиалуронидазы представляют собой группу энзимов, деполимеризирующих гиалуроновую кислоту. Эта кислота — комплексный полисахарид, входящий в состав существенного вещества соединительной ткани, занимающей межклеточные промежутки. Благодаря гиалуронидазам пчелиный яд растворяет существенное вещество соединительной ткани, которая становится более жидкой и подвижной; таким образом пчелиный яд легко проникает в инъицированную ткань. По этой причине яд следует инъицировать не только вокруг позвоночника, но и в больное место и главным образом вокруг суставов конечностей. Кроме того, гиалуронидазы позволяют распространение в организм активных фракций пчелиного яда.

Фосфолипазы предупреждают действие тромбокиназы, замедляя этим самым коагулирование крови как *in vivo*, так и *in vitro*. Фосфолипазы и гиалуронидазы ингибируют дегидрогеназы в организме.

Но самое неприятное свойство фосфолипаз состоит в их способности препятствовать функционированию дыхательного центра. При

удалении фосфолипаз из пчелиного яда, апитерапия будет лишена ряда неприятностей.

В 1973 г. ВИК, ШИПМАН и БРУКС выделили другую фракцию пчелиного яда, которую назвали кардиопеп. Эта фракция характеризуется антиаритмическим и β-адренергическим свойством: при перфузии в венечное кровообращение сердца собаки или обезьяны данная фракция вызывает повышение сердечной частоты на 50% и силы контракции на 150% без никакого сопротивления со стороны венечных сосудов. Видимо, кардиопеп является сильным нетоксичным стимулятором с антиаритмическими и β-адренергическими свойствами.

Какова причина артрита? Чтобы ответить на этот вопрос мы сформулируем следующую гипотезу:

1. 40 лет назад ПЕМБЕРТОН утверждал, что: «Вообще, больной артритом представляет в конечном поле меньше крови, закупорку или сужение ряда капилляров, замедление кровотока и различие между объемом крови в венах и в артериальной конечности капилляра. Температура конечностей больного артритом ниже, чем у здорового человека. В условиях неустойчивой температуры конечная поверхностная температура больного артритом колеолется медленнее, что объясняется слабой способностью приспособления стен капилляров к колебаниям температуры. Это сопровождается, конечно, и другим функциональным нарушением физиологической природы, которое частично объясняет обострение боли у больных артритом при изменении атмосферных условий:

2. КУЛКА с сотр. пришли к выводу, что капилляры являются органом-мишенью в ревматических и артритических болезнях. Их вывод основывается на стереомикроскопическом изучении биопсий синовиальных оболочек больных остеоартритом или ревматоидным артритом.

3. КУЛКА с сотр., а также и другие исследователи изучили изменения кровообращения больных артритом.

Примерно 40 лет назад РУАНТРИ и АДСОН в клинике Майо произвели 16 ганглиэктомий и рамикотомий симпатической нервной системы у ряда пациентов, страдающих деформирующим полиартритом. Они получили неожиданные результаты.

5. Холод и симпатикотония могут вызывать изменения кровообращения в результате сужения сосудов. Эти изменения впервые были описаны ПЕМБЕРТОНОМ и утверждены через 40 лет КУЛКОЙ и другими исследователями.

6. Бессоница, беспокойство, боязливость, чрезмерное употребление чая, кофе, сигарет могут вызывать подобное сужение сосудов и этим самым артрит.

7. Не являются ли болезненные пункты, описанные нами выше, результатом стресса или гиперсимпатикотонии?

8. Гемоглиаз гипер A^2 из-за диспротеинемии и повышенной вязкости крови может привести к агглютинации эритроцитов, тромбо-

зам капилляров и жилок, расширению сосудов, после чего следует кровоизлияние, сопровожденное образованием очагов фибриноидных некрозов; иными словами те же самые нарушения кровообращения отмеченные в случае остеоартрита или ревматоидного артрита.

Но каковы самые важные факторы гемоглиаза гипер A^2?

а. перекармливание,

б. слабое занятие спортом,

в. белая мука: многочисленные клинические наблюдения, осуществленные во Франции группой биологов показали, что белая мука является очень важным фактором гемоглиаза, вызывая нарушения кровообращения в мозге, сердце и суставах.

Следует отметить, что в настоящий доклад не включены ревматические и артритические заболевания с известной этиологией, в том числе острый суставный ревматизм, артриты инфекциозного происхождения, посттравматический артроз, подагра и др.

А теперь вкратце займемся сравнением действия пчелиного яда с действием кортикоидных препаратов.

1. Применение пчелиного яда стимулирует гипофиз и надпочечные железы, производя эндогенный «кортизолизм», который не атрофирует надпочечные железы и не ингибирует их функционирование.

2. Применение кортикоидных препаратов вызывает эксогенный «кортизолизм», который атрофирует надпочечные железы или хотя бы ингибирует их функционирование.

3. Пчелиный яд не вызывает желудочно-кишечных, дерматологических, нейрологических, метаболических, офтальмических и электролитических нарушений, вызванных кортикоидными препаратами. Вот почему в сложных случаях пчелиный яд можно применять в течение недель, месяцев или даже нескольких лет.

4. У некоторых пациентов проявляется явление аллергии к пчелиному яду. Этим пациентам пчелиный яд дают методом ионизации; я лично применяю этот метод для лечения артрита у детей.

5. Зарегистрированы и некоторые случаи анафилаксии: за 16 лет практики по апитерапии я встретил 4 случая среди тысяч моих пациентов. Учитывая это, сначала пациенты должны быть подвергнуты тесту для установления их чувствительности к этому продукту пчеловодства.

6. Основной недостаток пчелиного яда состоит в его способности понижать артериальное давление. Поэтому перед тем как инъицировать пациенту пчелиный яд необходимо инъицировать ему витамин С или кафеин. Таким образом почти полностью предупреждается возможность проявления гипотонии. *Запрещено* применение пчелиного яда в случае пациентов с высокой температурой, эмоциональным стрессом, астенией от бессоницы, сердечно-почечной недостаточностью. Однако, если выделить фосфолипазы из пчелиного яда, токсичность и недостатки последнего почти полностью удалены. Профессору И. Ф. КОНОНЕНКО от Харьковского медицинского института, СССР, удалось осуществить это очищение в 1956—1958 гг.

7. Если бы мне пришлось выбирать между апитерапией и кортикотерапией я без всякого сомнения высказывался бы за первую. Несмотря на это, ассоциация двух терапий, вероятно, дала бы хорошие результаты при условии, чтобы кортикоидные препараты применялись лишь несколько дней в определенном количестве.

Помимо апитерапии и кортикотерапии, мы советуем пациентам заниматься спортом, вести спокойный образ жизни, применять диэту, отказаться от сигарет, чая, кофе и белой муки.

Как мы уже говорили, основная причина артрита состоит в сверхчувствительности нервной системы, выраженная в появлении описанных нами болезненных пунктов, вызывающих сужение капилляров и кровоизлияние, некроз, эдемы и деформацию суставов. Короче говоря, нервная сверхчувствительность и нарушения кровообращения должны быть объектом нашей терапии.

На эти явления благоприятно влияют короткие волны, инфракрасные, ультрафиолетовые лучи, ультразвуки, ионизация и энцефаломедуллярный диэлектролиз. При ассоциации этих невредных факторов с апитерапией и кортикотерапией, можно получить удивительные результаты. Но прежде всего мы должны добиться доверия и сотрудничества больных.

Тысячи больных артритом отказываются от любого курса лечения, так как им часто говорят, что нет никаких шансов вылечиться. Другие не доверяют аспиринотерапии. В индустриализированных странах, многочисленные деформации суставов от артрита, в случае которых применяются кортикоидные препараты, фенилбутазон, соли золота или же все эти методы вместе, не указывают ли на их недостаточность и неэффективность?

В заключении, следует отметить, что мы можем не только предупредить появление артрита, но располагаем богатым арсеналом терапевтических факторов для его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

VICK, MEHLMAN, BROOKS, PHILLIPS, SHIPMAN (1972) — Effect of Bee Venom and Melittin on Plasma Cortisol in the Unanesthetized Monkey. *Toxicon*, 10 : 581—586.

ARTEMOV, N. M. (1964) — *Les bases biologiques de l'usage thérapeutique du venin d'abeille*. Ministère de l'Agriculture, U.R.S.S.

KULKA, HOLDSWORTH, POTTER (1962) — Boston, Mass., American Rheumatism Association.

SAINE, J. (1965) — Le venin d'abeilles est-il une panacée dans el traitement de l'arthrite ? XXe Congrès international d'APIMONDIA, Bucarest.

HABERRMANN, E., K. G. REIZ, (1965) — *Z. Biochem*, p. 341—451—466.

HABERMAN, E. (1956) — *Nature*, 178 : 1349.

NEUMAN, W., E. HABERMAN (1954) — *Arch. exp. path. pharmak*, Université de Würzburg, p. 222—367—387.

NEUMAN, W., E. HABERMAN (1956) — *Venom*. Burkley-Porges, AAS Publication.

VICK, SHIPMAN, BROOKS Jr. (1973) — Beta-Adrenergic and Anti-Arrhythmic Effects of *American Bee Journal*.

VICK, SHIPMAN, BROOKS Jr. (1973) — Beta-Adrenergic and Anti-Arrhythmic Effects of Cardiopep, a Newly Isolated Substance from Whole Bee Venom. *Toxicon*, 11.

BODOG, F., BECK (1935) — *Bee Venom Therapy*. D. Appleton-Century Company, N. Y., London.

De LAREBEYRETTE, J. (1957) — *Hémogliase, Hyper-Alpha-2*. Les Editions de Médecine pratique.