

**Журнал «Эфферентная терапия»
рекомендована ВАК Министерства образования РФ
для публикаций результатов диссертаций
на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

Решение Высшей Аттестационной Комиссии
Министерства образования РФ
от 17.10.2001 г.

Эфферентная Терапия

ТОМ 12
2006 **3**

*Международная ассоциация специалистов
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга*

Главный редактор
Н.А.Беляков
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора
К.Я.Гуревич *В.А.Михайлович*
(Санкт-Петербург) (Санкт-Петербург)

Почетный президент журнала
Ю.М.Лопухин
(Москва)

Редколлегия журнала

<i>В.В.Банин</i> (Москва)	<i>Е.А.Лужников</i> (Москва)
<i>А.Н.Бельских</i> (Санкт-Петербург)	<i>А.Г.Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
<i>Ю.А.Владимиров</i> (Москва)	<i>С.В.Михаловский</i> (Киев, Брайтон)
<i>В.А.Воинов</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.Г.Николаев</i> (Киев)
<i>В.И.Горбачёв</i> (Иркутск)	<i>В.А.Остапенко</i> (Минск)
<i>А.Ю.Дубикайтис</i> (Санкт-Петербург)	<i>Э.А.Петросян</i> (Краснодар)
<i>А.М.Есаян</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.И.Сергиенко</i> (Москва)
<i>Н.Т.Картель</i> (Киев)	<i>В.В.Стрелко</i> (Киев)
<i>Г.Ю.Левин</i> (Н. Новгород)	<i>Л.С.Файнблат</i> (Киев)
<i>А.П.Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

Ответственный секретарь
И.Н.Журавлева

Директор журнала
А.К.Гуревич

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ <i>О.В.Захарова, А.П.Зильбер, К.Я.Гуревич</i>	3	MECHANISMS OF RESPIRATORY FAILURE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS <i>O.V.Zacharova, A.P.Zylber, K.Ja.Gurevich</i>
ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ЛИГНОСОРБ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ <i>В.П.Леванова, С.В.Королькова, И.С.Артемыева, Л.В.Исаева, А.К.Мартынов</i>	12	USE OF LIGNOSORB ENTEROSORBENT IN COMPLEX TREATMENT OF VARIOUS DISEASES <i>V.P.Levanova, S.V.Korolkova, I.S.Artemyeva, L.V.Isaeva, A.K.Martynov</i>
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ <i>В.И.Мазуров, В.А.Якушева</i>	19	ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN METABOLIC SYNDROME <i>V.I.Mazurov, V.A.Yakusheva</i>
ОЦЕНКА ОБЪЕМА УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРГИДРАТАЦИЕЙ <i>А.В.Дац, В.И.Горбачев</i>	26	THE EVALUATION OF ULTRAFILTRATION VOLUME IN RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH HYPERHYDRATATION <i>A.V.Duts, V.I.Gorbachev</i>
ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ В НЕОНАТОЛОГИИ, НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ <i>Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов</i>	30	INFLUENCE OF THE ANTIBIOTICS MOST FREQUENTLY USED IN NEONATOLOGY, ON PROCESSES OF FREE-RADICAL OXIDATION IN THE MODEL SYSTEMS <i>L.D.Panova, R.R.Farhutdinov</i>
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО УГЛЕРОДНОГО ГЕМОСОРБЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ <i>Т.И.Долгих, В.Ф.Сурувикин, Л.Г.Пьянова, П.Г.Пилипенко, В.Т.Долгих, С.И.Филиппов, Б.А.Рейс, Т.В.Притыкина, Л.С.Лузянина, К.А.Низовой, А.В.Глущенко</i>	36	THE INVESTIGATION OF NEW CARBONIC HEMOSORBENT USE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PERITONITIS <i>T.I.Dolgikh, V.F.Surovikin, L.G.Pianova, P.G.Pilipenko, V.T.Dolgikh, S.I.Filippov, B.A.Reis, T.V.Pritikina, L.S.Lusanina, K.A.Nisovoi, A.V.Glushenko</i>
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ <i>А.Л.Ершов, И.А.Карпушина</i>	39	CLINICAL EXPERIENCE OF DIRECTED ANTIBIOTIC TRANSPORT IN SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA <i>A.L.Ershov, I.A.Karpushina</i>
ЭНТЕРОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ <i>В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, А.К.Мартынов</i>	45	ENTEROSORPTION IN COMPLEX TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS <i>V.D.Kosachev, N.M.Zhulev, A.K.Martynov</i>
ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА <i>Ю.С.Сидоренко, Л.А.Орловская, Е.М.Франциянц, Н.В.Солдаткина, Л.Э.Емельянова</i>	49	CHEMOTHERAPY MEDICATIONS DISTRIBUTION IN ORGANS AND TISSUES IN EXPERIMENTS ON AUTO-MEDIA <i>Yu.S.Sidorenko, L.A.Orlovskaya, E.M.Frantziants, N.V.Soldatkina, L.E.Emelyanova</i>
ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ФАЗУ ФЕРМЕНТНОЙ ТОКСЕМИИ <i>Г.И.Сторожаков, М.В.Шапошников, Ю.И.Усков, В.А.Кисляков, Е.С.Хамитова</i>	54	ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ФАЗУ ФЕРМЕНТНОЙ ТОКСЕМИИ <i>Г.И.Сторожаков, М.В.Шапошников, Ю.И.Усков, В.А.Кисляков, Е.С.Хамитова</i>
ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ТЯЖЕСТЬ ЭНДОТОКСЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ <i>А.Б.Толкач, В.В.Мороз, В.Т.Долгих</i>	57	THE INFLUENCE OF REAMBERIN ON ENDOTOXEMIA INTENSITY IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS <i>A.B.Tolkach, V.V.Moroz, V.T.Dolgih</i>
ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОГЕМОТЕРАПИИ И ГИДРОКОЛОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА <i>Т.Г.Дронова, Л.Ю.Колесникова, О.Е.Дронов</i>	64	PHOTONEMOTHERAPY AND HYDROCOLONOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ALCOHOL ABSTINENCE SYNDROME <i>T.G.Dronova, L.Yu.Kolesnikova, O.E.Dronov</i>
ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПНЕВМОНИЯМИ И РАКОМ ЛЕГКОГО <i>Е.А.Торкатюк, М.Е.Дьякова, Г.С.Баласанянц, О.Т.Титаренко, Д.С.Судомоин, Е.М.Селизарова, И.А.Табанакова</i>	68	ADENOSINEDESAMINASE AND ISO-ENZYMES LEVELS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS, PNEUMONIA, AND LUNG CANCER <i>E.A.Torkatuk, M.E.Diakova, G.S.Balasanyants, O.T.Titarenko, D.S.Sudomoin, E.M.Selizarova, I.A.Tabanakova</i>
СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА <i>А.К.Есетов, Е.В.Маренко, О.Н.Макоев, К.Н.Газизов, А.С.Хряков, В.Т.Долгих</i>	73	THE CASE OF HIGH-VOLUME HEMOFILTRATION SUCCESSFUL APPLICATION IN SEPTIC SHOCK TREATMENT <i>A.K.Esetov, Ye.V.Marenko, O.V.Makoveev, K.H.Gazizov, A.S.Khryakov, V.T.Dolgikh</i>
ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОТАЮЩИХ <i>А.В.Мельцер</i>	75	PRACTICAL APPROACH TO EVALUATE THE RISK OF NOISE ON WORKERS' HEALTH <i>A.V.Meltzer</i>

Адрес редакции: 191015, Санкт-Петербург,
Кирочная ул., д. 41

Тел.: (812) 445-01-61, факс: (812) 273-00-39

Подписной индекс: 18030 (по каталогу «Роспечать»), старый 78582 (по каталогу «Пресс-Информ»).

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-008.4:616.61

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

О.В.Захарова, А.П.Зильбер, К.Я.Гуревич

Отделение гемодиализа Республиканской больницы МЗ РК, г. Петрозаводск;
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

MECHANISMS OF RESPIRATORY FAILURE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

O.V.Zacharova, A.P.Zylber, K.Ja.Gurevich

Department of renal dialysis of Republican hospital, Petrozavodsk, Karelia; St.Petersburg Medical
Academy for Postgraduate Studies, St-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

В обзоре представлены данные литературы о механизмах повреждения внешнего дыхания у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение хроническим гемодиализом. При рассмотрении патогенеза респираторных нарушений у диализных пациентов использована трехкомпонентная модель развития дыхательной недостаточности, основанная на одномоментном неинвазивном изучении механики дыхания, работы дыхательных мышц и центральной нейрореспираторной регуляции дыхания.

The review covers literature data on mechanisms of respiratory failure in end stage renal disease patients treated by hemodialysis. Three-component model of respiratory failure development is discussed. Simultaneous noninvasive evaluation of respiration, workload of respiratory muscles, and central neural regulation of respiration are covered.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) воздействует на все системы организма, включая легкие. Патологические изменения легких при уремии впервые были описаны W. Lange в 1901 г (цитировано по E.C.Rackow) [1]. С внедрением в клиническую практику заместительных методов лечения уремии, наиболее распространенным из которых является гемодиализ (ГД), появились ранее не встречающиеся органые поражения. D.J.Prezant [2] выделил 2 основных типа поражения легких при ХПН:

1. Поражение легких, связанное собственно с уремией. В эту группу патологических изменений были отнесены: отек легких, специфические поражения паренхимы (уремический пневмонит, метастатическая легочная кальцификация).

2. Органые поражения, вызванные применяемыми методами заместительной терапии. Например, кислотно-основной и электролитный дисбаланс, применение бионесовместимых мем-

бран во время ГД, которые активизируют каскад комплемента, приводя к лейкостазу и значительной легочной гипертензии [3–18].

В клинической практике столь четких границ в определении этиологического фактора, повлекшего поражение легких у пациента с уремией, выявить трудно. У больных с терминальной ХПН, получающих заместительное лечение ГД, на функцию легких всегда воздействует комплекс факторов. Это перегрузка жидкостью, анемия, иммунологические нарушения, метастатическая кальцификация, электролитный и кислотно-основной дисбаланс, а также особенности технического обеспечения процедуры и прочее [1, 19–22]. В то время как степень выраженности ХПН, длительность лечения ГД и биохимические показатели не влияют на механику дыхания и диффузионную способность легких (ДСЛ) [23–25].

Клинические проявления поражения аппарата дыхания при уремии скудные, исключение со-

ставляет лишь нефрогенный отек легких [1, 26, 27]. Длительное время в описаниях клинической картины уремии сведения о состоянии легких ограничивались указанием на изменение частоты, глубины и ритма дыхания [23]. Вместе с тем, использование в клинической практике рентгенологических, функциональных и морфологических исследований позволило выявить значительные анатомические и функциональные нарушения аппарата дыхания при ХПН.

Несмотря на успехи последних лет в лечении терминальной ХПН, хронический ГД не предупреждает развитие и не ликвидирует полностью расстройства системы вентиляции, что может привести к развитию дыхательной недостаточности (ДН) [2–5, 11, 22–26, 28–31].

А.П.Зильбер [32, 33] еще в 80-е годы XX века указывал, что вне зависимости от этиологии, в развитии дыхательной недостаточности всегда участвуют три взаимосвязанных механизма:

- нарушение механики дыхания;
- дискоординация работы дыхательных мышц как вдоха, так и выдоха;
- нарушение центральной нейрореспираторной регуляции.

В повседневной практике, когда нужно оценить, главным образом, степень ДН, бывает достаточно исследования газового состава крови (PaO_2 , SaO_2 , PaCO_2) [33]. Однако, постановка клинко-физиологического диагноза патологии, уточнение которого необходимо для выбора оптимальных методов лечения и режимов реабилитации, возможна лишь при объективной оценке степени заинтересованности каждого из этих трех механизмов формирования ДН [32, 33].

1. Механика дыхания у пациентов на гемодиализе

При исследовании механики дыхания у больных с ХПН на додиализном этапе обнаруживаются как рестриктивные, так и обструктивные нарушения, причем наиболее часто выявляется обструкция крупных и средних бронхов [23, 24, 31, 34, 35], а также снижение эластических свойств легких.

В.В.Ставская [24, 31] объясняла снижение легочных объемов развитием уремического пневмонита, проявляющегося ригидностью и сниженной эластичностью легочной ткани.

По данным А.Зидулка [35] остаточный объем легких (ООЛ) на додиализном этапе лечения ХПН повышался, что трактовалось им как наиболее ранний признак скапливания отечной жидкости в тканях вокруг экстраальвеолярных сосудов и воздухоносных путей еще до того, как появятся другие значительные нарушения альвеолярной стенки.

Н.У.Лее [34] вообще не обнаруживал изменений ООЛ и обструктивных нарушений.

ГД, благодаря уменьшению отека легочной ткани и изменению кислотно-основного состояния (КОС), воздействует на характер вентиляции и газовый состав крови. При регулярном удалении жидкости уменьшается обструкция, чаще в крупных и средних бронхах, частично регрессируют вызванные отеком легочной ткани рестриктивные нарушения [22, 24, 35]. Вместе с тем, с увеличением диализного стажа тенденция к уменьшению легочных объемов и нарушению проходимости крупных и средних бронхов не исключает прогрессирования уремического пневмонита [24].

2. Поражение дыхательных мышц при ХПН

Дисфункция скелетных и дыхательных мышц развивается у пациентов с ХПН как вследствие уремической нейропатии, приводящей к дегенерации аксонов с их демиелинизацией, так и (или) уремической миопатии из-за аномальной структуры и функции миофибрилл [2, 12, 22, 36–41]. R.E.Ahonen (1980) [42], A.J.Shah (1983) [43], G.Strein (1986) [44], W.Diesel (1993) [45]. утверждали, что чистая миопатия встречается лишь в 11% случаев. У $1/3$ пациентов имеется смешанное миопатическое и нейропатическое повреждение и еще в $1/3$ случаев — чисто нейропатическое повреждение [42–46].

В качестве маркера мышечной атрофии у диализных больных может выступать площадь фибрилл I и II типа, определяемая при морфометрическом анализе [42]. У диализных пациентов подвержены изменениям не только миофибриллы, но и капилляры, энзимы, контрактильные белки [43, 47, 48].

D.Adey [47] высказал гипотезу, что снижение синтеза мышечных сокращающих и митохондриальных белков, а также нарушения митохондриального ферментативного окисления вследствие снижения активности мышечной цитохром С-оксидазы и синтеза цитрата, вероятно, приводит к атрофии и развитию слабости мышц при ХПН.

Среди причин, способствующих возникновению мышечной дисфункции при уремии, можно выделить такие, как анемия, кардиоваскулярная дисфункция, гиперкалиемия, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, дефицит витамина D и карнитина, метаболический ацидоз, хроническая гипоксемия, белково-энергетическая недостаточность [12, 37, 39–41, 49–56].

Клинические симптомы мышечной дисфункции при эффективном ГД встречаются редко, но субклинические проявления могут обнаруживаться более чем у половины диализных пациентов [40, 41]. С другой стороны, сама процедура ГД отдельно или в комплексе с другими факто-

рами может приводить к развитию мышечной дисфункции [12, 40].

Лишь с 90-х годов XX века стали активно изучаться не только скелетные, но и дыхательные мышцы, слабость которых имеет серьезные последствия и является предиктором плохой выживаемости у пациентов, получающих заместительную терапию по поводу ХПН [12, 41, 55, 57, 58].

M.Wanic-Kossowska [55, 57, 58], используя метод L.F.Black и R.E.Hyatt [59], установила, что у «уремиков», наряду с изменениями других скелетных мышц, развивается мышечная слабость дыхательных мышц как вдоха ($P_{\text{max In}}$), так и выдоха ($P_{\text{max Ex}}$). Данные о влиянии процедуры ГД на силу и выносливость $P_{\text{max In}}$ противоречивы. По данным немногочисленных исследований, сила и выносливость $P_{\text{max In}}$ повышается у большинства, но не у всех пациентов [60, 61], в то время как O.Karacan (2004) [22] установил, что после ГД сила мышц вдоха значительно снижается.

3. Центральная регуляция дыхания при уремии

Отклонения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при уремии возникают рано и прогрессируют параллельно другим клиническим проявлениям [36, 37, 62, 63]. Неврологические проблемы у диализных пациентов могут быть следствием осложнения проводимого заместительного лечения, нарушения гомеостаза и метаболических отклонений, сосудистых расстройств, связанных с артериальной гипертензией и изменениями самих сосудистых стенок [23, 36, 37].

А.П.Зильбер (1989) [32] утверждал, что всестороннее изучение патогенеза ДН невозможно без оценки степени нарушения центральной нейрореспираторной регуляции, т. е. искажения стимула из ЦНС к рабочим органам системы дыхания — гладким мышцам дыхательных путей, к поперечно-полосатым мышцам неба, глотки и языка, к диафрагме и мышцам шеи, грудной и брюшной стенки. ЦНС «управляет» рабочими органами дыхания по принципу «обратной связи», т. е. быстро реагирует на изменения в их состоянии и способна оценить эффективность подаваемых ею импульсов. Этот принцип работы ЦНС позволяет, поддерживая газообмен, наиболее функционально и экономически выгодно.

На кафедре анестезиологии-реаниматологии Петрозаводского госуниверситета под руководством профессора А.П.Зильбера была разработана система неинвазивного определения центральной регуляции дыхания (индекса P_{100}), основанная на измерении так называемого окклюзионного давления. Привлекательность метода состоит в том, что даже самая тяжелая мышечная слабость не отражается на импульсе, идущем из ЦНС к дыхательным мышцам [32].

D.E.Shearer (1984) [63] и P.Gambaro (1987) [64] установили, что даже при отсутствии клинических проявлений уремической энцефалопатии центральная регуляция дыхания у пациентов с ХПН на ГД нарушена.

C.C.Huang (1997) [65] попытался сгруппировать причины, которые могут привести к снижению P_{100} . По его мнению, существует 3 группы причин, которые приводят к нарушению центральной регуляции дыхания:

- 1) нарушение хеморецепторного проведения;
- 2) угнетение дыхательного центра при быстрым ощелачивании крови во время бикарбонатного ГД;
- 3) снижение P_{100} в ответ на улучшение механических свойств легких.

Доказательством нарушения хеморецепторного проведения как причины снижения P_{100} служат работы А.Ф.Долгодворова [37], объяснявшего снижение возбудимости мембраны нервных клеток развитием относительного алкалоза ликвора из-за того, что pH спинномозговой жидкости ниже, чем сыворотки крови. Наряду с этим предположением, G.Vita (1996) [54] выдвинул гипотезу, что вагусная нейропатия у диализных больных, главным образом за счет эфферентного повреждения в сочетании с симпатической дисфункцией приводят к нарушению нервной проводимости и снижению респираторного ответа. Этому способствует хроническая гипоксемия и снижение кровотока из-за развития микроангиопатии в периферических нервах [54, 56]. Этой концепции не противоречат данные, полученные M.Auinger (1995) [38], обнаружившего, что респираторный ответ на повышение в крови PaCO_2 во время ГД у больных, имеющих автономную нейропатию, ниже.

Вторая группа причин, которые приводят к нарушению центральной регуляции дыхания — модель гемодиализа. Общеизвестно, что ацетатный ГД приводит к снижению респираторного ответа [6, 7, 35, 54, 56, 65–67].

Существует 2 основных механизма угнетения дыхательного центра при использовании ацетатного буфера для проведения ГД:

- 1) ацетат метаболизируется в организме при участии цикла Кребса с повышенным потреблением O_2 , что приводит к снижению напряжения альвеолярного и артериального O_2 ;
- 2) при использовании ацетата происходит потеря значительного количества CO_2 и бикарбоната в диализат.

Следствием этих изменений является угнетение дыхательного центра и гиповентиляция [6, 35, 54, 56]. Проведение бикарбонатного ГД, в отличие от ацетатного, позволяет достигнуть наибольшей гемодинамической стабильности, избежать потерь CO_2 в диализат и предотвратить снижение минутной вентиляции вследствие ре-

акции респираторного центра на снижение PaCO_2 и, тем самым, способствует регрессу гипоксемии [54]. Некорректное дозирование бикарбоната во время ГД может привести к алкализации крови после сеанса и сопровождаться компенсаторной гиповентиляцией [65, 68].

С.С.Huang [65] исследовал влияние быстрого ощелачивания крови во время ГД на P100 , ожидая обнаружить гиповентиляцию и диализ-индуцированную гипоксию, но во время ГД PaO_2 и PaCO_2 значительно не изменялись. Им был сделан вывод, что изменение P100 было обусловлено не столько повышением рН крови, как улучшением механических свойств легких. Влияние механических свойств легких на центральную регуляцию дыхания по принципу «обратной связи» наиболее физиологически объяснимо [24, 35, 65, 69, 70].

4. Диффузионная способность легких у пациентов, получающих гемодиализ

Исследуя диффузионную способность легких (ДСЛ), а также газовый состав крови, насыщение крови кислородом (SaO_2), параметры КОС, можно оценить способность легких поддерживать нормальный газообмен [34, 71–74].

Существуют несколько методик исследования ДСЛ, однако лишь измерение ДСЛ методом одиночного вдоха окиси углерода признано золотым стандартом исследования легочного интерстиция и предпочтительно использовать у больных с ХПН [11, 34, 75, 76]. Вне зависимости от этиологических факторов в развитии нарушений ДСЛ всегда заинтересованы 2 основных компонента: альвеоло-капиллярная мембрана и легочный капиллярный кровоток. Иногда отмечаются преобладание одного из этих компонентов и даже разнонаправленные сдвиги [75, 77–79].

Анализ работ, посвященных исследованию ДСЛ у «уремиков» сложен по ряду причин. Во-первых, отсутствовали стандартизованные методики исследования ДСЛ при ХПН: применялся и метод стабильного состояния, и метод одиночного вдоха. Во-вторых, не во всех работах при описании исследованных групп пациентов с ХПН в анамнестических данных указывалось на курение, не корректно исключалась предсуществующая сердечная недостаточность [34].

А.Zidulka (1973) [35] установил, что после ГД улучшение механических свойств легких не приводило к улучшению ДСЛ. На основании полученных им данных, было сделано заключение, что снижение ДСЛ не зависит от наличия отека легких, но возможно является следствием неоднократных эпизодов отека легких и (или) развития интерстициального фиброза.

Н.Y.Lee (1975) [34] предположил, что снижение ДСЛ, как и появление рестриктивных нарушений обусловлено отложением фибрина внут-

ри альвеол. По его гипотезе, отечная жидкость содержит много протеина, включая фибриноген. В комплексе со сниженной фибринолитической активностью это приводит к аномальной «протечке» протеина и нарушению ДСЛ за счет ухудшения свойств альвеоло-капиллярной мембраны, прогрессированию рестриктивных нарушений [34]. А.Bush и соавт. (1991) [25] объединили гипотезы А.Zidulka и Н.Y.Lee, высказав предположение, что ДСЛ нарушается вследствие отека легочной ткани из-за комбинации перегрузки жидкостью и аномальной проницаемости легочных капилляров.

Другой гипотезой, пытающейся объяснить нарушение ДСЛ, является представление об особом поражении легочной ткани, так называемом «уремическом пневмоните» [13, 23, 26, 35, 80].

Процесс диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану зависит от многих факторов, в том числе и от уровня гемоглобина [67, 75, 81]. Отмечено, что при снижении уровня гемоглобина до 10 г/л ДСЛ снижается на 7–9,1% [77, 79, 81]. Применяя формулу Cotes, учитывающую уровень гемоглобина, можно корректно оценивать ДСЛ у диализных пациентов [79, 81].

Данные о влиянии ГД на ДСЛ немногочисленны и противоречивы [13, 22, 26]. В.В.Ставская [65] утверждала, что ДСЛ уменьшалась во время эпизодов нефрогенного отека легких и полностью или частично восстанавливалась при исчезновении отека. J.T.Morrison [13], исследовав ДСЛ методом одиночного вдоха, установил, что после ГД ДСЛ снижается за счет снижения легочного капиллярного кровотока.

5. Легочный газообмен

Газообмен через альвеоло-капиллярную мембрану, т.е. поглощение кислорода (O_2) и выделение двуокиси углерода (CO_2), является решающим процессом для обеспечения тканевого метаболизма [75]. Большое влияние на характер дыхания, гемодинамику больных, получающих заместительное лечение ХПН, оказывает кислотно-основное состояние и газовый состав крови [6, 7, 67, 82]. Гипоксемия встречается почти у всех больных ХПН, получающих ГД [7, 54, 83]. При отсутствии предсуществующего легочного заболевания изменения PaO_2 , клинически малозначимо [67, 82].

Не смотря на множество причин, развитие гипоксемии не возможно без участия 3 основных факторов: диффузионного повреждения, снижения вентиляции, вентиляционно-перфузионных нарушений, причем очень важную роль играет согласованность вентиляции с кровотоком [7, 77, 84].

Исследование газового и кислотно-основного состава крови совместно с основными показателями функции внешнего дыхания может слу-

жить ориентирами в объективизации тяжести ДН. J.M.Hughes [85] предложил выделять несколько типов ДН с акцентом на определение PaO_2 и PaCO_2 :

1) тип I — ДН с серьезной гипоксемией без гиперкапнии или тип II — ДН с серьезной гипоксемией и гиперкапнией;

2) ДН с серьезной гиперкапнией и мягкой гипоксемией.

В клинической практике, по-прежнему, главным симптомом и клиническим критерием ДН остается одышка — ощущение субъективное и требующее от больного аналитического отношения к своему состоянию. Исследование газового и кислотно-основного состава крови позволяет объективизировать жалобы. Например, при центральном нарушении дыхания с угнетением дыхательного центра больные на одышку не жалуются, и, наоборот, при нарастании гипоксемии и гиперкапнии может затухеваться восприятие одышки и даже создаются эйфорические состояния [84]. Снижение PaO_2 во время ГД на 5–15% и более от исходного уровня не сопровождается клиническими проявлениями у этой группы пациентов [82].

У больных с ХПН, получающих заместительное лечение ГД, гипоксемия может развиваться как в начале, так и в конце ГД и регрессировать после окончания процедуры ГД [13, 82]. У пациентов с легочными заболеваниями гипоксемия может сохраняться после ГД [83].

B.Brenner [7] выделил факторы, способствующие развитию острой интрадиализной гипоксемии:

1. Снижение уровня углекислого газа:
 - 1.1. Потери углекислого газа в диализат.
 - 1.2. Повышенное потребление углекислого газа.
2. Гиповентиляция:
 - 2.1. Ощелачивание.
 - 2.2. Усталость дыхательных мышц.
3. Увеличение потребления кислорода.
4. Снижение сердечного выброса.
5. Легочная лейкосеквестрация.

M.Munder (2000) [86] подразделял причины развития гипоксемии на внутри- и внелегочные.

Внутрилегочные причины гипоксемии при ХПН на ГД — вентиляционно-перфузионные нарушения. Вне ХПН подобные нарушения наблюдаются при острой тромбоэмболии легочной артерии. Гипоксемия в подобных состояниях компенсируется повышенной минутной вентиляцией, но в ответ на гипервентиляцию PaCO_2 может оставаться нормальным.

Внелегочная причина гипоксемии — угнетение дыхательного центра, автономная нейропатия, приводящая к нарушению проведения нер-

вных импульсов, а также миопатия с поражением диафрагмы, приводящие к альвеолярной гиповентиляции. При этом механизме всегда нарушен обмен CO_2 [85, 86].

В популяции больных без ХПН снижение PaO_2 вследствие вентиляционно-перфузионного несоответствия встречается в 90% случаев, в то время как экстрапульмональные причины гипоксемии регистрируются в 8% [85]. При ХПН соотношения могут значительно меняться.

Гипоксемия на ГД может обнаруживаться в 2 фазах: первая — 15–30 мин от начала ГД (ранняя фаза) и вторая, более кратковременная — через 30–90 мин от начала ГД [86]. В начале диализной терапии развитие гипоксемии может быть объяснено легочной микроэмболизацией [3, 4, 7], а в последующем, секвестрацией нейтрофилов в легочных капиллярах в первые 2–15 минут ГД при контакте крови с диализной мембраной (особо при использовании купрофановых мембран) [3, 4, 6, 67, 82].

Несмотря на попытки объяснения факторов, ответственных за ГД-индуцированную гранулоцитопению, принципиальные механизмы ее раскрыты не полностью. Первоначально пытались объяснить развитие лейкопении на ацетатном ГД (уменьшением их количества в крови до 18–20% исходного уровня) частичным разрушением лейкоцитов из-за активации комплемента целлофановой пленкой, применяемой ранее в диализаторах [3, 4]. Скопление нейтрофилов и моноцитов в легочных капиллярах приводило к нарушению микроциркуляции, развитию интерстициального отека [24, 31, 35, 67].

E.Marco van Teijlingen (2003) [87] выдвинул гипотезу, что секвестрация гранулоцитов в пределах легочных капилляров во время ГД с применением купрофановых диализных мембран является в большей степени органоспецифичной и развивается не только из-за того, что легочные капилляры являются первым встречающимся сосудистым ложем, куда попадает кровь после диализатора.

J.A.Herrero [11] объяснял специфическую природу легочной гранулоцитарной секвестрации при применении бионесовместимых мембран во время ГД не только активацией системы комплемента, но и повышенной экспрессией молекул, способствующих адгезии, таких как Mac-1(CD11b-CD18, CD13,CD45).

Современная диализная аппаратура, синтетические биосовместимые мембраны исключают эффект активации комплемента, но феномен лейкопении на старте ГД по-прежнему сохраняется. P.Leitienne [88] установил, что данный эффект обусловлен использованием гепарина во время процедуры ГД. Применение низкомолекулярного гепарина в значительной мере ослабляет

выраженность лейкопении в первые 10 минут ГД, уменьшает степень риска развития микроэмболизации легких.

Дж.А.Шейман [65], М.И.Неймарк [4, 5] исследовали систему гемостаза у больных с ХПН на ГД и указали, что уже на 5 сеансе ГД развивается хронический ДВС-синдром, который постепенно прогрессирует, способствуя микроэмболизации малого круга кровообращения. Этому синдрому предшествуют и, вероятно, играют существенную роль в реализации микроэмболии как повышение спонтанной агрегации и адгезивности тромбоцитов, так и ослабление ХПа-калликреинзависимого фибринолиза, способствующие общей гипокоагуляции, маскирующей развитие ДВС-синдрома [4, 5, 88–90].

Выраженность гипоксемии зависит от модели ГД: используемого буфера и диализной мембраны [7, 8, 35, 69, 86, 91, 92]. Большинство исследований показывали, что купрофановые мембраны ассоциируются с более выраженной гипоксемией, чем синтетические [8, 35, 86, 91, 92], хотя А.Ваш и соавт. (1991) [25], не обнаружили зависимости легочной функции от диализных мембран.

Ацетат-индуцированный кардиоваскулярный эффект хорошо известен около полувека [7, 35, 69, 86]. При использовании ацетатного диализирующего раствора гипоксемия более выражена, чем при применении бикарбоната, так как:

1) при использовании ацетата происходит потеря значительного количества CO_2 и бикарбоната в диализат [6, 7, 35, 54, 65, 67, 86, 89];

2) в связи с тем, что метаболизм ацетат происходит с повышенным потреблением O_2 , М.Мунгер (2000) [86], показал, что бикарбонат, по сравнению с ацетатом, снижает общее количество эпизодов десатурации на 70%. Бикарбонат более физиологичен, но и бикарбонатный ГД так же может сопровождаться гипоксемией. Одной из причин этого может быть чрезмерное ощелачивание крови в ходе процедуры ГД, приводящее к супрессии дыхания [6, 7, 65, 75, 82]. При некорректном дозировании бикарбоната во время ГД возможно развитие алкалемии, дыхательная компенсация которой достигается при помощи альвеолярной гиповентиляции, ведущей к гиперкапнии. Надо отметить, что объем дыхательной компенсации метаболического алкалоза ограничен. В клинической практике не редки смешанные кислотно-основные нарушения.

Таким образом, гипоксемия встречается почти у всех больных с ХПН, получающих ГД. Интердиализное снижение PaO_2 на 5–15% от базового уровня не сопровождается клиническими проявлениями. При вентиляционно-перфузионных нарушениях гипоксемия на ГД компенсируется повышенной минутной вентиляцией. PaO_2 в таких случаях всегда снижается, а PaCO_2 остается в нормальном или даже снижается. Выраженность гипоксемии зависит от модели ГД: используемого буфера и диализной мембраны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уремия воздействует на все системы организма, включая легкие. Легочная дисфункция развивается рано, а с началом заместительной терапии ХПН может усугубляться. Корректная оценка внешнего дыхания по принципу 3-компонентной модели вентиляции позволяет выявить нарушения механики дыхания, дисфункцию дыхательных мышц, снижение нейрореспираторной регуляции дыхания, а также нарушение ДСЛ у пациентов, получающих заместительную терапию ГД.

При исследовании механики дыхания у диализных больных обнаруживаются как рестриктивные, так и обструктивные нарушения, что обусловлено как гипергидратацией в междиализный период, так и возможным прогрессированием уремического пневмонита. Причины развития дисфункции дыхательных мышц и изменений P100 у уремиков многофакторные. Повреждение дыхательных мышц происходит вследствие развития уремической нейропатии и (или) уремической миопатии.

Изменения центральной регуляции дыхания могут быть следствием:

- 1) нарушения хеморецепторного проведения;
- 2) угнетения дыхательного центра при быстрым ощелачивании крови во время бикарбонатного ГД;
- 3) снижения P100 в ответ на улучшение механических свойств легких.

Нарушения системы вентиляции почти у всех больных с ХПН, получающих ГД, приводят к развитию гипоксемии. Выраженность ее зависит от модели ГД: используемого буфера и диализной мембраны. Для диагностики ДН необходимо определение PaO_2 , PaCO_2 и кислотно-основного состава крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rackow C. Uremic pulmanory edema // Amer. J. med.— 1978.— Vol. 64.— P. 1084–1088.
2. Prezant D.J. Effect of uremia and its treatment on pulmonary function // Lung.— 1990.— Vol. 168.— P. 1–14.
3. Неймарк М.И. Изменения кислородтранспортной функции крови у больных с хронической почечной недостаточностью в процессе лечения гемодиализом // Анест. и реаниматол.— 1989.— № 1.— С. 14–17.

4. *Неймарк М.И.* Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза у больных хронической почечной недостаточностью в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. арх.— 1984.— № 7.— С. 48–53.
5. *Неймарк М.И.* Роль системы комплемента в генезе дыхательной недостаточности у больных, леченных гемодиализом // Клин. мед.— 1991.— № 11.— С. 79–81.
6. *Blanchet F.* Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis // Kidney Int.— 1984.— Vol. 26.— P. 430–435.
7. *Brenner and Rector's. The kidney* / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector.— Philadelphia: W.B.Saunders, 2000.— P. 202–203.
8. *Fawcett S.* Haemodialysis-induced respiratory changes // Nephrol. Dial. Transplant.— 1987.— Vol. 2.— P. 161–168.
9. *Ferrer A.* Bronchial reactivity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis // Europ. Respir. J.— 1990.— Vol. 3.— P. 387–390.
10. *Fourtounas A.B.* Relationship between interdialytic weight gain and acid-base status in hemodialysis by bicarbonate // Artif. organs.— 2002.— Vol. 26.— P. 385–387.
11. *Herrero J.A.* Pulmonary diffusion capacity in chronic dialysis patients // Resp. Med.— 2002.— Vol. 96.— P. 487–492.
12. *Marmanillo C.G.* Reciprocal influences between ambulatorial peritoneal dialysis and pulmonary function // Artif. organs. 2001.— Vol. 25.— P. 876–881.
13. *Morrison J.T.* Determination of pulmonary tissue volume, pulmonary capillary blood flow and diffusing capacity of the lung before and after hemodialysis // Int. J. Artif. organs.— 1980.— Vol. 3.— P. 259–262.
14. *Movilli E.* Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patients: a prospective study // Nephrol. Dial. Transpl.— 1998.— Vol. 13.— P. 1719–1722.
15. *Movilli E.* Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study // Nephron.— 2001.— Vol. 87.— P. 257–262.
16. *Nakhoul F., Yigla M.* The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access // Nephrol. Dial. Transpl.— 2005.— Vol. 20.— P. 1686–1692.
17. *Pozzoni P., Vecchio L.D.* Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality // J. Nephrol.— 2004.— Vol. 17.— P. 87–95.
18. *Woffindin C., Hoenich N.A.* Blood-membrane interactions during haemodialysis with cellulose and synthetic membranes // Biomaterials.— 1988.— Vol. 9.— P. 53–57.
19. *Кулаков Г.П., Третьяков А.Е., Тимохов В.С., Жданов А.С.* Диффузная метастатическая кальцификация легких при терминальной почечной недостаточности // Тер. арх.— 1980.— №4.— С. 125–128.
20. *Розенталь Р.Я., Ильинский И.М.* Органная патология при лечении программным гемодиализом.— Рига: Знание, 1981.— 160 с.
21. *Розенталь Р.Я., Черновский Х.К., Будакова Э.Л., Валтерс И.А.* Основные аспекты хронического гемодиализа у амбулаторных больных // Тер. арх.— 1979.— № 6.— С. 53–55.
22. *Karacan O.* Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis // Ren. Failure.— 2004.— Vol. 26.— P. 273–278.
23. *Ставская В.В.* Нарушения аппарата дыхания при почечной недостаточности / Под ред. С.И.Рябова Хроническая почечная недостаточность.— Л.: Медицина, 1976.— С. 148–184.
24. *Ставская В.В.* Функция внешнего дыхания у больных хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Тер. арх.— 1984.— № 7.— С. 74–77.
25. *Bush A., Gabriel R.* Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation // Thorax.— 1991.— Vol. 46.— P. 424–427.
26. *Ставская В.В.* Внешнее дыхание при хронической почечной недостаточности // Клин. мед.— 1984.— № 4.— С. 71–75.
27. *Gavelli G.* Thoracic complication in uremic patients and in patients undergoing dialytic treatment: state of the art // Europ. Radiol.— 1997.— Vol. 7.— P. 708–717.
28. *Ильин А.П.* Актуальные синдромы, отягощающие течение хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом: диагностика, лечение, профилактика, прогноз / Под ред. В.Ф.Богоявленского Особенности заболеваний органов дыхания.— Ульяновск: Корпорация технологий продвижения, 2002.— С. 112–114.
29. *Неймарк М.И., Воронков С.Ф.* Морфологические изменения легких под влиянием гемодиализа // Анест. и реаниматол.— 1987.— № 2.— С. 50–53.
30. *Неймарк М.И.* Лечение и профилактика дыхательной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом // Клин. мед.— 1984.— № 6.— С. 66–71.
31. *Ставская В.В.* Состояние аппарата дыхания / Под ред. С.И.Рябова Лечение хронической почечной недостаточности.— СПб.: Фолиант, 1997.— С. 175–195.
32. *Зильбер А.П.* Дыхательная недостаточность.— М.: Медицина, 1989.— 512 с.
33. *Зильбер А.П.* Респираторная медицина.— Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета, 1996.— 488 с.
34. *Lee H.Y.* The lung in renal failure // Thorax.— 1975.— Vol. 30.— P. 46–53.

35. *Zidulka A.* Pulmonary function with acute loss of excess lung water by hemodialysis in patients with chronic uremia // *Amer. J. med.*— 1973.— Vol. 55.— P. 134–141.
36. *Дайурдас Дж. Т., Блейк П. Дж., Тодд С.* Руководство по диализу: 3 изд.: пер. с англ. / Под ред. А.Ю.Денисова, В.Ю.Шило Нервная система.— М.; Тверь: Триада, 2003.— С. 717–723.
37. *Долгодворов А.Ф.* Неврологические осложнения хронической почечной недостаточности. В кн.: Хроническая почечная недостаточность / Под ред. С.И.Рябова.— Л.: Медицина, 1976.— С. 377–401.
38. *Auinger M.* Effect of autonomic neuropathy on ventilatory response to progressive hypercapnia in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1995.— Vol. 10.— P. 825–830.
39. *Devenport A.* The effect of treatment with recombinant human erythropoietin on the histological appearance and glycogen content of skeletal muscle in patients with chronic renal failure treated with regular hospital hemodialysis // *Nephron.*— 1993.— Vol. 64.— P. 89–94.
40. *Kouidi E.* The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1998.— Vol. 13.— P. 685–699.
41. *Zifko U.* Phrenic neuropathy in chronic renal failyre // *Thorax.*— 1995.— Vol. 50.— P. 793–794.
42. *Ahonen R.E.* Light microscopic study of striated muscle in uremia // *Astra Neuropathol. (Berl).*— 1980.— Vol. 49.— P. 51–55.
43. *Diesel W.* Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1993.— Vol. 22.— P. 677–684.
44. *do Prado L.B.* Histochemical study of the skeletal muscle in children with chonic renal failure in dialysis treatment // *Arq. Neuropsiquiatr.*— 1998.— Vol. 56.— P. 381–387.
45. *Shah A.J.* Muscle in chronic uremia — a histochemical and morphometric study of human quadriceps muscle biopsies // *Clin. Neuropathol.*— 1983.— Vol. 2.— P. 83–89.
46. *Stein G.* Mophometric and histochemical studies of the skeletal muscles of patients with chronic renal failure and dialysis patients // *J. Urol. Nephrol.*— 1986.— Vol. 79.— P. 559–567.
47. *Adey D.* Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2000.— Vol. 278.— P. E219–E225.
48. *Diesel W.* Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1990.— Vol. 16.— P. 109–114.
49. *Николаев А.Ю., Милованов Ю.С.* Лечение почечной недостаточности.— М.: Медицинское информационное агентство, 1999.— 363 с.
50. *Шило В.Ю.* Кальциноз сердца и сосудов у больных на программном гемодиализе: распространенность, механизмы кальцификации, связь с факторами риска, лечение и профилактика // *Мат. 6-й Российско-французской школы-семинара: Передовые рубежи нефрологии.*— Липки, 2003.— С. 113–128.
51. *Devenport A.* The effect of treatment with recombinant human erythropoietin on skeletal muscle function in patients with end-stage renal failure treated with regular hospital hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1993.— Vol. 22.— P. 685–690.
52. *Gomez-Fernandez P.* Effect of parathyroidectomy on respiratory muscle strength in uremic myopathy // *Amer. J. Nephrol.*— 1987.— Vol. 7.— P. 466–469.
53. *Lindsay D.C.* Histoloogical abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure // *Europ. Heart J.*— 1996.— Vol. 17.— P. 1239–1250.
54. *Vita G.* Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis // *Clin. Nephrology.*— 1996.— Vol. 45.— P. 56–60.
55. *Wanic-Kossowska M.* Respiratory muscle hypotonia as one of the causes of hypoventilation and hypoxemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis // *Arch. Med. Wewn.*— 1991.— Vol. 86.— P. 26–30.
56. *Zoccali C.* Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodeling in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2001.— Vol. 16.— P. 70–77.
57. *Wanic-Kossowska M.* Analysis of the causes of respiratory muscle hypotonia in patients with chronic renal failure treated by peritoneal dialysis and hemodialysis // *Arch. Med. Wewn.*— 1991.— Vol. 86.— P. 18–26.
58. *Wanic-Kossowska M.* Myoneuropathy in patients with chronic renal failyre treated with hemodialysis (HD) and intermittent peritoneal dialysius (IPD) // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 1996.— Vol. 95.— P. 229–236.
59. *Black L.F., Hyatt R.E.* Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex // *Amer. Rev. Respir. Dis.*— 1969.— Vol. 99.— P. 696–702.
60. *Weiner P.* Hemodialysis treatment may improve inspiratory muscle strength and endurance // *Isr. J. Med. Sci.*— 1997.— Vol. 33.— P. 134–138.
61. *Weiner P.* Specific inspiratory muscle training in chronic hemodialysis // *Harefuah.*— 1996.— Vol. 130.— P. 73–76
62. *Шейман Дж.А.* Патофизиология почки.— М.; СПб.: БИНОМ — Невский диалект, 2002.— 206 с.
63. *Gambaro P.* Central and peripheral involvement in hemodialysis subjects: neurophysiological and nephrological relationships // *Ital. J. Neorol. Sci.*— 1987.— Vol. 8.— P. 31–34.
64. *Shearer D.E.* The effects of renal hemodialysis on pattern reversal evoked potentials // *Clin. Electroencephalogr.*— 1984.— Vol. 15.— P. 97–101.
65. *Huang C.* Respiratory drive and pulmonary mechanics during haemodialysis with ultrafiltration in ventilated patients // *Anaesth. Int. Care.*— 1997.— Vol. 25.— P. 464–470.

66. *Cardoso M.* Hypoxemia during hemodialysis: a critical review of the facts // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1988.— Vol. 11.— P. 281–297.
67. *Graf H.* Pathophysiology of dialysis related hypoxaemia // *Proc. EDTA.*— 1980.— Vol. 17.— P. 155–161.
68. *Williams A.J.* High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: effect on acidosis and nutritional status // *Nephrol. Dial. Transp.*— 1997.— Vol. 12.— P. 2633–2637.
69. *Wanic-Kossowska M.* Behavior of ventilation parameters, gas exchange and blood gases during hemodialysis (HD), in a traction during which the bicarbonate concentration dialysis fluid is raised to a level of 60 mEq/l // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 1997.— Vol. 97.— P. 541–551.
70. *Derici U.* Effect of haemodialysis on visual-evoked potential parameters // *Nephrol.*— 2003.— Vol. 8.— P. 1–15.
71. *Богоявленский В.Ф., Ганеев Т.С.* Особенности микроциркуляции и проницаемости капилляров при гемодиализе у больных с почечной недостаточностью // *Сов. мед.*— 1991.— № 15.— С. 32–35.
72. *Ливанов Г.А., Лодягин А.Н.* Сурфактантная система при заболевании легких у взрослых // *Анест. и реаниматол.*— 2004.— № 6.— С. 58–63.
73. *Beto J.A.* Variation in blood sample collection for determination of hemodialysis adequacy // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1998.— Vol. 31.— P. 135–141.
74. *Crosbie W.A.* Changes in lung capillary permeability in renal failure // *Brit. Med. J.*— 1972.— Vol. 4.— P. 388–390.
75. *Грунну М.А.* Патология легких.— М.; СПб: БИНОМ — Невский диалект, 2001.— 318 с.
76. *Horstman M.* Transfer factor for carbon monoxide // *H.Stam, R.Gosselink Europ. Respir. Monograph. Pulmonary re-function testing.*— 2005.— Vol. 31.— P. 127–145.
77. *Dujic Z.* Effect of hemodialysis and anemia on pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and capillary blood volume in uremic patients // *Respiration.*— 1991.— Vol. 58.— P. 277–281.
78. *Guazzi M.* Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role // *Chest.*— 2003.— Vol. 124.— P. 1090–1102.
79. *Uqok K.* The effects of rHuEPO administration on pulmonary functions in haemodialysis patients // *Art. Kidney and dialysis.*— 1996.— Vol. 19.— P. 336–338.
80. *Amin M.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure // *Chest.*— 2003.— Vol. 124.— P. 2093–2097.
81. *Marrades R.M.* Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1997.— Vol. 155.— P. 236–241.
82. *Huang C.C.* Oxygen, arterial blood gases and ventilation are unchanged during dialysis in patients receiving pressure support ventilation // *Resp. Med.*— 1998.— Vol. 92.— P. 534–540.
83. *Kao M.T.* Evaluating the changes in alveolar permeability and lung ventilation in patients with chronic renal failure after haemodialysis using ^{99m}Tc-DTPA radioaerosol inhalation lung scan // *Nucl. Med. Commun.*— 2003.— Vol. 24.— P. 825–828.
84. *Александров О.В., Воробьева З.В.* Хроническая легочная недостаточность // *Российский медицинский журнал.*— 1996.— № 3.— С. 5–11.
85. *Hughes J.M.* Pulmonary gas exchange // *H.Stam, R.Gosselink Europ. Respir. Monograph. Pulmonary re-function testing.*— 2005.— Vol. 31.— P. 106–126.
86. *Munger M.A.* Cardiopulmonary events during hemodialysis: effect of dialysis membranes and dialysate buffers // *Amer. J. of Kidney Dis.*— 2000.— Vol. 36.— P. 130–139.
87. *Marco E. van Teijlingen.* Haemodialysis-induced pulmonary granulocyte sequestration in rabbits is organ specific // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2003.— Vol. 18.— P. 2589–2595.
88. *Leitienne P.* Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2000.— Vol. 15.— P. 1631–1637.
89. *Camici M.* Coagulation activation in extracorporeal hemodialysis // *Artif. Kidney and Dialysis.*— 1997.— Vol. 20.— P. 163–165.
90. *V.Van Wyk* The effect of r-hirudin vs. heparin on blood-membrane interactions during hemodialysis // *Clin. Nephrol.*— 1997.— Vol. 48.— P. 381–387.
91. *Igarashi H.* Physiologic approach to dialysis-induced hypoxemia. Effects of dialyzer material and dialysate composition // *Nephron.*— 1985.— Vol. 41.— P. 62–69.
92. *Vanholder R.C.* Cuprophane reuse and intradialytic changes of lung diffusion capacity and blood gases // *Kidney Int.*— 1987.— Vol. 32.— P. 117–122.

Поступила в редакцию 29.06.2006 г.
Рецензент А.К.Гуревич.

УДК 615.2:615.8

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ЛИГНОСОРБ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Обзор по публикациям в журнале «Эфферентная терапия» за 1995–2005 гг.

В.П.Леванова, С.В.Королькова, И.С.Артемьева, Л.В.Исаева, А.К.Мартынов
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

USE OF LIGNOSORB ENTEROSORBENT IN COMPLEX TREATMENT OF VARIOUS DISEASES

Review of «Efferent Therapy» publications in 1995–2005

V.P.Levanova, S.V.Korolkova, I.S.Artemyeva, L.V.Isaeva, A.K.Martynov
St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Данная публикация подготовлена в связи с 10-летием журнала «Эфферентная терапия». В ней представлен, в основном, обзор статей, посвященных теме применения энтеросорбента Лигносорб (полифепан), которые были напечатаны в журнале «Эфферентная терапия» с момента его выхода в свет.

The publication is dedicated to the 10th Anniversary of the «Efferent Therapy» and summarizes the experience of Lignosorb (Polyphedanum) enterosorbent since the first publications.

Данная публикация подготовлена в связи с 10-летием журнала «Эфферентная терапия». В ней представлен, в основном, обзор статей, посвященных теме применения энтеросорбента Лигносорб (полифепан), которые были напечатаны в журнале «Эфферентная терапия» с момента его выхода в свет. При этом авторы отмечают, что те известные монографии и сборники статей, опубликованные до 1995 г., в которых обсуждение вопросов применения Лигносорба занимают значительное место [Энтеросорбция / под ред. Н.А.Белякова, Лечебный лигнин В.П.Левановой, Эндогенные интоксикации / под ред. Н.А.Белякова] актуальны и в настоящее время и постоянно цитируются в работах, посвященных энтеросорбентам [1–3].

Повсеместное внедрение метода энтеросорбции в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся интоксикацией организма, стало возможным в последние десятилетия благодаря наличию на отечественном рынке фармакопродукции разнообразных по химическому составу и свойствам энтеросорбентов, эффективность которых была многократно подтверждена в клинических испытаниях, проведенных в научных центрах России, Белоруссии, Украины [4–6].

Судя по рекордному числу публикаций в журнале «Эфферентная терапия» за 10 лет, посвященных одному препарату, наибольший интерес для ученых и практиков представляет энтеросорбент, получаемый из природного растительного сырья,

характеризуемый по составу и происхождению как медицинский или лечебный лигнин [2, 7], что является его ИНН (Международным непатентованным названием). Разными организациями этот препарат был зарегистрирован под различными торговыми названиями: лигносорб, полифепан, полифен, полифан, ингафепан и т.д. Исторически сложилось так, что наиболее известны две торговые марки — лигносорб и полифепан.

Основной вклад в научную и технологическую разработку препарата внес коллектив научных сотрудников СПбМАПО под руководством заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Н.А.Белякова и д-ра техн. наук. В.П.Левановой. Ранее препарат применялся под названием полифепан, а затем он был защищен товарным знаком «Лигносорб®», принадлежащим СПбМАПО; в последнем случае наиболее четко отражено его происхождение и назначение. СПбМАПО является также держателем трех патентов Российской Федерации на способы получения лекарственных форм лигносорба [8, 9].

Напомним кратко основные свойства лигносорба. Поскольку сырьем для получения энтеросорбента служит гидролизный лигнин, то препарат унаследовал его основные физико-химические свойства. По химическому составу препарат является неоднородным природным полимером, состоящим, в основном, из собственно лигнина (более 80%) и целлюлозы (остальное). Лигнин — сложное органическое соединение, полимер нерегулярного

разветвленного строения, основными структурными единицами которого являются производные фенилпропана. Входящая в состав целлюлоза находится в препарате в микрокристаллической форме со степенью полимеризации 150–300. Целлюлоза — стереорегулярный полимер, состоящий из остатков β -D-глюко-пираноз, связанных между собой 1–4- β -гликозидной связью.

В результате технологической обработки природного лигнинового сырья удалось значительно улучшить свойства готового продукта, в частности, адсорбционные. Улучшение адсорбционных свойств препарата подтверждается при рассмотрении его дифференциальной порогаммы, на которой отмечено появление двух новых максимумов в области сорбционных мезопор и макропор, отсутствующих в исходном материале, что существенно повышает его диффузионно-кинетические характеристики [10].

Улучшен химический состав лигнина за счет увеличения содержания функциональных групп — метоксильных, карбоксильных и др., а также уменьшения содержания в нем примесных веществ.

Исследования препарата проводились и в настоящее время продолжают по трем направлениям: технологическому (создание трех эффективных лекарственных форм, а именно порошка, пасты и гранул), физико-химическому (исследование сорбционных свойств *in vitro*) и фармакологическому (определение показаний к применению, расчет эффективных доз и т.д.).

За годы изучения препарата была осуществлена широкая программа исследования его *in vitro*, поскольку препарат при его выраженной гидрофобности, определяемой строением углеводородного скелета его макромолекулы, способен также проявлять гидрофильные свойства за счет наличия в его структуре кислородсодержащих функциональных групп. Эти уникальные гидрофильно-гидрофобные свойства предопределили его адсорбционную активность в отношении как желчных кислот, холестерина и липопротеидов, так и мочевины, гидрофильных белков и пептидов, радионуклидов, ионов металлов и некоторых других веществ, что подтверждено испытаниями. Особый интерес представляют исследования по адсорбции лигносорбом микроорганизмов и их токсинов, показавшие его высокую эффективность по их связыванию, что было в дальнейшем подтверждено опытами *in vivo*. Последнее обстоятельство позволило широко применять лигносорб при лечении инфекционных заболеваний.

Программа исследования *in vivo* была еще более развернутая. В этой работе были задействованы ведущие медицинские организации РФ, а ее результаты позволили к середине 90-х годов, выделить основные группы механизмов лечеб-

ного действия энтеросорбентов вообще и лигносорба в частности [11, 12], а также сформировать инструкцию по медицинскому применению по различным показаниям.

В соответствии с инструкцией по применению лигносорба, утвержденной Минздравом РФ, фармакологические свойства препарата определяются следующим образом:

«...Препарат обладает высокой сорбционной активностью и неспецифическим детоксикационным действием. В просвете желудочно-кишечного тракта Лигносорб связывает и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены. Препарат сорбирует также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в том числе билирубина, холестерина, мочевины, метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза. Лигносорб нетоксичен, не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 часов».

Показаниями к применению согласно инструкции являются следующие:

«Лигносорб применяют в качестве детоксицирующего средства при экзогенных и эндогенных токсикозах различного происхождения, для оказания первой помощи при острых отравлениях лекарственными препаратами, алкалоидами, солями тяжелых металлов, алкоголем и другими ядами; при комплексном лечении пищевых токсикоинфекций, сальмонеллеза, дизентерии, дисбактериоза, диспепсии, а также гнойно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся интоксикацией; при печеночной и почечной недостаточности; при нарушениях липидного обмена (атеросклероз, ожирение).

Препарат может использоваться для лечения пищевой и лекарственной аллергии. Применяется для выведения из организма ксенобиотиков».

Препарат практически не имеет противопоказаний, не всасывается, выводится естественным путем, не накапливается в организме. Краткие курсы — 2–3 недели — можно повторять после перерывов.

Примечательно, что в первом номере «Эфферентной терапии», в котором изложены цели и задачи издания, а также его программа на годы вперед — включена статья авторов о полифепане (лигносорбе), обобщающая прошлый опыт его изучения и применения и указывающая направления его исследования [10]. В первом номере ЭТ также изложена методика определения индекса токсичности [13], позволившая оценить свойства лигносорба по детоксикации организма.

За 10 лет в журнале «Эфферентная терапия» напечатано 23 статьи, посвященных лигносорбу (полифепану), и несколько еще готовится к публикации.

Результаты исследований, приведенные в цитируемых статьях, подтверждают высокую эффективность препарата при лечении многих заболеваний, а также то, что, учитывая его разнообразные свойства, список показаний его применения может быть расширен, и поэтому многие из публикаций о нем за последние 10 лет посвящены не только уточнению некоторых аспектов его использования, но и расширению показаний его применения для лечебных целей.

В работе А.В.Сапего и соавт. [14] представлены результаты влияния применения полифепана в дозе 0,5–1,0 г/кг массы больного в комплексной терапии на течение гастродуоденальных язв, неспецифического язвенного колита с сопутствующим кишечным дисбактериозом. Установлено, что применение энтеросорбента на фоне экспериментальной хронической язвы желудка способствует более быстрой эпителизации язвенных дефектов. Наиболее эффективным было включение энтеросорбции полифепаном при лечении неспецифического язвенного колита, синдрома раздраженной толстой кишки, хронического энтерита. Показано также положительное влияние энтеросорбции (ЭС) на состав кишечной микрофлоры, что проявлялось элиминацией *E.coli* с гемолизирующими и слабовыраженными ферментативными свойствами, устранением избытка энтерококков, а также уменьшением дефицита бифидобактерий.

В исследованиях О.В.Ремезовой и соавт [15], проведенных *in vitro*, установлено эффективное связывание натрия холата (натриевой соли желчной кислоты) неспецифическими энтеросорбентами отечественного производства, в частности, полифепаном, что подтверждает его гипополипидемическое действие, отмеченное ранее [16]. По результатам экспериментов, проведенных на самцах морских свинок и крысах, испытанные энтеросорбенты по эффективности связывания натрия холата расположились следующим образом (в скобках, % сорбции): вазозан (86,7%) > холестирамин (70%) > микроцел (40,8%) > полифепан (34,4%) > ваулен (18,1%) > АУ СКН П-2 (9,7%) и СКН П-1 (5,8%).

Механизм гипополипидемического действия энтеросорбента заключается в связывании желчных кислот в кишечнике, а ограниченное поступление их в печень приводит к увеличению их синтеза из холестерина [17]. На основании вышеизложенного авторы рекомендуют полифепан для лечения гиперлипидемии, а также для включения в диету для лиц с тенденцией к повышению содержания липидов в крови.

Этот вывод подтверждается результатами исследований по применению лигносорба (полифепана) в комплексном лечении ожирения [18–20]. Всего в лечении приняли участие 594 па-

циента, которые были разделены на три группы в зависимости от дозы (от 0,5 г/кг до 1,0 г/кг массы тела в сутки) и схемы приема полифепана. Длительность приема энтеросорбента варьировала от 3 до 18 месяцев. Анализ показателей липидного обмена у всех групп свидетельствовал о значимом снижении концентрации общего холестерина в крови, повышении содержания б-холестерина и снижении холестерина индекса атерогенности. Средняя потеря массы тела в группах составила от $10,25 \pm 6,7$ до $20,86 \pm 4,82$ кг.

Авторы сделали вывод, что включение лигносорба в комплексное лечение ожирения облегчает пациентам восприятие редуцированной диеты, уменьшает чувство голода, улучшает общее состояние.

Выше указывалось, что лигносорб может быть использован в 3 лекарственных формах: порошок, гранулы и паста. В ряде фундаментальных работ показана высокая эффективность применения мягкой формы — пасты, характеризующейся меньшими размерами частиц и большей адсорбционной емкостью, чем другие лекарственные формы, что позволяет свободно доставлять ее через различные дренажные системы, не травмируя стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти свойства пасты лигносорба были использованы при осуществлении мониторингового толстокишечного сорбционного диализа (МТСД), интраоперационного толстокишечного сорбционного диализа (ИТКСД) как методов общей детоксикации и средств борьбы с кишечной недостаточностью при различных заболеваниях [21, 22].

В работе Э.Т.Топузова и соавт. [23] представлены результаты лечения 72 больных с острой толстокишечной обтурационной непроходимостью с применением метода ИТКСД и пасты лигносорба в качестве энтеросорбента. Отмечено положительное влияние этого способа на клиническое течение заболевания, что связано, в частности, со снижением лабораторных показателей токсемии. Так, например, содержание молекул средней массы в основной группе снизилось с 0,47 усл. ед. до 0,33 усл. ед., а в контроле лишь до 0,43 усл. ед.; количество лейкоцитов уменьшилось с $17,7 \times 10^9/\text{л}$ до $9,7 \times 10^9/\text{л}$ в основной группе, в то время как в контрольной снижение было незначительным (с $16,0 \times 10^9/\text{л}$ до $14,2 \times 10^9/\text{л}$). Наряду с показателями по токсемии, установлено уменьшение послеоперационных осложнений и летальности в основной группе по сравнению с контрольной. Авторы обосновали применение ИТКСД с пастой лигносорба для лечения больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью.

В работе Е.Н.Лаптевой и соавт. [24] отмечена положительная роль лигносорба в виде пасты при применении ее на этапах комплексного лечения больных с алиментарной дистрофией,

в частности, для проведения МТСД. Установлены элиминация условно-патогенной микрофлоры и восстановление биоценоза кишечника, уменьшение интоксикации, нормализация моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

Заслуживающим внимания являются результаты исследования по применению пасты лигносорба для мониторингового толстокишечного сорбционного диализа у больных колоректальным раком в предоперационный период [25]. Диализ осуществлялся с применением аппарата АМОК-2А у 154. Данные анализов показали, что в результате проведенного лечения у больных снизился лейкоцитарный индекс интоксикации с 5,6 до 2,5 при норме 1,03 по сравнению с 5,4 до 4,8 в контрольной группе, в которой лечение осуществляли без применения МТКСД. Также снизился и индекс токсемии с 0,32 усл. ед. до 0,22 усл. ед. больных опытной группы (в 75,6% случаев), в то время как у больных контрольной группы он увеличился с 0,32 усл. ед. до 0,39 усл. ед.

Авторы делают вывод о целесообразности включения МТСД с использованием энтеросорбента лигносорба в комплексную предоперационную подготовку больных колоректальным раком, так как это позволяет в 1,5–2 раза снизить показатели эндогенной интоксикации у пациентов, улучшить их общее состояние и снизить количество послеоперационных осложнений и сроки лечения больных.

Согласно данным, приведенным в работе А.В.Соломеникова и соавт. [26], энтеросорбция лигносорбом в виде пасты дала положительные результаты при использовании ее в предоперационной подготовке (5–7 дней) и в послеоперационной терапии (7–10 дней) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы II и III стадии. Основной группе больных в количестве 81 пациента пасту давали *per os* в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела в сутки в три приема на фоне традиционной терапии. Контрольная группа, в количестве 51 пациента, получала только традиционную терапию, которая также давала положительные результаты, однако они были значительно ниже, чем в основной группе.

В обеих группах при лечении изменялся уровень содержания мочевины в сыворотке крови и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) плазмы крови, эритроцитов и мочи. Так, содержание мочевины у больных, получавших энтеросорбент, к моменту операции снижалось на 19%, ВНиСММ плазмы крови — на 19%, эритроцитов — на 6%, мочи — на 46 %, в то время как у больных контрольной группы эти показатели снижались соответственно в среднем на 13%, 14%, 5% и 11% от исходного значения. Однако в основной группе также отмечалось сниже-

ние СОЭ, увеличение содержания гемоглобина, снижение количества лейкоцитов в крови.

Аналогичное положительное влияние пасты лигносорба установлено и при анализе соответствующих показателей у больных в послеоперационном периоде. Эти данные авторы связывают с активной элиминацией эндотоксинов из крови в сорбент, что, в свою очередь, снимает токсическое торможение функциональной активности систем организма. Следует отметить, что наиболее ярко положительный эффект энтеросорбции проявился в снижении количества послеоперационных осложнений, с 51,8% до 27,1%, и соответственно, в уменьшении средней продолжительности послеоперационного пребывания пациента в стационаре с 15,5% до 11%.

Позже выводы этой работы были подтверждены в другом исследовании, целью которого являлась также оценка влияния предоперационного использования энтеро- и колонсорбции с применением пасты лигносорба на иммунологические показатели больных раком толстой кишки в послеоперационном периоде [27]. Авторами зафиксировано положительный иммунокоррирующий эффект применения энтеросорбции в послеоперационном периоде через 14–18 дней после операции и через 16–20 дней после окончания применения энтеросорбента.

В работе А.Р.Гутниковой и соавт. [28] представлены данные сравнительного исследования по применению полифепана в виде порошка и ЭСТ-1 — аналогичного полифепану энтеросорбента растительного происхождения, полученного из торфа, — в эксперименте острого гепатита, вызванного у крыс подкожным введением токсического вещества — четыреххлористого углерода (CCl₄). Авторы установили, что оба энтеросорбента способствуют уменьшению некроза и жировой дистрофии гепатоцитов, ослабляют гиперферментацию и гипербилирубинемию, уменьшают содержание токсичных веществ в крови, таких, как аммиак, фенолы, малоновый альдегид и увеличивают содержание мочевины.

Результатом сорбционной терапии острого токсического гепатита явилось восстановление нормального гистологического строения печени, прекращение некроза и жировой дистрофии гепатоцитов, уменьшение гипопроотеинемии и гипогликемии. При этом установлено, что энтеросорбент ЭСТ-1 по эффективности не уступает полифепану.

В работе Е.Г.Дубовой и соавт. [29] был использован также аналогичный лигносорбу энтеросорбент АУ-1, полученный из лигнина после гидролиза хлопковой шелухи, для изучения эффективности энтеросорбционной и антиоксидантной терапии при экспериментальном токсическом гепатите, который моделировался путем введения тетрахлорметана. Энтеросорбент вводили в дозе 5 г/кг

массы тела животного в течение 7 дней, а антиоксидантную терапию осуществляли инъекцией витамина Е. Результаты эксперимента оценивали по интенсивности перекисного окисления липидов.

Полученные данные показали, что животные, которые прошли курс энтеросорбционной детоксикации, не нуждаются в дополнительной антиоксидантной терапии, поскольку энтеросорбент АУ-1, по-видимому, сам обладает определенными антиоксидантными свойствами, уменьшая интенсивность образования малонового альдегида в тканях без дополнительного введения антиоксидантов.

Применение полифепана в комплексной терапии гепатита детально исследовано и представлено в более ранних работах специалистов [3].

Представляют интерес также результаты исследования по применению энтеросорбции полифепаном в комплексной терапии сахарного диабета (СД) [30]. Энтеросорбцию полифепаном и другими препаратами, различными по химическому составу и структуре, осуществляли в эксперименте у крыс при СД, индуцированном внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 40 мг/кг условной массы животного.

Испытуемые энтеросорбенты (полифепан, микроцел, пектин) в дозе 1,5 г/кг массы тела использовали в качестве единственного метода терапии в течение 30 дней, начиная со 2-й недели моделирования диабета. Контрольные группы состояли у животных с нелеченным стрептозотоциновым диабетом той же продолжительности.

При сравнении влияния разных энтеросорбентов на показатели метаболизма установлено, что более эффективны адсорбенты растительного происхождения — полифепан, микрокристаллическая целлюлоза и пектин. Положительное влияние последних по сравнению с контролем заключалось в снижении содержания в крови гликозилированного гемоглобина на 15–20%, повышении уровня инсулинемии, снижении степени эндотоксикоза, уменьшении летальности животных в 2–3 раза. При клинической апробации полифепана у больных с де- и субкомпенсированным сахарным диабетом. Установлено, что применение сорбентов способствует уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с инсулинонезависимым сахарным диабетом.

Авторы на основании проведенного исследования делают заключение о том, что полифепан и другие природные препараты обладают гипогликемическим, гипокоагуляционным, детоксицирующим эффектом и могут быть рекомендованы в качестве энтеросорбентов для лечения больных СД в комплексе с обычно применяемыми сахароснижающими препаратами.

В последнее время все больший интерес проявляют специалисты по применению методов эффе-

рентной терапии (ЭТ) в акушерско-гинекологической практике, в том числе и энтеросорбции с использованием пасты лигносорба [31, 32]. В частности, в работе В.В.Ветрова [32] показано, что проведение избирательной и комплексной ЭТ беременным с гестозом положительно воздействует на организм плода, т.к. создаются условия для освобождения его от мощного токсического пресса, исходящего из организма матери, из плаценты и из собственного организма. Помимо детоксикационного действия методы ЭТ характеризуются антигипоксическим, противовоспалительным и иммунокорригирующим действием на организм плода, повышая уровень его здоровья и улучшая приспособляемость его к внеутробной жизни.

В работе О.Ф.Рослого и соавт. [33] приведены результаты исследования применения полифепана в дозе 1 г/кг массы тела при интоксикации экспериментальных животных ацетатом свинца в дозах 0,05 LD₅₀ и 0,33 LD₅₀. Показано, что действие полифепана при дозе свинца 0,05 LD₅₀ выражается в предотвращении снижения массы тела животных и снижения содержания свинца в крови на 38%. При введении ацетата свинца в дозе 0,33 LD₅₀ полифепан предотвращает развитие дистрофических явлений в печени и почках.

В работе У.Р.Фархутдинова и соавт. [34] приведены данные о влиянии энтеросорбента полифепана на клиническую картину у больных с пневмонией, получавших на фоне традиционной терапии препарат в суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 10 дней. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по содержанию веществ средней молекулярной массы (ВСММ) в сыворотке крови и в моче, а для оценки функционального состояния почек применяли метод регистрации железоиндуцированной хемолюминесценции мочи (ЖИХЛ). Установлено, что применение энтеросорбента полифепана в комплексной терапии больных с пневмонией нормализует показатели ЖИХЛ и ВСММ в исследуемых субстратах, улучшает клиническую картину заболевания.

Авторы связывают нормализацию показателя ЖИХЛ мочи у больных с пневмонией в случае применения энтеросорбента элиминацией эндотоксинов, метаболитов лекарственных препаратов и микроорганизмов из внутренних сред организма, снижением метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации.

Приведенные выше результаты испытаний энтеросорбента лигносорб не охватывают весь спектр возможных направлений его применения, хотя с каждым годом расширяются показания по его использованию [35–38].

Из приведенного обзора и другой специальной литературы следует, что энтеральная применение лигносорба позволяет снизить, а в ряде

случаев исключить интенсивность медикаментозной и десенсибилизирующей терапии. У больных, находящихся в критическом состоянии на фоне токсикозов, применение лигносорба, как и других известных эффективных адсорбентов, дает возможность усилить эффект от лечения экстракорпоральными способами, а в ряде случаев и уменьшить частоту их применения, связанного с использованием дорогостоящего медицинского оборудования, которым пока обеспечены не все лечебные учреждения [39].

Следует также отметить, что в настоящее время все большее внимание уделяется проблеме использования энтеросорбентов природного происхождения — отрубей, микроцела, хитозана, пектина и т.п. — в диетологии и диетотерапии [40–42]. Компенсируя недостаток естественных пищевых волокон в рационе современного человека, они к тому же способны связывать многие виды ксенобиотиков, адсорбировать радионуклиды и соли тяжелых металлов и т.п. Не исключено применение в этом направлении и лигносорба, который также можно отнести к одному из видов пищевых волокон [42].

По сравнению с известными и вновь создаваемыми энтеросорбентами лигносорб обладает рядом преимуществ:

во-первых, большей адсорбционной способностью по отношению к токсикантам органического и неорганического происхождения, что

обусловлено наличием в его макромолекулах значительного количества различных функциональных групп;

во-вторых, лигносорб по своему физическому состоянию является препаратом, не травмирующим слизистые оболочки ЖКТ, что дает возможность применять его длительный период времени;

в третьих, лигносорб не имеет возрастных ограничений и противопоказаний к применению, хорошо переносится при приеме, и может быть использован для лечения даже грудных детей;

в-четвертых, что также важно, для получения лигносорба в достаточных в масштабах страны количествах имеется дешевый источник сырья — гидролизный лигнин, являющийся вторичным продуктом гидролизного производства, перерабатывающего ежегодно возобновляемое растительное сырье;

в-пятых, технология получения лигносорба экономически выгодна, не требует применения дорогостоящего оборудования и больших энергозатрат.

В заключение отметим, что СПБМАПО, являясь держателем патентов [7–9] на энтеросорбент и способы его получения, предлагает научно-техническую помощь в организации производства эффективного энтеросорбента лигносорба и в проведении его испытаний по новым показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А.Белякова. — Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. — 329с.
2. *Леванова В.П.* Лечебный лигнин. — СПб., 1992. — 136 с.
3. *Эндогенные интоксикации* / Тез. междун. симпоз. / Под. ред. Н.А.Белякова. — СПб.: СПБМАПО, 1994. — 276 с.
4. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине. — М.: Медицина, 1989. — 352 с.
5. *Джиордано К.* Сорбенты и их клиническое применение. — Киев: «Выща школа», 1989. — 400 с.
6. *Беляков Н.А.* Неинвазивные сорбционные методы. Раздел в статье «Подготовка и проведение эфферентных методов лечения» // *Эфферентная терапия*. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 19–24.
7. *Леванова В.П., Артемьева И.С., Бойко Т.А., Гвоздева Э.Н.* Способ получения медицинского лигнина: Патент РФ № 919186, 1980.
8. *Леванова В.П., Беляков Н.А., Артемьева И.С., Королькова С.В.* Способ получения энтеросорбента. Патент РФ № 2116080, 1977.
9. *Леванова В.П., Беляков Н.А., Гвоздева Э.Н. и др.* Энтеросорбент и способ его получения. Патент РФ № 2026078, 1991.
10. *Леванова В.П., Исаева Л.В., Артемьева И.С. и др.* Природные лигниновые сорбенты // *Эфферентная терапия*. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 54–58.
11. *Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н. и др.* Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // *Эфферентная терапия*. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 20–26.
12. *Малахова М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // *Эфферентная терапия*. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 3–15.
13. *Малахова М.Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // *Эфферентная терапия*. — 1995. — № 1. — С. 38–41.
14. *Санего А.В., Стасов С.В., Крылов А.А. и др.* Опыт применения энтеросорбции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом кишечника // *Эфферентная терапия*. — 1996. — Т. 2, № 2. — С. 48–53.
15. *Ремезова О.В., Беляков Н.А.* Энтеросорбция при экспериментальной гиперлипидемии // *Эфферентная терапия*. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 38–41.

16. *Фролькис А.В., Абрамзон М.А., Кислова Т.И. и др.* Полифепан (лигнин) как гипохолестеринемическое средство // Клин. мед.— 1987.— Т. 65, № 7.— С. 48–52.
17. *Ремезова О.В.* Современные средства и способы профилактики лечения атеросклероза // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 1, с. 8–17.
18. *Эйдинов Я.Б., Чекуров В., Камфорина С., Эйдинов Б.* Специальные лечебные диеты.— Чикаго: Shanatana, 1996.— 100 с.
19. *Похис К.А., Беляков Н.А., Кузнецова О.Ю.* Природа и коррекция ожирения // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 5, № 1.— С. 26–33.
20. *Беляков Н.А., Похис К.А.* Энтеросорбция в лечении ожирения // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 2.— С. 45–49.
21. *Умеров А.Х., Кацадзе М.А., Мирошниченко А.Г. и др.* Клинический диализ и энтеросорбция // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 3.— С. 11–13.
22. *Беляков Н.А., Михайлович В.А., Соломенников А.В. и др.* Проницаемость кишечника на фоне энтеросорбции при перитоните // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 49–53.
23. *Топузов Э.Т., Беляков Н.А., Умеров А.Х. и др.* Интраоперационный толстокишечный сорбционный диализ при операционной толстокишечной непроходимости // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 3.— С. 44–47.
24. *Лаптева Е.Н., Мирошниченко А.Г., Изотова О.Г.* Эффективность эфферентной терапии на этапах комплексного лечения больных алиментарной дистрофией // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 3.— С. 29–33.
25. *Рухляда Н.В., Мирошниченко А.Г., Миннуллин И.П. и др.* Мониторный толстокишечный сорбционный диализ в хирургическом лечении больных колоректальным раком // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 59–62.
26. *Соломенников А.В., Панин А.Г., Топузов М.Э., Журавлева И.Н.* Энтеросорбция лигносорбом — эффективный метод профилактики и лечения послеоперационных осложнений у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы II–III стадии // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 52–55.
27. *Топузов Э.Т., Соломенников А.В., Стангий И.В. и др.* Отсроченное иммунокорректирующее действие предоперационной энтеро- и колоносорбции у больных раком толстой кишки // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 69–72.
28. *Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Чучалин В.С., Саратников А.С.* Терапевтическая активность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 1.— С. 47–50.
29. *Гутникова А.Р., Касимов А.Х., Саидханов Б.А., Абидова С.С.* Эффективность энтеросорбционной и антиоксидантной терапии при экспериментальном токсическом гепатите // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 3.— С. 61–65.
30. *Дубовая Е.Г., Беляков Н.А., Соломенников А.В. и др.* Комплексная терапия сахарного диабета // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 2.— С. 42–47.
31. *Ветров В.В.* История применения эфферентных методов и аутодонорства в акушерско-гинекологической практике Санкт-Петербурга // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 1.— С. 16–21.
32. *Ветров В.В.* Влияние проведения эфферентной терапии беременных на состояние новорожденных // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 46–51.
33. *Рослый О.Ф., Герасименко Т.И., Федорук А.А.* Оценка энтеросорбции свинца полифепаном // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 69–71.
34. *Фархутдинов У.Р., Абдрахманов Л.Ш., Фархутдинов Ш.У.* Эффективность энтеросорбции у больных с острой пневмонией // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 1.— С. 47.
35. *Рехачев В.М., Дроздова Р.К., Виноградова И.Е.* Применение лигносорба в лечении хронических верхушечных периодонтитов тестирования // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 2.— С. 64–66.
36. *Шугаев А.И., Абдулхаликов А.С., Исаметдинов А.А.* Лечение эндогенной интоксикации при остром панкреатите тестирования // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 2.— С. 5–7.
37. *Шугаев А.И., Абдулхаликов А.С.* Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 10–14.
38. *Кацадзе М.А., Мирошниченко Т.И., Изотова О.Г. и др.* Внутриполостная сорбция в лечении гнойнонекротического панкреатита // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 2.— С. 56–70.
39. *Беляков Н.А., Леванова В.П., Фролькис А.В., Соломенников А.В. и др.* Энтеросорбент лигносорб. Свойства механизмы действия, применение.— СПб.: Издательский дом СПбМАПО.— 2004.— 44 с.
40. *Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Хотимченко М.Ю.* Фармакологические свойства пектинов // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 4.— С. 22–36.
41. *Беляков Н.А., Леванова В.П., Артемьева И.С. и др.* Природный энтеросорбент микроцел. Физико-химические, фармакологические свойства и применение в медицине // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 54–58.
42. *Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф.* Новые продукты питания.— М.: МАИК «Наука», 1998.— 304 с.

Поступила в редакцию 30.06.2006 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-056.5:612.42

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.И.Мазуров, В.А.Якушева

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN METABOLIC SYNDROME

V.I.Mazurov, V.A.Yakusheva

St.Petersburg Medical Academy of Postgraduated Studies, St.Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

В статье на основании данных литературы рассматривается вопрос о нарушении эндотелия сосудов при метаболическом синдроме.

The paper describes literature data on endothelial dysfunction in metabolic syndrome.

В 1980 г. R.Furchgott и J.Zawadzki впервые показали роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса [1]. Исследователи обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных механизмов. При этом главная роль отводилась эндотелиальным клеткам, которые были названы авторами «сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь между кровью и тканями».

Дальнейшие исследования показали, что эндотелий — не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является важным звеном в цепочке патогенеза ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и т. д. [2–4].

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан с его основными функциями. Эндотелий выполняет следующие функции [5–9]:

1) получение информации — химической, механической; фиксация различных гуморальных факторов на поверхности клетки, обращенной в просвет сосуда; переработка информации для управления эффекторными слоями сосудистой стенки;

2) высвобождение вазоактивных факторов: оксида азота (NO), эндотелина, простациклина и др.;

3) контроль над адгезией и агрегацией тромбоцитов и усиление антикоагуляционных процессов:

— тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует адгезии тромбоцитов к стенке сосудов);

— образование простациклина и NO-естественных дезагрегантов;

— образование тканевого активатора плазминогена;

— экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных глюкозаминогликанов;

4) иммунные функции:

— представление антигенов иммунокомпетентным клеткам;

— секреция интерлейкина-1;

5) ферментативная активность — экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента;

6) участие в регуляции роста гладкомышечных клеток:

— секреция эндотелиального фактора роста;

— секреция гепариноподобных ингибиторов роста.

Эндотелий постоянно подвергается внутрисосудистому давлению крови. Его поверхность испытывает воздействие самого тока крови, что оказывает влияние на биофизическое состояние клеточных мембран, их проницаемость и, в конечном итоге, на процессы внутриклеточного метаболизма.

Можно выделить три основные группы стимулов, вызывающих активацию эндотелиальной клетки [10]:

1) изменение скорости кровотока;

2) тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин);

3) циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

Действие медиаторов и нейrogормонов в основном осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. Это рецепторы к ангиотензину II, гистамину, серотонину, брадикинину, аденозиндифосфату и аденозинтрифосфату; мускариновые рецепторы, чувствительные к ацетилхолину. Ряд факторов воздействует на эндотелиальную клетку, минуя рецепторы, непосредственно через клеточную мембрану. К этим факторам главным образом относятся основные физические факторы, т. е. концентрация кислорода в клетке и напряжение сдвига, смещение крови по отношению к эндотелиальному слою.

В норме в ответ на эти стимулы эндотелиоциты реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, и в первую очередь, оксида азота, а также простациклина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации (таблица) [6].

Важно отметить, что влияние оксида азота не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на ГМК сосудистой стенки [5, 6]. Кроме того, в эндотелиальные факторы релаксации дают ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), экспрессии молекул адгезии, адгезии моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда и т. д. [6, 9]. Не менее важно присутствие оксида азота в миокарде. Монооксид азота увеличивает диастолическую растяжимость левого желудочка, что наиболее важно при формировании гипертрофии сердца. Также оксид азота участвует в поддержании инотропного и хронотропного β_1 -адренергических эффектов.

Реализация эндотелийзависимого расслабления возможна только при функционально-структурной сохранности эндотелиального монослоя, а его повреждение — даже на ультраструктурном уровне, что наблюдается при транзиторных повышении артериального давления, начальных стадиях атеросклероза, заболеваниях обмена веществ, — приводит к снижению образования ок-

Таблица

Основные эндотелиальные вазоконстрикторные и вазодилатирующие факторы

Эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус		Факторы эндотелиального происхождения, потенцирующие вазоконстрикцию
вазодилатирующие	вазоконстрикторные	
Простациклин Гиперполяризующий фактор релаксации Оксид азота Эндотелиальный натрийуретический пептид	Эндотелин-1 Ангиотензин II Простагландин F _{2α} Тромбоксан A ₂ Свободные радикалы Свободные жирные кислоты	Адгезивные молекулы Сосудистый фактор проницаемости Е-селектин Р-селектин Фактор Виллебранда Тромбомодулин Цитокины

Оксид азота вырабатывается в эндотелиальных клетках в результате реакции биосинтеза из аминокислоты L-аргинина, где катализатором выступает фермент NO-синтаза. NO синтезируется тремя изоформами фермента NO-синтазы: двумя конституитивными — эндотелиальной и нейрональной и одной индуцибельной. В регуляции сердечно-сосудистой системы главную роль играет конституитивная эндотелиальная NO-синтаза [11–13].

После синтеза оксид азота выделяется из клеток эндотелия и переходит в расположенные глубже миоциты стенок сосудов; на уровне клеток гладкой мускулатуры сосудов NO активирует растворимую гуанилатциклазу, в результате чего повышается содержание 3,5-циклического гуанозинмонофосфата, снижается концентрация кальция и наступают релаксация ГМК и вазодилатация [14].

Оксид азота и усилению синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом — сверхокисленных анионов, тромбоксана A₂, эндотелина-1 и др. Тогда клетки эндотелия, наоборот, становятся «причиной» вазоконстрикции.

При длительном воздействии различных повреждающих факторов происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация.

Выделяют несколько стадий функциональной перестройки эндотелия при воздействии патологических факторов [15]:

I стадия — повышенная синтетическая активность клеток эндотелия.

II стадия — нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосу-

дов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы.

III стадия — истощение эндотелия, сопровождается гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

Учитывая, что эндотелий представляет собой конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, становится очевидной его возможная роль в генезе артериальной гипертензии (АГ).

При АГ у человека была доказана эндотелиальная дисфункция для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [16–21].

Такие же результаты были продемонстрированы в эксперименте практически на всех моделях АГ (генетические модели, SHR и Dahl крысы, в моделях с задержкой натрия хлорида и воды, повышением уровня ренина, инфузией ангиотензина II) [22–25]. Снижение ацетилхолинзависимой вазодилатации сохраняется у больных с АГ даже спустя 5 лет после начала лечения гипотензивными препаратами [26, 27], а в эксперименте инфузия ингибиторов NO вызывала значительное повышение артериального давления [19].

Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит к возникновению всех органических последствий тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [28]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию артериального давления, следовательно, его недостаток может приводить к гипертензии. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением среднего артериального давления примерно на 15–20 мм рт. ст. [29]. Доказано, что пациенты, страдающие АГ, имеют менее выраженный вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой [17]. Установлено наличие поражения эндотелийзависимой вазодилатации при эссенциальной гипертензии, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождением NO [30]. Есть данные о связи повреждений системы L-аргинин-NO с увеличением вазоконстрикторных простагландинов. Доказано, что увеличение содержания вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако еще остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение артериальной гипертензии.

Существует альтернативная точка зрения, что АГ вызывает эндотелиальную дисфункцию. В пользу этого предположения говорят следующие факты: у нормальных животных, у которых за короткий срок была сформирована модель артериальной гипертензии, наблюдается сниженная эндотелийзависимая вазодилатация. Тот факт, что лечение больных с АГ не приводит к нормализации функции эндотелия, может объясняться тем, что вызванные гипертензией изменения необратимы в хронической стадии болезни. Напротив, обратимость изменений в организме животных может быть обусловлена кратковременностью вызванной в модели гипертензии [24].

Наличие тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнения. Существует множество исследований, рассматривающих тонкие механизмы влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на уровень АД [31–33]. Выявлено, что симпатическая нервная система и путь L-аргинина-NO играют главную роль в посредничестве действия инсулина на сердечно-сосудистую систему [33].

В настоящее время существует две точки зрения на развитие дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме (МС) [15, 34]. Сторонники гипотезы первичного поражения эндотелия при развитии МС считают, что инсулинорезистентность (ИР) и связанные с ней состояния (гипергликемия, гипертензия, дислипидемия) вторичны по отношению к эндотелиопатии. ИР в таком случае будет связана с нарушением транспорта инсулина в связи с имеющимся дефектом эндотелиальных клеток. Как следствие, инсулин не может попасть в межклеточное пространство и соединиться с рецепторами. Поэтому формируется состояние ИР.

В пользу этой теории может служить исследование, согласно которому у людей с высоким риском развития МС до появления симптомов ИР выявлялись признаки нарушения функции эндотелия [35]. Предположительно к группе высокого риска формирования синдрома ИР относятся дети, родившиеся с низкой массой тела (менее 2,5 кг). Авторы связывают это с недостаточной внутриутробной капилляризацией развивающихся тканей и органов, в том числе поджелудочной железы, почек, скелетной мускулатуры. При обследовании детей в возрасте 9–11 лет, родившихся с низкой массой тела, обнаруживались достоверное снижение эндотелийзависимой релаксации сосудов и низкое содержание липопротеидов высокой плотности, несмотря на отсутствие у них признаков ИР. Впоследствии, в зрелом возрасте у таких детей развивался МС. Это наблюдение позволяет

предположить, что эндотелиальная дисфункция действительно первична по отношению к ИР.

Несмотря на наличие в литературе двух точек зрения на первичную и вторичную роль нарушения функции эндотелия в генезе МС, все же большинство авторов считают, что ИР и обусловленные ею патологические состояния приводят к дисфункции эндотелия, поскольку в условиях инсулинорезистентности эндотелий является основным органом-мишенью.

В эксперименте на животных было показано, что введение инсулина приводит к усилению выработки вазодилататоров и снижению АД. Вазодилатация, возникающая под воздействием инсулина, является полностью NO-зависимой [34]. Инсулин оказывает сосудистое протективное действие за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению оксида азота эндотелиальными клетками и инсулинообусловленной вазодилатации [31, 36–38].

Однако в условиях инсулинорезистентности происходит обратное: усиливается продукция эндотелием вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбосана A₂, простагландина F₂, и снижается секреция вазодилататоров — простациклина и оксида азота [39, 40]. Так, рядом авторов было показано при инсулинорезистентности уменьшение инсулинопосредованной и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [31, 32].

Кроме этого, инсулин способствует повреждающим сосудистым эффектам через митогенактивированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что ведет к пролиферации, миграции ГМК и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [41–43]. Рядом авторов было показано, что один из патогенетических механизмов возникновения АГ при МС обусловлен способностью инсулина вызывать гипертрофию гладких мышц сосудов.

Гипертензивные сосуды характеризуются утолщением средней оболочки, уменьшением просвета и увеличением внеклеточного матрикса. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии.

Так, M.Suzuki и соавт. [42] выявили увеличение толщины комплекса интима — медиа артерий у пациентов с гиперинсулинемией. Подобные результаты были получены в исследовании R.Zimlichman и соавт. [43], которые показали, что введение инсулина «гипертензивным» крысам приводило к быстрому развитию у них гипертрофии среднего слоя сосудистой стенки

мелких артерий. Исследование M.Cruzado и соавт. (1998) свидетельствовало о способности инсулина стимулировать пролиферацию ГМК в культуре ткани [41].

Несложно представить, что в условиях инсулинорезистентности клетки эндотелия становятся органом-мишенью для ряда повреждающих факторов, которые являются основными составляющими метаболического синдрома. Именно клетки эндотелия первыми встречаются с модифицированными ЛПНП (при гиперхолестеринемии и ожирении), с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при транзиторных повышениях АД), с гипергликемией и реактивными свободными радикалами (при сахарном диабете).

Эндотелийзависимая вазодилатация может быть обусловлена гиперхолестеринемией, являющейся важным компонентом МС [44–47]. R.Cohen и соавт. (1988) показали нарушенную эндотелийзависимую дилатацию коронарных артерий у свиней, находящихся на диете с высоким содержанием холестерина в отсутствие морфологических признаков атеросклероза [48]. В другом исследовании было выявлено, что эндотелийзависимая вазодилатация в интактных коронарных сосудах коррелировала с повышенным содержанием холестерина, возрастом, мужским полом и отягощенной наследственностью [49]. Имеются данные об обратной корреляции между уровнем холестерина и эндотелийзависимой вазодилатацией, что также подтверждает связь эндотелиальной дисфункции с дислипидемией [47, 50].

В различных исследованиях показано, что сахарный диабет сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов, и последний теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров. Наряду со снижением концентрации вазодилататоров, отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [51, 52].

Показано, что при манифестации сахарного диабета выявляемое ускорение кровотока связано с повышением высвобождения оксида азота в ответ на гипергликемию [53]. Однако длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Последний является облигатным кофактором как эндотелиальной NO-синтазы, так и глутатиона, который представляет собой мощный тканевый антиоксидант. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование оксида азота. Хроническая гипергликемия увеличивает содержание гликогемоглобина и других продуктов коне-

чного гликозилирования [54], что, как известно, является одним самых важных факторов в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Конечные продукты гликозилирования снижают доступность или «гасят» активность оксида азота, являются еще одним дополнительным фактором нарушения функции эндотелия. R. Nogikyan и соавт. (1998) впервые идентифицировали ухудшение специфической эндотелийзависимой вазодилатации у больных сахарным диабетом 2-го типа [55].

Кроме этого, гипергликемия индуцирует процессы перекисного окисления липидов, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия [56].

Ожирение также вносит свой вклад в нарушение функции эндотелия. G. Parrinello и соавт. (1996) выявили у больных с абдоминальным типом ожирения повышение концентрации эндотелина в крови, что говорит об усилении выработки веществ с вазоконстриктивным эффектом [40]. При этом установлена положительная корреляционная связь между концентрацией эндотелина и средним артериальным давлением.

Вазоконстрикторный фактор, вырабатываемый эндотелием, — эндотелин-1 — рассматривается некоторыми авторами как независимый фактор риска АГ у больных, страдающих ожирением [57, 58].

В некоторых исследованиях было показано, что при ожирении уменьшается число мускариновых рецепторов на эндотелиоцитах при одновременном нарушении передачи вазодилаторных сигналов от эндотелия к гладким мышцам сосудов [39]. Авторы объясняют эти изменения

усилением продукции липофосфатидилхолина под влиянием модифицированных ЛПНП с накоплением их в сосудистой стенке и последующим нарушением эндотелийзависимой гиперполяризации гладких мышц.

Все перечисленные факторы играют определенную роль в генезе АГ у людей с МС. В свою очередь, при АГ повышенное механическое давление на стенку сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия приводит к гиперэкспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, что дает начало формированию атеросклеротической бляшки. Все перечисленные факторы повышают проницаемость эндотелия, снижают эндотелийзависимую релаксацию сосудов, способствуя прогрессированию атеросклероза.

Таким образом, надо полагать, что эндотелиальная дисфункция является важным аспектом синдрома инсулинорезистентности и способствует ее усугублению, приводя к кардиоваскулярным осложнениям [31, 32].

В настоящее время окончательно не решен вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, однако несомненным является тот факт, что инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия, основным следствием которой является нарушение синтеза оксида азота, представляют собой звенья одной цепи, замыкающей порочный круг метаболических и кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*.— 1980.— Vol. 288.— P. 373–376.
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // *Рус. мед. журн.*— 2002.— Т. 1, № 1.— С. 5–13.
3. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза // *Тер. арх.*— 1997.— № 9.— С. 80–83.
4. Lin P.J., Chang C.H. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases // *Chang. Keng. I. Hsueh*.— 1994.— Vol. 17.— P. 198–210.
5. Luscher T.F. Endothelial control of vascular tone and growth // *Clin. Exp. Hypertens.*— 1990.— № 12.— P. 897–902.
6. Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // *Lung*.— 1990.— Vol. 168.— S. 27–34.
7. Luscher T.F. Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system // *Europ. Heart. J.*— 1991.— Vol. 12.— S. 2–11.
8. Stoclet J.C., Kleschyov A., Muller B. et al. New insights into the role of nitric oxide in cardiovascular protection // *Exp. Clin. Cardiol.*— 1997.— Vol. 2.— P. 93–97.
9. Tschudi M.R., Luscher T.F. Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system // *Herz*.— 1996.— Vol. 21.— S. 1.— P. 50–60.
10. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis*.— 1995.— Vol. 118.— S. 81–90.
11. Boulanger C.M. Endothelial NO synthase C R // *Seances. Soc. Biol. Fil.*— 1995.— Vol. 189.— P. 1069–1079.

12. Kader KN., Akella R., Ziats NP. *et al.* eNOS-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro // *Tissue Eng.*— 2000.— Vol. 3.— P. 241–251.
13. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury // *Cardiovasc. Res.*— 1999.— Vol. 15.— P. 650–657.
14. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Nature.*— 1988.— Vol. 333.— P. 664–666.
15. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // *РМЖ.*— 2001.— Т. 9, № 2.— С. 15–19.
16. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R. *et al.* Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension // *Circulation.*— 1990.— Vol. 81.— P. 1762–1767.
17. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin. Cardiol.*— 1997.— Vol. 20.— P. 26–33.
18. Panza J.A., Casino P.R., Badar D.M. *et al.* Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension // *Circulation.*— 1993.— Vol. 87.— P. 1475–1481.
19. Rees D.D., Palmer R.M., Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1989.— Vol. 86.— P. 3375–3378.
20. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. *et al.* Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure // *Hypertension.*— 1998.— Vol. 31.— P. 335–341.
21. Taddei S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension // *Hypertension.*— 1993.— Vol. 21.— P. 929–933.
22. Diederich D., Yang Z.H., Buhler F.R. *et al.* Impaired endothelium-dependent relaxations in hypertensive resistance arteries involve cyclooxygenase pathway // *Amer. J. Physiol.*— 1990.— Vol. 258.— H. 445–451.
23. Kirchner K.A., Scanlon P.H., Dzielak D.J. *et al.* Endothelium-derived relaxing factor responses in Doca-salt hypertensive rats // *Amer. J. Physiol.*— 1993.— Vol. 265.— R/ 568–572.
24. Luscher T.F., Raij L., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent vascular responses in normotensive and hypertensive Dahl rats // *Hypertension.*— 1987.— Vol. 9.— P. 157–163.
25. Mistry M., Nasjletti A. Contrasting effect of thromboxane synthase inhibitors and a thromboxane receptor antagonist on the development of angiotensin II-salt-induced hypertension in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1990.— Vol. 253.— P. 90–94.
26. Luscher T.F., Vanhoutte P.M., Raij L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension // *Hypertension.*— 1987.— Vol. 9.— P. 193–197.
27. Panza J.A., Quyyumi A.A., Callahan T.S. *et al.* Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *J. Amer. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 21.— P. 1145–1151.
28. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens. Suppl.*— 1996.— Vol. 14.— S. 83–93.
29. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T. *et al.* Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide // *Hypertension.*— 1990.— Vol. 15.— P. 486–492.
30. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. *et al.* Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation.*— 1993.— Vol. 87.— P. 1468–1474.
31. Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S. *et al.* Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 1998.— Vol. 25.— P. 175–184.
32. Naruse M., Tanabe A., Takagi S. *et al.* Insulin resistance and vascular function // *Nippon. Rinsho.*— 2000.— Vol. 58.— P. 344–347.
33. Sartori C., Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation // *J. Hypertens.*— 1999.— Vol. 17.— P. 1517–1525.
34. Kaski J.C., Russo G. Cardiac syndrome X: an overview // *Hosp Pract (Off Ed).*— 2000.— Vol. 15 — P. 75–76, 79–82, 85–88.
35. Barker D.J.P. Fetal origins of coronary heart disease // *Brit. med. J.*— 1995.— Vol. 311.— P. 171–174.
36. Hsueh W.A., Law R.E. Insulin signaling in the arterial wall // *Amer. J. Cardiol.*— 1999.— P. 8.— 21J–24J.
37. Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. *et al.* Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin // *Circulation.*— 2000.— Vol. 15.— P. 676–681.
38. Shoemaker J.K., Bonen A. Vascular actions of insulin in health and disease // *Can. J. Appl. Physiol.*— 1995.— Vol. 20.— P. 127–154.
39. Fukao M., Hattori Y., Kanno M. *et al.* Evidence against a role of cytochrome P450-derived arachidonic acid metabolites in endothelium-dependent hyperpolarization by acetylcholine in rat isolated mesenteric artery // *Brit. J. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 120.— P. 439–446.
40. Parrinello G., Scaglione R., Pinto A. *et al.* Central obesity and hypertension: the role of plasma endothelin // *Amer. J. Hypertens.*— 1996.— Vol. 9.— P. 1186–1191.
41. Cruzado M., Risler N., Castro C. *et al.* Proliferative effect of insulin on cultured smooth muscle cells from rat mesenteric resistance vessels // *Amer. J. Hypertens.*— 1998.— Vol. 11.— P. 54–58.
42. Suzuki M., Shinozaki K., Kanazawa A. *et al.* Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening // *Hypertension.*— 1996.— Vol. 28.— P. 593–598.

43. *Zimlichman R., Zaidel L., Nofech-Mozes S. et al.* Hyperinsulinemia induces myocardial infarctions and arteriolar medial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // *Amer. J. Hypertens.*— 1997.— Vol. 10.— P. 646–653.
44. *Abe H., Yamada N., Kamata K. et al.* Hypertension, Hypertriglyceridemia, and Impaired Endothelium-dependent Vascular Relaxation in Mice Lacking Insulin Receptor Substrate-1J // *Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 101.— P. 1784–1788.
45. *Celermajer D.S., Sorensen K., Ryalls M. et al.* Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents // *J.Amer. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 22.— P. 854–858.
46. *Shimokawa H., Vanhoutte P.M.* Hypercholesterolemia causes generalized impairment of endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine arteries // *J.Amer. Coll. Cardiol.*— 1989.— Vol. 13.— P. 1402–1408.
47. *Takahashi M., Yui Y., Yasumoto H. et al.* Lipoproteins are inhibitors of endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta // *Am. J. Physiol.*— 1990.— Vol. 258.— H1–8.
48. *Cohen R.A., Zitnay K.M., Haudenschield C.C. et al.* Loss of selective endothelial cell vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries // *Circ. Res.*— 1988.— Vol. 63.— P. 903–910.
49. *Vita J.A., Treasure C.B., Nabel E.G. et al.* Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease // *Circulation.*— 1990.— Vol. 81.— P. 697–699.
50. *Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. et al.* The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients // *Circulation.*— 1993.— Vol. 88.— P. 2541–2547.
51. *Gopaul N.K., Anggard E.E., Mallet A.I. et al.* Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus // *FEBS Lett.*— 1995.— 368.— P. 225–229.
52. *Poston L., Taylor P.D.* Glaxo/MRS Young Investigator Prize. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin. Sci (Lond).*— 1995.— Vol. 88.— P. 245–255.
53. *Poston L.* Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus // *Diabetologia.*— 1997.— Vol. 40.— S113–114.
54. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E.* Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 124.— P. 90–96.
55. *Hogikyan R.V., Galecki A.T., Pitt B. et al.* Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity // *J.Clin. Endocrinol. Metab.*— 1998.— Vol. 83.— P. 1946–1952.
56. *Bellomo G., Maggi E., Poli M. et al.* Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoproteins in NIDDM // *Diabetes.*— 1995.— Vol. 44.— P. 60–66.
57. *Ferri C., Bellini C., Desideri G. et al.* Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 1997.— Vol. 105.— P. 38–40.
58. *Da Silva A.A., Kuo J.J., Tallam L.S., Hall J.E.* Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension // *Hypertension.*— 2004.— Vol. 43.— P. 383–387.

Поступила в редакцию 10.04.2006 г.
Рецензент *Н.А.Беляков.*

УДК 66.081.63:616.56-008.811.1-053.5:616.61

ОЦЕНКА ОБЪЕМА УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРГИДРАТАЦИЕЙ

А.В.Дац, В.И.Горбачев

ГОУ ДПО Иркутский государственный институт усовершенствования врачей,
Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, Россия

THE EVALUATION OF ULTRAFILTRATION VOLUME IN RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH HYPERHYDRATATION

A.V.Duts, V.I.Gorbachev

State educational institution of extended professional development of the «Irkutsk State Institute
of Medical Training Federal agency of health care and social process»,
Ivano-Matreninskaya Pediatric Hospital, Irkutsk, Russia

© А.В.Дац, В.И.Горбачев, 2006 г.

Определен избыточный объем жидкости у 97 детей с различными клиническими проявлениями гипергидратации при заместительной почечной терапии. Количество избыточной жидкости, при котором была достигнута нормогидратация, определено по объему ультрафильтрации. Измеренные объемы сопоставлены с клиническими признаками гипергидратации и представлены в табличном виде. С помощью данной таблицы можно по клиническим признакам определить объем избыточной жидкости в организме и составить программу достижения нормогидратации.

The excessive volume of fluid in ninety seven children with different clinical manifestations of the hyperhydratation receiving renal replacement therapy was defined. The quantity of excessive fluid was defined by ultrafiltration volume. Volumes were measured and correlated with clinical manifestations as reproduced in the table, that makes possible to define the excessive volume based on clinical signs.

ВВЕДЕНИЕ

Определение объема избыточной жидкости перед проведением заместительной почечной терапии (ЗПТ) необходимо для составления программы достижения и поддержания нормального баланса водного обмена. Ошибки в определении объема удаленной жидкости могут стать причиной развития тяжелых осложнений и даже летальных исходов, особенно у детей в возрасте до 1 года. В клинических условиях тяжесть гипергидратации определяют с помощью измерения массы тела, физикального и рентгенологического обследования, а также методов гемодинамического мониторинга: определения центрального венозного давления (ЦВД) и (или) давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). К физикальным признакам гипергидратации относятся появление пастозности и образование периферических и генерализованных отеков. Клинические и рентгенологические признаки отека легких при почечной недостаточности вследствие из-

бытка жидкости являются поздними проявлениями тяжелой гипергидратации [1–3].

Характерных изменений лабораторных показателей при гипергидратации не наблюдается [2]. ЦВД выше 5 мм рт. ст. у детей до 3 лет и выше 7–12 у детей старше 3 лет указывает на гипervолемию при отсутствии дисфункции правого желудочка, перикардита и повышенного внутригрудного давления. Мониторинг ДЗЛК показан при правожелудочковой недостаточности и отсутствии корреляции между ЦВД и клиническими признаками гипергидратации. Когда известна предшествующая масса тела и отсутствует скопление жидкости в «третьем пространстве», количество избыточной жидкости проще всего определить по изменению массы тела. Для оценки тяжести гипергидратации необходимо использовать несколько методов, поскольку все они отражают состояние гипергидратации только косвенно.

Целью исследования было определение избыточного объема жидкости у детей с различны-

ми клиническими проявлениями гипергидратации при проведении заместительной почечной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ за 14 лет (1991–2005 гг.) историй болезни 97 детей с острой и хронической почечной недостаточностью в возрасте от 1 суток до 17 лет, получавших заместительную почечную терапию. У 30 (30%) детей диагностирована ХПН, у 67 (70%) — ОПН, из них у 14 больных ОПН являлась компонентом полиорганной недостаточности, сепсиса и шока. У всех пациентов отмечались клинические и (или) рентгенологические проявления гипергидратации.

В зависимости от степени гипергидратации пациенты были разделены на четыре группы. Гипергидратация в 1-й группе проявлялась одутловатостью лица, пастозностью век, повышением ЦВД; во 2-й группе — периферическими отеками; в 3-й группе — анасаркой; в 4-й группе — анасаркой и отеком легких. Исключали больных с респираторным дистресс-синдромом, правожелудочковой сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом.

Методы ЗПТ включали в себя интермиттирующий гемодиализ (ИГД), перитонеальный диализ (ПД) и продленные методы ЗПТ: продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) и продленную вено-венозную гемодиализацию (ПВВДФ).

ПВВГФ и ПВВДФ проводили на аппарате «Prisma» фирмы «Hospal» (Франция). Использовали гемофильтры с мембраной AN 69 и стандартные замещающие растворы «Nemosol B0» и «Nemolactol» этой же фирмы. Скорость кровотока составляла от 10–30 мл/мин у новорожденных и 100–150 мл/мин у подростков. Способ замещения предилузионный, скорость замещения и скорость потока диализата 15–20 мл/(кг • ч).

ИГД проводили на аппаратах: Fresenius A2008C и Baxter 1550, применяли диализаторы с ацетатцеллюлозной мембраной CA-90 фирмы «Baxter». Продолжительность гемодиализа составила от 2 до 4 часов, скорость перфузии от 80 мл/мин до 250 мл/мин, скорость тока диализирующей жидкости 500 мл/мин, объем ультрафильтрации от 200 до 2500 мл.

Больным, состояние которых не было критическим, проводили ПД с использованием систем «PDPaed» и катетеров «Tenchhoff-210» фирмы «Fresenius». Применяли растворы со стандартной концентрацией глюкозы (1,5%; 2,5%; 4,25%) в зависимости от потребности в ультрафильтрации.

При всех методах ЗПТ коррекция гипергидратации проводилась в два этапа: первый этап — от начала терапии до достижения нормогидратации;

второй этап — поддержание нулевого водного баланса. Скорость удаления жидкости из организма пациента на первом этапе зависела от степени гипергидратации, объема вводимой жидкости, состояния гемодинамики и составляла у новорожденных и младенцев 30–50 мл/ч, у детей более старшего возраста — 100–200 мл/ч. На втором этапе объем ультрафильтрации определялся как объем потребления жидкости минус диурез и неощутимые потери [4].

В зависимости от вида распределения признаков в сравниваемых группах использовались параметрические и непараметрические методы статистического исследования. Вид распределения определен критерием Колмогорова — Смирнова. Полученные данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями. Сравнение нормально распределенных признаков в четырех несвязанных группах осуществлено двухфакторным дисперсионным анализом без повторений, с определением равенства дисперсий при помощи F-критерия.

Сравнение признаков, распределение которых не было нормальным в сравниваемых группах, осуществлялось при помощи критерия Краскала — Уоллиса (p_{k-w}). При $p_{k-w} < 0,05$ проводили парное сравнение групп с использованием критерия Манна — Уитни (p_u), применяя поправку Бонфероне [5].

Коэффициент корреляции Спирмена использован для установления взаимосвязи между двумя переменными, распределение которых отличалось от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество избыточной жидкости при гипергидратации лучше всего определять по изменению массы тела, но у большинства обследованных нами пациентов предшествующая масса тела была неизвестна.

В начале исследования мы измеряли продолжительность периода от начала процедуры ЗПТ до достижения нормогидратации (табл. 1).

Критерием достижения нормогидратации являлись исчезновение клинических и (или) рентгенологических признаков гипергидратации, нормализация ЦВД и массы тела, а также отсутствие признаков дегидратации [6].

Влияние метода ЗПТ и тяжести гипергидратации на продолжительность процедуры заместительной терапии, при которой достигается нормогидратация, исследовано с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Было установлено, что методы ЗПТ и тяжесть гипергидратации влияют на продолжительность достижения нормогидратации в 10% ($p=0,046$) и 80% случаев ($p=0,0005$) соответственно. Предварительно бы-

Таблица 1

**Продолжительность периода от начала процедуры заместительной почечной терапии
до достижения нормогидратации**

Метод заместительной почечной терапии	Время, ч			
	1-я группа (пастозность, гиперволемиа) (n=26)	2-я группа (периферические отеки) (n=27)	3-я группа (анасарка) (n=22)	4-я группа (отек легких) (n=22)
Перитонеальный диализ (n=19)	16 (14–18)	30 (28–40)	89 (76–90)	93 (83–110)
Интермиттирующий гемодиализ (n=57)	4 (3–5)	26 (23–33)	54 (49–71)	90 (80–100)
ПВВГФ и ПВВГФ (n=21)	10 (9–11)	18 (14–20)	41 (35–46)	58 (54–60)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: n — число больных.

ло достигнуто допущение равенства дисперсий и нормальности распределения временного фактора в сравниваемых группах путем логарифмического преобразования [5].

В нашем исследовании количество избыточной жидкости у каждого больного определяли по объему ультрафильтрации (мл/кг), при котором была достигнута нормогидратация (табл. 2).

Объемы удаленной жидкости, при которых была достигнута нормогидратация в сравниваемых группах, статистически достоверно различались ($p_{K-W} < 0,001$) и зависели от клинических признаков гипергидратации.

В табл. 3 объемы удаленной жидкости, при которых была достигнута нормогидратация в сравниваемых группах, представлены в процентах относительно массы тела.

Было установлено, что чем меньше возраст ребенка, тем выше объем избыточной жидкости относительно массы тела.

При сравнении объемов удаленной жидкости, динамики клинических симптомов гипергидратации с известными объемами внеклеточных

водных секторов было установлено, что периферические отеки исчезают при объеме ультрафильтрации, приблизительно равном внутрисосудистому объему, а генерализованные отеки — при объеме ультрафильтрации, равном объему интерстициального пространства.

Для того чтобы по клиническим признакам гипергидратации определить количество избыточной жидкости в организме, мы свели данные табл. 2 и 3 в табл. 4, а сравниваемые по тяжести гипергидратации группы представили в виде клинических признаков гипергидратации.

При возникновении клинических признаков гипергидратации у больного с почечной недостаточностью можно расчетным методом, используя данную таблицу, определить объем избыточной жидкости в организме.

При наблюдении за больными в динамике было отмечено, что нормализация ЦВД происходит после исчезновения клинических проявлений гипергидратации.

Нами обнаружена корреляционная связь ($r = 0,95$) между избыточным объемом жидкости

Таблица 2

Объем ультрафильтрации, необходимый для достижения нормогидратации

Возраст	Объем ультрафильтрации, мл/кг				Критерий Краскела — Уоллиса (p_{K-W})
	1-я группа (пастозность, гиперволемиа) (n=26)	2-я группа (периферические отеки) (n=27)	3-я группа (анасарка) (n=22)	4-я группа (отек легких) (n=22)	
Младенцы (n=28)	57 (52–66)	90 (76–120)	280 (250–390)	430 (300–450)	$p < 0,001$
1 год — 10 лет (n=36)	46,5 (42–52)	73,5 (66–75)	210 (190–220)	250 (236–256)	$p < 0,001$
10–14 лет (n=33)	54 (44–56)	70 (60–80)	160 (150–167)	185 (165–200)	$p < 0,001$

Таблица 3

Объем избыточной жидкости относительно массы тела

Возраст	Объем избыточной жидкости, %			
	1-я группа (пастозность, гиперволемиа) (n=26)	2-я группа (периферические отеки) (n=27)	3-я группа (анасарка) (n=22)	4-я группа (отек легких) (n=22)
Младенцы (n=28)	5,7	8,5	32	45
1 год — 10 лет (n=36)	4,3	7	20,7	30
10–14 лет (n=33)	4,3	7	15,7	25

Таблица 4

Клиническая оценка тяжести гипергидратации

Объем избыточной жидкости относительно массы тела						Тяжесть гипергидратации	Клинические признаки
младенцы		1 год — 10 лет		10—14 лет			
мл/кг	%	мл/кг	%	мл/кг	%		
57	5,7	46,5	4,3	54	4,3	I степень (умеренная)	Одутловатость лица, пастозность век, повышение центрального венозного давления
90	8,5	73,5	7	70	7	II степень (среднетяжелая)	Периферические отеки, артериальная гипертензия
280	32	210	20,7	160	15,7	III степень (тяжелая)	Генерализованные отеки (скопление жидкости не только в подкожной клетчатке, но и в брюшной, плевральной и перикардиальной полостях тела)
430	45	250	30	185	25	IV степень (крайне тяжелая)	Отек легких (одышка, тахикардия, влажные хрипы в легких, розовая пенная мокрота)

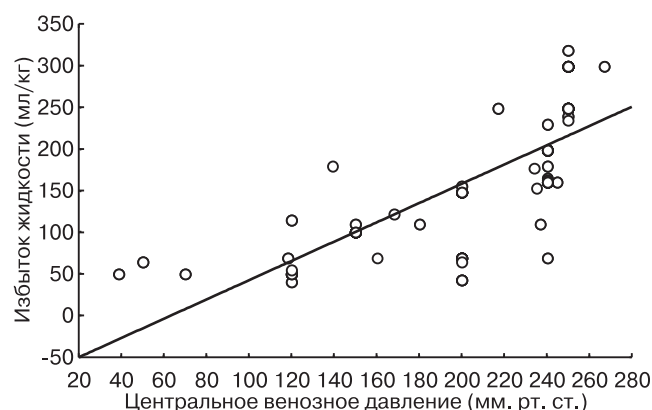


Рисунок. График рассеивания при анализе корреляционной связи между избыточным объемом жидкости и центральным венозным давлением.

и повышенным ЦВД при гипергидратации (рисунок).

Таким образом, мы измерили объем избытка жидкости у детей с почечной недостаточностью, при удалении которого достигалась нормогидратация. Данный показатель зависел от клинических проявлений гипергидратации и возраста пациентов. Измеренные объемы сопоставлены с клиническими признаками гипергидратации и представлены в виде таблицы. Данную таблицу наряду с другими методами можно использовать в клинической практике для оценки объема ультрафильтрации и определения программы достижения нормогидратации при проведении заместительной почечной терапии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюк Д. Секреты анестезии: Пер. с англ.— М.: МЕДпресс-информ, 2005.— 522 с.
2. Морган Д.Э., Мэгуис М. Клиническая анестезиология: Кн. 2: Пер. с англ.— М.: Бином, 2000.— 364 с.
3. Беркоу Р., Флечер Э. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: Пер с англ.— М.: Мир, 1997.— Т. 2.— 875 с.
4. Даугирдас Д.Т., Блейк П.Д., Инг Т.С. Руководство по диализу: Пер. с англ.— 3-е изд.— Тверь: Триада, 2003.— 744 с.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.— 143 с.
6. Мима М., Горн М., Урсула И. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Пер. с англ.— М.: Бином, 2000.— 319 с.

Поступила в редакцию 12.05.2006 г.
Рецензент А.К.Гуревич.

УДК 615.33:612.646

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ В НЕОНАТОЛОГИИ, НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ

Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

INFLUENCE OF THE ANTIBIOTICS MOST FREQUENTLY USED IN NEONATOLOGY, ON PROCESSES OF FREE-RADICAL OXIDATION IN THE MODEL SYSTEMS

L.D.Panova, R.R.Farhutdinov

The Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

© Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов, 2006 г.

Исследовано влияние антибиотиков, наиболее часто применяемых в неонатологии, на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах, генерирующих активные формы кислорода и перекисное окисление липидов *in vitro*, с последующей оценкой их антиоксидантной активности методом регистрации хемилюминесценции. Все изучаемые антибиотики в той или иной степени проявляли антиоксидантные свойства в моделях, генерирующих активные формы кислорода, и подавляли перекисное окисление липидов.

Influence of the antibiotics most frequently used in neonatology on processes of free-radical oxidation in the model systems, generating active forms of oxygen and lipid peroxidation *in vitro* with the subsequent estimation of their antioxidant activity by the method of chemiluminescence registration was investigated. All investigated antibiotics to some extent have shown antioxidant properties as in the models generating ROS, and suppressed the LP.

ВВЕДЕНИЕ

В современной терапии перинатальных бактериальных инфекций ведущую роль играют антибиотики. В каждом случае применение антибиотикотерапии является компромиссом между ожидаемым терапевтическим эффектом и опасностью развития побочных реакций у новорожденного ребенка [1–3].

Таким образом, разработка методов эффективного контроля над возможными осложнениями антибиотикотерапии и их профилактики представляет собой актуальную проблему, имеющую научное и практическое значение для перинатальной медицины.

В последние годы отмечается повышенный интерес к выяснению общих закономерностей и молекулярных механизмов развития различной перинатальной патологии. Согласно современным представлениям, многие физиологические и метаболические процессы, протекающие в организме ребенка и взрослого, связаны со свободнорадикальным окислением (СРО) [4, 5]. Свободные радикалы участвуют в поддержании гомеостаза, аккумуляции и биотрансформации энергии, обеспечивают защитные функции за

счет детоксикации чужеродных соединений и микробицидных свойств, влияют на структуру и функцию биологических мембран и т. д. [6, 7].

Скорость процессов СРО и содержание свободных радикалов в организме ребенка в норме поддерживается на определенном уровне сложной многоступенчатой системой регуляции [6]. Изменение состояния этого процесса представляет собой раннюю неспецифическую ответную реакцию организма на различные воздействия. В начальных стадиях она имеет адаптационный характер [8]. В дальнейшем при нарушении регуляции СРО происходят структурно-функциональные повреждения биологических мембран, меняется активность ряда ферментов и т. д., что становится причиной и молекулярной основой развития патологии [5].

Необходимо отметить, что изменение процессов СРО в организме обычно предшествует появлению клинических симптомов заболевания [6].

Таким образом, экспериментальные и клинические наблюдения дают основание полагать, что ранним неспецифическим звеном патогенеза целого ряда инфекционных заболеваний, в том числе у новорожденных, является нарушение регуляции СРО. Известно, что антибактериальные

препараты обладают про- или антиоксидантными свойствами [9–13], что диктует необходимость учета возможности изменения процессов СРО под действием антибиотиков.

В то же время нестабильность радикалов, быстрый распад и включение в метаболизм продуктов окисления предъявляют повышенные требования к методам исследования. Они должны обладать высокой чувствительностью, надежностью, быть удобными в эксплуатации, простыми, доступными и нетрудоемкими, исключать возможность изменения СРО во время подготовки материала к анализу.

Перспективным способом изучения СРО является регистрация сверхслабого свечения, возникающего при взаимодействии радикалов [6]. С помощью хемилюминесцентных методов удастся выявить наиболее реакционно-способные короткоживущие радикалы, которые другими способами не регистрируются [6, 14].

Хемилюминесценция (ХЛ) сопровождается свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образования радикалов кислорода, получивших обобщенное название активные формы кислорода (АФК). По изменению характера ХЛ при добавлении препарата в модельные системы — к липидам, в которых протекают реакции ПОЛ, и в среды, генерирующие АФК, удастся судить о действии вещества на процессы СРО [8]. О широких возможностях использования ХЛ в научной и практической работе свидетельствуют материалы исследований, которые регулярно публикуются и докладываются на международных конференциях.

Целью данного исследования явилось изучение влияния на процессы СРО в модельных системах и оценка антиокислительных свойств антибиотиков, наиболее часто используемых в последние годы в неонатологии, с применением метода регистрации хемилюминесценции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали влияние антибиотиков различных групп на процессы СРО в модельных системах, генерировавших активные формы кислорода — супероксидный анион-радикал кислорода, гидроксильный радикал, перекись водорода, синглетную форму кислорода, — и в субстратах, в которых протекали реакции перекисного окисления липидов.

В работе использовали следующие антибиотики: полусинтетические пенициллины III поколения — амоксициллин/клавулановая кислота (амоксициллина тригидрат с клавулановой кислоты калиевая соль), макролиды I (эритромицин) и нового поколения — вильпрафен (джозамицин), цефалоспорины I поколения (ЦС-I) (це-

фазолина натриевая соль), цефалоспорины II поколения (ЦС-II) (цефуроксима натриевая соль), цефалоспорины III поколения (ЦС-III) (цефотаксима натриевая соль, цефоперазона натриевая соль), аминогликозиды (гентамицина сульфат, амикацина сульфат, нетилмицина сульфат).

В качестве модели, в которой генерировались активные формы кислорода, использовали систему цитрат-фосфат-люминол и фагоцитирующие клетки цельной крови, вырабатывающие АФК в процессе фагоцитоза.

Антибиотики в концентрациях, соизмеримых с дозой, создаваемой в организме при введении препаратов внутрь, добавляли в 19 мл цитрат-фосфатного буфера (рН 7,45) с люминолом (10–5 М). Генерацию АФК инициировали введением 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа (модель 1). В данной модели окисление ионов железа в присутствии ортофосфата и натрия цитрата приводило к образованию АФК, сопровождающемуся ХЛ, которая избирательно усиливалась люминолом и подавлялась в присутствии АО. Появление радикалов оценивали методом регистрации хемилюминесценции [17, 18].

Дополнительно изучали влияние антибиотиков на образование АФК в фагоцитирующих клетках нативной гепаринизированной крови из расчета 50 ЕД гепарина на 1 мл крови (модель 2). Нарботка АФК фагоцитами сопровождается свечением, которое усиливается в присутствии люминола.

Влияние антибиотиков на ПОЛ изучали в модельной системе липосом (модель 3). При введении ионов железа происходит окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов и образуются молекулярные продукты в возбужденном состоянии. При переходе их в основное состояние излучаются кванты света, которые регистрировали с помощью хемилюминесцентного метода [15, 16].

Регистрацию сверхслабого свечения проводили на приборе «ХЛМ-003» [16].

Математическая обработка данных проводилась на ЭВМ по программе Statgraphics.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве наглядного примера на рис. 1 представлена типичная запись ХЛ в модельной системе цитрат — фосфат — люминол, генерирующей АФК. На рис. 2 отражена типичная запись ХЛ фагоцитов в норме и при добавлении мексидола (как типичного антиоксиданта). Рис. 3 отражает запись железоиндуцированной ХЛ желточных липопротеидов.

Хемилюминесценция характеризовалась следующими параметрами: спонтанное свечение, быстрая вспышка, кривизна нарастания медлен-

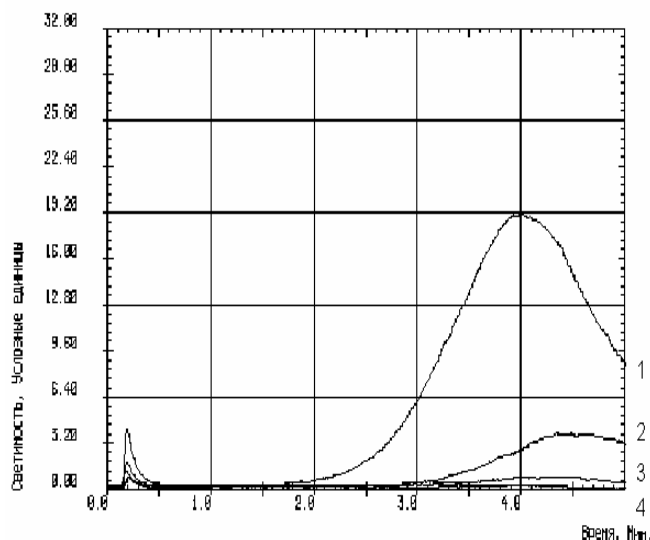


Рис. 1. Типичная запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей активные формы кислорода: 1 — контроль, 2 — добавлено 0,0001 мг/мл мексидола, 3 — добавлено 0,001 мг/мл мексидола, 4 — добавлено 0,01 мг/мл мексидола.

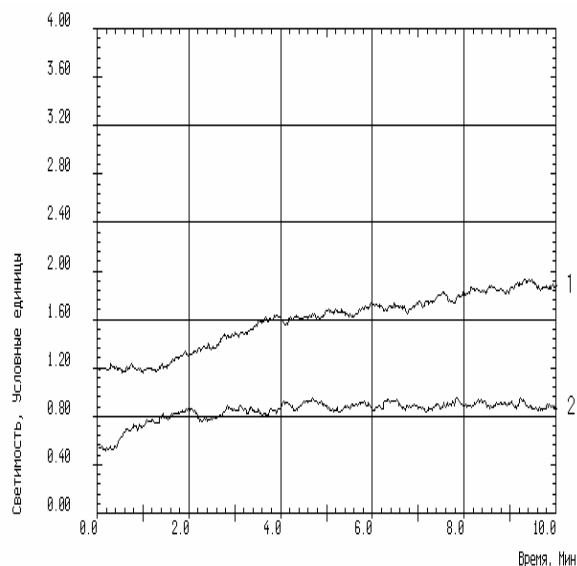


Рис. 2. Типичная запись хемилюминесценции фагоцитов в норме и при добавлении мексидола: 1 — контроль; 2 — добавлено 0,001 мг/мл мексидола.

ной вспышки, максимальная амплитуда свечения, угол наклона кривой и светосумма свечения. Влияние антибиотиков на процессы СРО оценивалось по изменению ХЛ модельных систем.

Интегральным и наиболее информативным показателем ХЛ являлась величина светосуммы свечения. Изменения данной величины в модельных системах в присутствии различных исследуемых антибиотиков представлены в таблице.

Как видно из таблицы, при добавлении антибиотиков в той или иной степени уменьшалось свечение по отношению к контролю во всех суб-

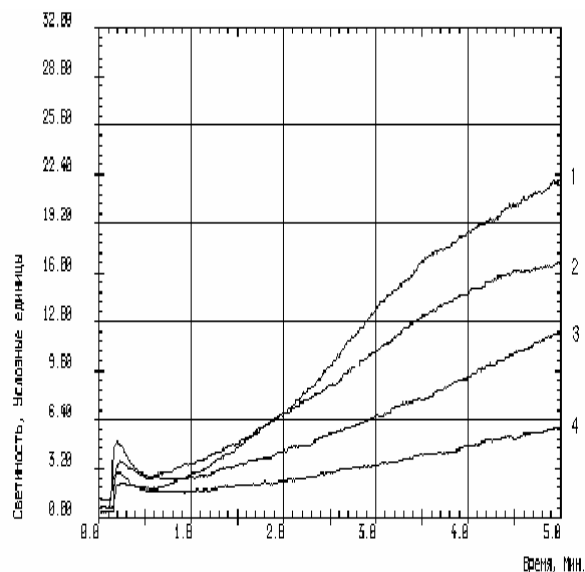


Рис. 3. Запись железоиндуцированной хемилюминесценции желточных липопротеидов: 1 — контроль, 2 — добавлено 0,0001 мг/мл мексидола; 3 — добавлено 0,001 мг/мл мексидола; 4 — добавлено 0,01 мг/мл мексидола.

страдах, что подтверждало антиокислительные свойства препаратов. В большинстве случаев с увеличением концентрации препарата не отмечалось нарастания угнетения ХЛ в модельных системах 1 и 3.

В модели цитрат — фосфат — люминол амикацин и цефуроксим почти не изменили значение светосуммы (94,5–96% от контроля). Несколько значительнее подавлял ХЛ цефоперазон (до 72,2%). При добавлении макролидов — эритромицина и джозамицина светосумма уменьшилась примерно в 2 раза. Резкое угнетение свечения вызывали амоксициллин/квалулановая кислота, цефотаксим в максимальной концентрации и аминогликозиды — гентамицин и нетилмицин.

В системе липосом, моделирующей реакции ПОЛ, изменение светосуммы ХЛ было менее выражено, чем в предыдущей системе. Снижение свечения составило в процентном отношении не более 30% в большинстве случаев. Лишь цефоперазон уменьшил контрольное значение свечения в 2 раза.

ХЛ клеток крови в присутствии люминола является ценным показателем функционального состояния фагоцитов, отражает активацию кислородзависимого метаболизма, способность фагоцитирующих клеток генерировать при необходимости АФК, т. е. выполнять свои защитные микробицидные функции [6]. По данным литературы, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды в большинстве случаев ингибируют все стадии фагоцитарной реакции *in vitro* [10].

По данным современной зарубежной литературы, цефодизим в субминимальных ингибиру-

Таблица

Влияние антибиотиков на хемилюминесценцию модельных систем

Препарат	Концентрация, мг/мл	Модель 1 (АФК)		Модель 2 (фагоцитоз)		Модель 3 (ПОЛ)	
		светосумма свечения	% от контроля	светосумма свечения	% от контроля	светосумма свечения	% от контроля
Контроль	0	36±1,7	100	51,7±3,5	100	49,8±2,8	100
Амоксициллин/ квалулановая кислота	0,25	5,8±0,06	16,1*	46±2,8	89*	32,3±1,5	64,9*
	0,1	5,8±0,06	16,1*	—	—	34,1±1,5	68,5*
	0,025	12,8±0,7	35,5*	—	—	35,8±1,7	71,9*
	0,1	16,4±0,2	45,5	—	—	42,1±2,2	84,5*
Эритромицин	0,05	25,8±1,1	71,7*	16,9±0,2	32,7*	44,1±2,3	88,5
	0,25	15,9±0,6	44,2*	—	—	40,1±2,1	80,5*
Джозамицин	0,1	22,0±0,8	61,1*	46,1±2,8	89,2*	44,2±2,3	84,3
	0,5	12,8±0,7	35,6*	—	—	42,1±2,2	84,5*
Цефазолин	0,1	27,5±1,4	76,4*	—	—	45±2,4	90,4
	0,05	23,7±1,3	65,8*	23,6±0,9	45,6*	47±2,6	94,3
	0,25	34,6±2,2	96,1*	—	—	39±1,8	78,3*
Цефутоксим	0,1	28,2±1,2	78,6*	—	—	41,1±2,1	82,5*
	0,025	40,9±2,6	113,6	49,5±2,9	95,7	—	—
	1,0	2,8±0,02	7,8*	—	—	33,2±1,3	66,7*
Цефотаксим	0,5	9,7±0,05	26,9*	—	—	35,6±1,5	71,5*
	0,1	20,8±0,9	57,8*	46,8±2,8	90,5	40,6±2,1	81,5*
	1,0	26±1,2	72,2*	—	—	—	—
Цефоперазон	0,5	29,2±1,3	81,1*	—	—	24,4±1,2	49*
	0,1	30,7±2,0	85,2*	20,6±0,9	39,8*	31,5±1,6	63,3*
	0,2	14,8±0,6	41,1*	—	—	38,4±2,3	77*
Гентамицин	0,1	15,3±0,7	42,5*	27,0±0,6	52,2*	40,5±2,1	81,3*
	0,25	27,9±1,9	77,5*	—	—	36,9±1,8	74,1*
Амикацин	0,1	34±2,1	94,5*	41,5±2,2	80,2*	38,8±1,5	77,1*
	0,2	12,8±0,6	35,6*	—	—	34,9±1,4	70*
Нецилмицин	0,1	13,9±0,8	38,6*	40,5±2,1	78,3*	36,8±1,8	73,9*

Примечание: приведены средние значения 10 измерений.

* — $p < 0,05$.

ющих концентрациях не влияет на люминолзависимую ХЛ и «респираторный взрыв», стимулированные *C. albicans* [11, 12].

Эритромицин усиливает спонтанный и индуцированный метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов и не меняет кислородзависимый метаболизм макрофагов [13].

В нашем эксперименте значительное снижение интенсивности ХЛ интактных клеток отмечалось в присутствии антибиотиков «старого» поколения — эритромицина и цефазолина, а также цефоперазона. На 50% оказывал ингибирующее действие на «кислородный взрыв» при инкубации с интактными фагоцитами цельной крови гентамицин. Этим, возможно, объясняется иммуносупрессивное действие данных антибиотиков. Незначительно угнетали генерацию АФК фагоцитами крови антибиотики нового поколения — цефутоксим, цефотаксим, амикацин, нетилмицин, джозамицин и амоксициллин/квалулановая кислота.

Таким образом, исследование влияния антибиотиков на процессы СРО — сложная задача. Во-первых, в организме существует многосту-

пенчатая система регуляции, поддерживающая свободнорадикальные процессы на определенном стационарном уровне, которая в значительной степени компенсирует различные внешние воздействия [5–7]. Во-вторых, вводимые в организм препараты претерпевают количественные и качественные изменения, что может сказаться на их активности и даже свойствах [1–3]. Только комплексный подход, предусматривающий изучения влияния препаратов на СРО, связанное с генерацией АФК и ПОЛ, позволяет провести скрининг про- и антиоксидантных свойств препаратов. Высокочувствительным методом изучения процессов СРО является регистрация ХЛ, возникающей при взаимодействии радикалов.

Известно, что перехватчики АФК уменьшают площадь светосуммы ХЛ. Это и наблюдалось в модели цитрат — фосфат — люминол, генерирующей АФК при добавлении двухвалентного железа [6]. В данной системе все без исключения антибиотики подавили ХЛ, что было наиболее выражено в присутствии амоксициллина/квалулановой кислоты.

В модели липосом, где добавлением Fe^{2+} инициировалось ПОЛ, в присутствии препаратов происходило удлинение латентного периода, в связи с чем уменьшалась и светосумма ХЛ. Установлено, что ингибиторы фенольного типа при взаимодействии со свободным радикалом образуют радикал ингибитора. Если он способен и дальше вступать в реакции окисления, то СРО протекает с меньшей скоростью, но не подавляется полностью. Те же ингибиторы, которые при взаимодействии с радикалами дают неактивные продукты, могут остановить реакции СРО [4, 10]. Исследованные антибиотики в терапевтических дозировках замедляли процессы окисления в липосомах и проявили в большей степени антирадикальные свойства.

В проведенном эксперименте все исследуемые группы антибиотиков обладали способностью в той или иной мере подавлять интенсивность СРО в модельных системах. Увеличение латентного периода ХЛ взвеси липосом давали все препараты с антиоксидантными свойствами.

Усложнение пространственной химической структуры, наличие дополнительных гидроксильных и аминогрупп усиливали антиокислительную активность аминогликозидов и цефалоспоринов *in vitro* в сравнении с другими антибиотиками. Антиоксидантное действие анти-

биотиков объяснялось их свойством нейтрализовать АФК и блокировать свободнорадикальные реакции.

По данным литературы, развитие острого воспалительного процесса сопровождается нарушением регуляции СРО. Возможно, на этом фоне антибиотики будут проявлять не только антиоксидантный, но и прооксидантный эффект, что требует дальнейших исследований не только в модельных системах, но и *in vivo*.

ВЫВОДЫ

1. Антибиотики, применяемые в неонатальном периоде, в различных модельных системах *in vitro* проявляют антиоксидантные свойства — подавляют генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов.

2. Терапию перинатальных инфекций необходимо осуществлять с учетом состояния свободнорадикального окисления в организме ребенка, а также влияния антибиотиков на состояние перекисного окисления липидов, генерацию активных форм кислорода и фагоцитарную активность лейкоцитов.

3. Хемилюминесцентный метод является перспективным для проведения быстрого скрининга антиокислительной активности препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных // Педиатрическая фармакология.— 2003.— Т. 1, № 4.— С. 33–41.
2. Навашин С.М. Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы ее развития // Тер. арх.— 1992.— Т. 64, № 8.— С. 4–8.
3. Fanos V., Kacet N., Moscom G. A review of ticoplanin in the treatment of serious neonatal infections // J. Pediatr.— 1997.— Vol. 156, № 423.— P. 7.
4. Храпова Н.Г. Жидкофазное окисление органических веществ и ингибиторы свободно-радикальных реакций // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. науч.-практ. семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 7–22.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН.— 1998.— № 7.— С. 43–51.
6. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине.— Уфа, 1995.— 87 с.
7. Дадали В.А. Процессы перекисного окисления в организме и природные антиоксиданты // Введение в частную микронутриологию.— Новосибирск, 1999.— С. 240–263.
8. Фархутдинов Р.Р., Загидуллин Ш.З., Абдраштова Н.Ф. и др. Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике // Здравоохран. Башкортостана.— 1996.— № 1.— С. 41–48.
9. Абдраштова Н.Ф., Фархутдинов Р.Р., Загидуллин Ш.З. и др. Сравнительный анализ влияния антибиотиков на свободнорадикальное окисление *in vitro* и *in vivo* // Бюл. экспер. биол.— 1998.— Т. 125, № 3.— С. 297–299.
10. Алехин Е.К., Богданова А.Ш., Плечев В.В., Фархутдинов Р.Р. Влияние лекарственных средств на процессы свободно-радикального окисления: Справочник.— Уфа, 2002.— 288 с.
11. Brada P.C., Sasso M.Dal., Mancini L., Sala M.T. Influence of Sub-Minimum Inhibitory Concentration of Cefodizim on the Phagocytosis, Intracellular Killing and Oxidative Bursts of Human Polymorphonuclear Leukocytes // Chemotherapy.— 1999.— № 45.— P. 166–174.
12. Brada P.C., Sasso M.Dal., Sala M.T. Sub-MIC Inhibitory concentrations of cefodizim interfere with various factors affecting bacterial virulence // J. Antimicrobial Chemotherapy.— 2000.— № 45.— P. 15–25.
13. Сакаева Д.Д. Влияние некоторых антибиотиков на иммунологические свойства организма при иммуносупрессиях: Автореф. дис...канд. мед. наук.— Уфа, 1996.— 22 с.

14. *Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И., Баймурзина Ю.Л. и др.* Определение антиокислительной активности методом регистрации хемилюминесценции // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. науч.-практ. семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 98–146.
15. *Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И.* Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сборник докладов научно-практического семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 147–154.
16. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Прибор для регистрации хемилюминесценции // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. науч.-практ. семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 155–172.

Поступила в редакцию 3.03.2006 г.
Рецензент *А.В.Козлов*.

УДК 616.381-002:615.03

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО УГЛЕРОДНОГО ГЕМОСОРБЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ

*Т.И.Долгих, В.Ф.Суровикин, Л.Г.Пьянова, П.Г.Пилипенко, В.Т.Долгих, С.И.Филиппов, Б.А.Рейс,
Т.В.Притыкина, Л.С.Лузянина, К.А.Низовой, А.В.Глушенко*

Омская государственная медицинская академия, Институт проблем переработки углеводов
СО РАН, Омск, Россия

THE INVESTIGATION OF NEW CARBONIC HEMOSORBENT USE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PERITONITIS

*T.I.Dolgikh, V.F.Surovikin, L.G.Pianova, P.G.Pilipenko, V.T.Dolgikh, S.I.Filippov, B.A.Reis,
T.V.Pritikina, L.S.Lusanina, K.A.Nisovoi, A.V.Glushenko*

Omsk state medical academy, The Institute of the carbohydrates processing problems SD RAS, Omsk,
Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведен сравнительный анализ сорбционной способности двух гемосорбентов: ВНИИТУ-1 и нового разработанного углеродного гемосорбента. Стендовые испытания показали, что новый углеродный гемосорбент в больших количествах, чем ВНИИТУ-1, сорбирует вещества низкой и средней молекулярной массы, билирубин, креатинин, мочевины, аммиак из плазмы крови больных с распространенным перитонитом. Авторы объясняют это особенностями его структуры и физико-химических свойств.

The authors carried out a comparative analysis of sorption ability for two hemosorbents: VNIITU-1 and new developed carbonic hemosorbent. New carbonic hemosorbent sorbed more low and medium molecular mass substances, bilirubin, creatinine, urea, ammonia than VNIITU-1 from plasma of the patients with diffuse peritonitis during performed tests. Authors explain this by structure and physico-chemical properties of new hemosorbent.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного патогенетического лечения больных с распространенным перитонитом в настоящее время остается одной из первостепенных в абдоминальной хирургии [1–3].

Одним из важнейших патогенетических факторов распространенного гнойного перитонита является эндогенная интоксикация [4, 5]. Токсическое воздействие на центральную нервную систему, печень, почки и другие органы могут оказывать токсины бактериального происхождения, продукты нарушенного обмена веществ и застойного кишечного содержимого: аммиака, индола, фенола, крезол и др. [6, 7]. Определенный вклад в развитие эндотоксемии вносит накопление в крови альдегидов и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) [8–10]. Для детоксикации применяются различные методы [11–14]. Гемосорбция как метод детоксикации организма, наряду с другими методами эфферентной терапии, используется в комплекс-

ном лечении больных с распространенным перитонитом [15, 16].

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности использования нового углеродного гемосорбента, разработанного в Институте проблем переработки углеводов СО РАН, в лечении больных с распространенным перитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанный нами углеродный гемосорбент предназначен для сорбции токсичных веществ, образующихся в организме при перитоните, и полностью соответствует требованиям современных медицинских технологий. Гемосорбент, полученный на основе дисперсного углерода, обладает высокой химической чистотой (содержание углерода не менее 99,5%, золы — не более 0,15%), высокой механической прочностью и характеризуется шлифованной поверхностью гранул. Углеродная основа, отсутствие пыли на поверхности и в порах придают ему повы-

шенную кровесовместимость и инертность по отношению к форменным элементам крови, обеспечивают хорошую динамику сорбционной очистки.

Гемосорбент углеродный относится к группе мезопористых сорбентов. Преобладающий объем пор позволяет проводить эффективную сорбцию токсичных веществ с низкой и средней молекулярной массой и размером молекул, соответствующим диаметру пор сорбента. Разработанный сорбент обладает стабильными физико-химическими показателями качества (табл. 1), имеет преимущественно мезопоры радиусом 40 нм.

Таблица 1
Физико-химические свойства сорбента

Исследуемый показатель	Норма показателя
Суммарный объем пор, см ³ /г (не менее)	0,40
Удельная поверхность по адсорбции азота, м ² /г	300–400
Количество мезопор, % (не менее)	60
Прочность гранул при истирании, % (не более)	0,30

ской клинической больницы скорой медицинской помощи, до и после сорбции. Плазму перфузировали с помощью аппарата УНИРОЛ-1 при скорости 15 мл/мин, соотношении плазма/сорбент 10 : 1 и объеме колонки 5 см³.

Стандартизованными методами определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» и спектрофотометра СФ-56А содержание ВНиСММ, билирубина, креатинина, мочевины, аммиака, с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия).

Проведена статистическая обработка результатов [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из табл. 2, углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1 достоверно уменьшал содержание ВНиСММ, креатинина и аммиака. Разработанный нами новый углеродный сорбент обладает более выраженными сорбционными свойствами по сравнению с ВНИИТУ-1. Он поглощает больше ВНиСММ на 12%, билирубина — на 25%, мочевины — на 26%, креатинина — на 43% больше, чем ВНИИТУ-1, а аммиака — столько же (табл. 2).

Таблица 2
Влияние сорбента на биохимические показатели плазмы крови больных с перитонитом ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Этапы исследования		
	до сорбции (I)	ВНИИТУ-1 (II)	новый сорбент (III)
Вещества низкой и средней молекулярной массы, усл. ед.	0,62±0,020	0,52±0,018**	0,46±0,014***^
Билирубин, мкмоль/л	30,4±1,33	29,1±1,22	21,6±0,36^^^
Мочевина, ммоль/л	4,6±0,20	4,3±0,22	3,2±0,13***^^^
Креатинин, мкмоль/л	72,2±1,58	64,4±2,06**	36,7±2,05***^^^
Аммиак, мкмоль/л	22,3±0,58	13,9±0,25***	13,6±0,29***

Примечание: * — $p_{I-II}, p_{I-III} < 0,05$; ** — $p_{I-II} < 0,01$; *** — $p_{I-II}, p_{I-III} < 0,001$; ^ — $p_{II-III} < 0,05$; ^^ — $p_{II-III} < 0,001$.

Стендовые испытания нового гемосорбента проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии. Результаты сравнивались с данными исследования ранее разработанного серийного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1.

Исследовали плазму крови 42 больных с распространенным перитонитом, находившихся в отделении гравитационной хирургии Город-

Таким образом, некоторые различия в структуре сорбентов, их физико-химических свойствах обеспечивают более высокую сорбционную способность нового углеродного сорбента, делают его использование более предпочтительным по сравнению с ВНИИТУ-1 при лечении больных с распространенным перитонитом, обуславливая необходимость проведения дальнейших клиничко-экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сазонов К.Н., Филенко Б.П., Борсак И.И. Высокочастотная инсуффляция лекарственного аэрозоля в брюшную полость в комплексном лечении острого распространенного перитонита // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 27–31.
2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. и др. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита // Хирургия. — 2003. — № 8. — С. 56–59.

3. *Ефименко Н.А., Кемеров С.В.* Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии распространенного гнойного перитонита в стадии полиорганной недостаточности // Воен.-мед. журн.— 2004.— № 2.— С. 33–39.
4. *Пахомова Г.В., Дорфман А.Г., Кифус Ф.В. и др.* Влияние пектина на показатели эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните в ранний послеоперационный период // Вестник интенсивной терапии.— 2004.— № 3.— С. 16–17.
5. *Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Пушкарев А.С. и др.* Эффективность перфузионных методов детоксикационной терапии в послеоперационном лечении больных с гнойным перитонитом // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 49–52.
6. *Ватазин А.В., Фомин А.М., Кошелев Р.В. и др.* Эффективность гемофильтрации при остром респираторном дистресс-синдроме у больных перитонитом // Вестн. РАМН.— 2005.— № 6.— С. 18–23.
7. *Македонская Т.П., Пахомова Г.В., Попова Т.С. и др.* Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.— 2004.— № 10.— С. 31–33.
8. *Гирш А.О., Долгих В.Т., Мальков О.А., Лукач В.Н.* Взаимосвязь параметров эндотоксикоза и иммунитета у больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 48–53.
9. *Петросян Э.А., Оноприев В.И., Повилиева Т.Л. и др.* Оценка состояния эндогенной интоксикации при развитии экспериментального желчного перитонита // Вестн. хир.— 2005.— № 4.— С. 28–30.
10. *Карякина Е.В., Белова С.В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика.— 2004.— № 3.— С. 3–8.
11. *Абдурахимов С.М., Соколов А.А., Гуревич К.Я. и др.* Клинико-экономический анализ применения методов экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 3–14.
12. *Порешина С.А., Бабаев М.А., Соловьева И.Н. и др.* Эффективность плазмафереза в профилактике и терапии синдрома полиорганной недостаточности после кардиохирургических операций // Вестник интенсивной терапии.— 2004.— № 4.— С. 78–81.
13. *Брискин Б.С., Демидов Д.А.* Энтеросорбция и ранняя нутритивная поддержка пектинсодержащим препаратом в лечении хирургического эндотоксикоза // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 2.— С. 3–9.
14. *Петров М.М., Таусон И.В., Фокина Т.В., Калинин Н.Н.* Некоторые аспекты клинического применения коротковолнового спектра ультрафиолетового облучения крови // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 10–12.
15. *Гуревич К.Я., Беляков Н.А., Соколов А.А.* Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 3.— С. 26–35.
16. *Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т.* Применение углеродных сорбентов с биоспецифической активностью в экстракорпоральной детоксикации // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 21–25.
17. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.

Поступила в редакцию 10.04.2006 г.
Рецензент *А.В.Соломенников*.

УДК 616.24-002:615.33

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

*А.Л.Ершов, И.А.Карпушина***Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, Санкт-Петербург, Россия**

CLINICAL EXPERIENCE OF DIRECTED ANTIBIOTIC TRANSPORT IN SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

*A.L.Ershov, I.A.Karpushina***Russian Center for emergency and radiation medicine, St.Petersburg, Russia**

© А.Л.Ершов, И.А.Карпушина, 2006 г.

Представлены результаты изучения *in vitro* способности различных клеток крови накапливать антибиотик цефтазидим. Показано, что таким свойством преимущественно обладают лейкоциты крови. На клинической стадии исследования изучены возможности применения аутолейкоцитов больного для направленного транспорта цефтазидима в очаг инфекции при лечении пациентов с тяжелыми формами внебольничной пневмонии. Полученные результаты показали, что включение указанной методики в комплексную терапию сопровождается достоверным снижением сроков госпитализации и летальности, а также более редким развитием осложнений пневмонии.

In vitro various cells are capable of accumulation of ceftazidime. Circulating white blood cells possess this property to a maximal extent. Clinical studies demonstrated the possibility to use auto-WBCs to direct ceftazidime transport to the site of infection in patients with severe community acquired pneumonia. Incorporation of the described method in complex therapy reduced hospital stay and mortality, as well as led to reduced number of pneumonia complications.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с тяжелыми вариантами течения внебольничной пневмонии нередко представляет существенные трудности, которые преимущественно обусловлены сложностью подбора адекватной антибактериальной терапии. В данной ситуации оправданы не только поиск новых противомикробных препаратов, но и использование методик, позволяющих повысить терапевтическую эффективность уже известных антибиотиков.

В связи с этим для клинической практики может быть привлекательным метод направленного транспорта антибиотиков (НТА) (в англоязычной литературе используется термин «antimicrobial agent delivery»), который, по-видимому, был впервые предложен R.R.Root (1981) [1]. Несмотря на достаточно длительный период изучения, НТА сравнительно мало известен клиницистам и редко используется в практической медицине.

Концепция направленного транспорта антибиотиков основана на допущении, что терапевтическая эффективность антибиотика может

быть существенно повышена при целенаправленной «доставке» антимикробного средства непосредственно в очаг бактериального воспаления на искусственных или естественных «носителях», способных присоединять и удерживать препарат. В идеальном случае «носитель» должен высвобождать препарат в очаге инфекции без снижения его антимикробной активности [2, 3].

Разумеется, технически важной является приемлемость «носителя» для введения в кровеносное русло, а также отсутствие общих или локальных негативных реакций, связанных с его применением.

При планировании данного исследования мы исходили из предпосылки, что наиболее подходящим естественным «носителем» антибиотиков в очаг легочной инфекции могут оказаться аутолейкоциты больного [3], и в этом случае облечение лейкоцитной массы гелий-неоновым лазером перед экстракорпоральным насыщением антибиотиками может способствовать активизации клеток и повышенному накоплению в них указанных препаратов [4–7].

Целью данного исследования была оценка эффективности применения отдельных типов клеток крови при направленном транспорте цефтазида у пациентов с тяжелыми формами внебольничной пневмонии.

Для достижения поставленной цели исследование проводилось в два этапа: на первой стадии изучалась способность различных клеток крови *in vitro* накапливать антибактериальный препарат (цефтазидим), а также определялась степень влияния различных режимов излучения гелий-неонового лазера на указанный процесс. На втором этапе исследования оценивалась клиническая эффективность применения НТА (с использованием взвеси аутолейкоцитов в качестве носителя антибиотика) у больных с указанной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Способность эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов накапливать цефтазидим изучалась следующим образом. 20 мл венозной крови, взятой до начала антибиотикотерапии у больных с пневмонией, смешивали с 3,8% раствором натрия цитрата в соотношении 4 : 1, центрифугировали (центрифуга «РС-6», Бишкек, Киргизия) со скоростью 2500 об/мин в течение 20 мин (температура +4° С), после чего плазму удаляли, а клеточный осадок дважды отмывали изотоническим раствором натрия хлорида. Целью отмывки клеток было удаление белков крови, способных влиять на процессы накопления антибиотиков эритроцитами, лимфоцитами и лейкоцитами. Затем надэритроцитный клеточный слой собирали микропипеткой на границе клеточного слоя и надосадочной жидкости. Эритроциты отбирали микропипеткой со дна пробирки. Для выделения лимфоцитов из надэритроцитного клеточного слоя использовалась методика с применением фиколл/верографикового градиента. В полученных трех образцах, содержащих соответственно эритроциты, лейкоциты и лимфоциты, определяли степень однородности клеточного состава (гемоцитометр GC-4MX-a, «Roshe», Швейцария).

Затем путем разведения изотоническим раствором натрия хлорида выравнивали концентрацию клеток во всех пробирках. В каждую из пробирок добавляли стандартную дозу цефтазида (из расчета 50 мг препарата в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида на 1 мл полученной клеточной взвеси) и АТФ (1 мл 1% раствора). Продолжительность контакта клеток крови и антибиотика составляла 10 мин. Далее пробирки с пробами центрифугировали (параметры центрифугирования оставались прежними). Надосадочную жидкость удаляли. После этого в каждую из пробирок добавляли дистиллированную воду

в соотношении 1 : 1 (для возникновения гемолиза клеток). Целью провоцирования гемолиза была последующая оценка суммарной концентрации антибиотика (внутриклеточной и связанной с фиксацией препарата на наружной мембране клетки). Через 30 мин 0,5 мл гемолизата из каждой пробирки добавляли в лунки стандартных размеров (диаметр 6 мм), выполненные на поверхности агара, засеянной культурой *Staph. aureus*. Бактерицидный эффект гемолизата клеток учитывали после 24 ч инкубации в термостате (37° С). В качестве контроля выступала зона задержки роста вокруг лунки, содержащей 25 мг цефтазида на 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Для исключения самостоятельного бактерицидного эффекта гемолизата лейкоцитов использовалась описанная выше методика с оценкой зоны подавления гемолизатом роста *Staph. aureus*. Использовался гемолизат лейкоцитов, которые не имели контакта с антибиотиком (клетки получали в процессе первого сеанса цитафереза на аппарате ФК-3,5, производство «Биофизаппаратура», Россия).

Влияние излучения гелий-неонового лазера (длина волны 633,3 нм, мощность 3 мВт; аппарат «Тулон», производство «Медлаз Нева», Россия) на процесс аккумуляции антибиотика лейкоцитами *in vitro* изучали следующим образом: 20 мл лейкоцитарной массы больных, полученной во время первого сеанса цитафереза (см. ниже), разделяли на лейкоциты и лимфоциты с применением фиколл/верографикового градиента. Лейкоцитарную фракцию разделяли на 4 пробирки. Лейкоциты из первых трех пробирок облучали гелий-неоновым лазером с экспозициями 1, 3 и 10 минут, соответственно. Лейкоциты из четвертой пробирки лазерному облучению не подвергались и служили контролем. Дальнейшее исследование антимикробных свойств лейкоцитов, подвергшихся лазерному облучению, осуществлялось по описанной выше методике.

Во второй (клинический) этап исследования были включены 47 пациентов с внебольничной пневмонией, поступившие на стационарное лечение в связи с неэффективностью терапии на догоспитальном этапе. Все пациенты поступили на 3–5-е сутки от начала заболевания. После получения информированного согласия больные были распределены в одну из двух групп с соблюдением принципов проведения рандомизированного исследования. В основную группу вошли 33 пациента (мужчин — 21, женщин — 12; возраст от 32 до 78 лет, средний возраст $55 \pm 2,3$ года). Контрольную группу составили 14 человек (мужчин — 9, женщин — 5; возраст от 29 до 76 лет, средний возраст $52 \pm 1,7$ года).

Диагноз «внебольничная бактериальная пневмония» был верифицирован по результатам

клинического наблюдения, рентгенологического и лабораторных исследований (включая микробиологические методы). Диагноз считали установленным при одновременном обнаружении следующих признаков: острое наступление заболевания, лихорадка в сочетании с продуктивным кашлем, появление «свежих» инфильтрационных изменений на рентгенограммах, лейкоцитозом, высевам патогенных микроорганизмов из мокроты (полученной аспирационным путем при бронхоскопии) при их концентрации бактерий $\geq 1 \times 10^4$ КОЕ в 1 мл аспирата. Больные с пневмонией на фоне онкологической патологии, с туберкулезом легких, а также с воспалениями легких, неподдающимися этиологической идентификации, из исследования исключались.

По условиям эксперимента антибактериальная терапия у больных обеих групп заключалась во введении цефтазидима (1000 мг 3 раза в сутки, внутривенно капельно). Группы различались по способу введения утренней дозы антибиотика: в основной группе цефтазидим вводился по методике НТА, в то время как в контрольной группе для введения антибиотика использовался традиционный путь (внутривенно капельно).

При проведении НТА за основу было взято описание процедуры, данное С.В.Лохвицким и соавт. (1992) [8]. Наша модификация указанной методики заключалась в использовании излучения гелий-неонового лазера на этапе экстракорпоральной обработки взвеси лейкоцитов. Лейковзвесь получали в ходе проведения процедуры цитафереза на аппарате ФК-3,5. Процедуру прекращали при достижении объема взвеси лейкоцитов 200 мл. Содержание лейкоцитов в 1 мл полученной взвеси контролировалось на гемоцитометре. На протяжении 3 мин лейкозвесь облучалась с помощью лазера внутри пластикового контейнера «Гемакон 500/300» (при непрерывном перемешивании содержимого контейнера). Непосредственно вслед за лазерным облучением, в соответствии с рекомендациями С.В.Лохвицкого и соавт. [9], в «Гемакон» вводили АТФ (1 мл 1% раствора) и антибактериальный препарат, при этом доза цефтазидима, использованная в ходе одной процедуры НТА, не отличалась от разовой внутривенной дозы (т. е. составляла 1000 мг).

Длительность экстракорпорального взаимодействия лейкозвеси и антибиотика составляла 10 мин, после чего обработанные клетки крови возвращали в организм больного внутривенно капельно.

Другие компоненты проводимой терапии в обеих группах больных не различались между собой и включали в себя: назначение препаратов с бронхолитическим и муколитическим эффектом, кислородотерапию, дезинтоксикационную

терапию (введение солевых растворов внутривенно), назначение гепарина подкожно, антиоксидантов.

В обеих группах критериями прекращения сеансов НТА (так же как и внутривенного введения антибиотика) являлись: стойкая (более 3 дней) нормализация температуры тела в сочетании:

а) с прекращением или выраженным ослаблением кашля;

б) с прекращением отделения или выраженным снижением объема с одновременным изменением характера отхаркиваемой мокроты (переход гнойной мокроты в слизистую);

в) с нормализацией количества лейкоцитов и формулы крови;

г) с положительной динамикой по данным рентгенографии грудной клетки.

Терапевтическая эффективность включения метода НТА в лечение оценивалась по сопоставлению в обеих группах длительности антибиотикотерапии, общих сроков госпитализации, по количеству осложнений, а также внутрибольничной летальности.

Статистический анализ различий между группами больных проводился с помощью t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования (in vitro)

Было выполнено исследование 20 образцов венозной крови пациентов с внебольничной пневмонией по оценке способности эритроцитов, лимфоцитов и лейкоцитов накапливать цефтазидим.

При сопоставлении бактерицидного эффекта гемолизата клеток, контактировавших с антибиотиком, были получены результаты, отличающиеся высокой однородностью. Во всех проведенных опытах зоны задержки роста культуры *Staph. aureus* были максимальными вокруг лунок, содержащих гемолизат лейкоцитов. Гемолизат лимфоцитов обладал минимальной бактерицидной активностью, размеры зон задержек роста вокруг данных лунок были достоверно меньше, чем в контрольных пробах. Гемолизат эритроцитов был полностью лишен какого-либо бактерицидного эффекта (рис. 1).

Были проведены исследования бактерицидной активности гемолизата лейкоцитов, не имевших предварительного контакта с антибиотиками. Использованная в эксперименте методика не позволила выявить зоны задержек роста стафилококка вокруг лунок с гемолизатом лейкоцитов.

Результаты применения излучения гелий-неонового лазера в качестве фактора, модифициру-

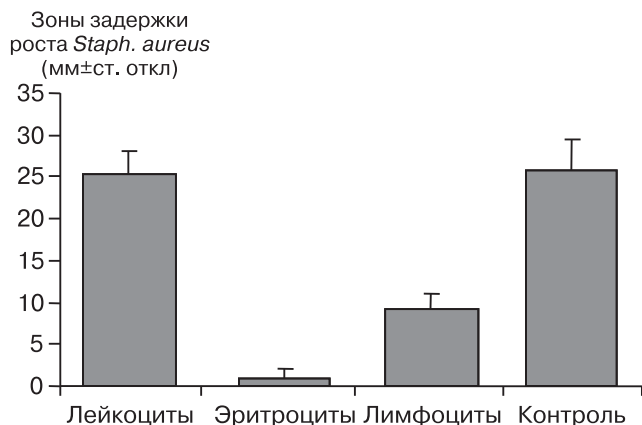


Рис. 1. Размеры зон задержки роста *Staph. aureus* вокруг лунок с образцами гемолизата различных клеток крови и контрольной пробы.

ющего способность клеток крови накапливать цефтазидим *in vitro*, в целом оказались негативными (рис. 2). Лазерное излучение продолжительностью 1, 3 и 10 мин не вызывало достоверного изменения бактерицидных свойств гемолизатов всех видов клеток крови. Облучение гелий-неоновым лазером лейкоцитов на протяжении 3 мин сопровождалось некоторой тенденцией к увеличению зон задержек роста вокруг лунок с гемолизатом данных типов клеток. После облучения гелий-неоновым лазером эритроцитов и лимфоцитов не удалось выявить даже минимальные изменения бактерицидных свойств гемолизатов клеток.

Второй этап исследования (*in vivo*)

Основная и контрольная группы не имели статистически достоверных различий по половому и возрастному составу больных. По данным рентгенологического обследования у 82% пациентов из основной группы и у 79% пациентов контрольной группы пневмония локализовалась в од-

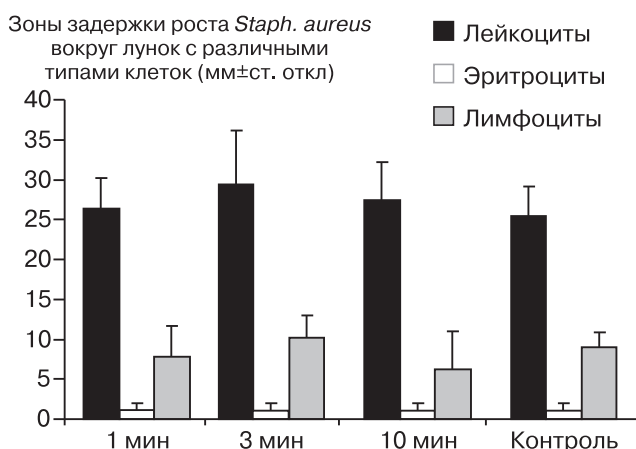


Рис. 2. Влияние различных экспозиций излучения гелий-неонового лазера на размеры зон задержки роста вокруг лунок с гемолизатом некоторых типов клеток крови.

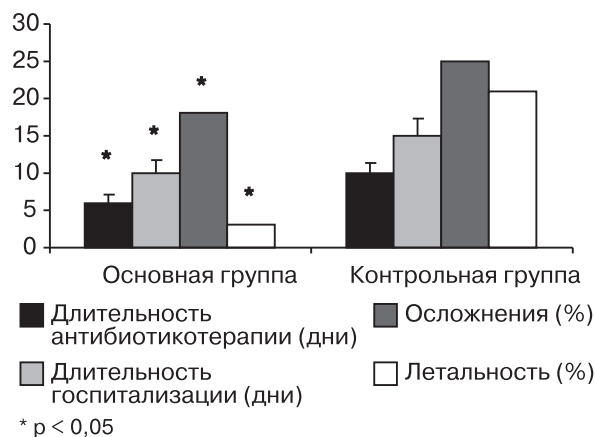
ной доле, у остальных больных пневмония охватывала более одной доли. Результаты первоначального микробиологического исследования, выполненного в 1-е сутки госпитализации, представлены в таблице. Почти у $1/3$ пациентов из каждой группы пневмония имела полиэтиологический характер (в основной группе — у 30,3%, в основной — у 35,7%; различия недостоверны).

В контрольной группе у 3 (21%) пациентов монотерапия цефтазидимом в течение первых 3 сут госпитализации оказалась неэффективной и потребовала назначения дополнительных антибактериальных препаратов. В основной группе подобные ситуации наблюдались существенно реже — необходимость в применении второго антибиотика возникла только у 4 (12%) больных ($p < 0,05$).

Использование НТА сопровождалось достоверным сокращением длительности применения антибиотикотерапии и общих сроков госпитализации больных, а также приводило к существенному уменьшению частоты развития осложнений пневмонии (рис. 3).

Эффект НТА в определенной степени зависел от возраста больных и оказался максимальным в группе пациентов до 55 лет (данные не представлены).

Прямое измерение концентрации цефтазида как на клеточной мембране, так и внутри клеток крови сопряжено с большими техническими трудностями, требует использования специальной дорогостоящей аппаратуры и является в настоящее время практически недоступным для лечебно-профилактических учреждений. В связи с этим для оценки способности клеток крови накапливать цефтазидим в представленной работе использовался косвенный метод, основанный на способности гемолизата эритроцитов, лимфоцитов и лейкоцитов оказывать бактерицидное действие на стандартную культуру *Staph. aureus*. Не



* $p < 0,05$

Рис. 3. Сопоставление длительности антибиотикотерапии, сроков госпитализации, частоты возникновения осложнений и летальности у пациентов основной и контрольной групп.

давая прямого ответа на вопрос о содержании препарата на внешних мембранах и внутри клетки, предложенный метод позволяет проводить интегральную оценку способности эритроцитов, лимфоцитов и лейкоцитов аккумулировать цефтазидим. Кроме того, применение данной методики позволяет судить о степени сохранности антимикробных свойств лекарственного препарата.

Таким образом, предложенный подход отвечал требованиям, поставленным перед началом проведения исследования.

Оценивая полученные результаты, следует согласиться с данными ранее выполненных исследований, показавших решающую роль лейкоцитов в процессах накопления антибиотиков при экстракорпоральном взаимодействии крови и противомикробных препаратов [3]. По-видимому, в отношении цефтазида подобных свойств полностью лишены эритроциты и лимфоциты.

Лазерное облучение клеток крови *in vitro* не дало ожидаемого эффекта — повышения способности использованных компонентов крови к накоплению цефтазида.

Первые результаты клинического применения НТА с использованием цефтазида и лейкоцитарной взвеси в качестве носителя антибиотика внушают определенный оптимизм. Сопоставление данных, касающихся таких основополагающих критериев эффективности лечения, как уровень летальности, сроки госпитализации, частота развития осложнений в контрольной и основной группах, свидетельствуют о желательности применения НТА при тяжелых формах внебольничной пневмонии.

Более спорным является вопрос о целесообразности использования лазерного облучения лейкоцитов перед контактом этих клеток с антибактериальным препаратом. Как указывалось,

в соответствии с нашими данными, полученными *in vitro*, это дополнительное воздействие на лейкоциты мало результативно в отношении аккумуляции цефтазида. Однако публикации прошлых лет, основанные на исследованиях *in vivo*, свидетельствуют о достаточно разнообразных терапевтических эффектах излучения гелий-неонового лазера у больных с бактериальной инфекцией. Как было показано, значительная часть позитивного действия излучения лазера (в частности — улучшение реологических свойств крови) может быть реализована преимущественно на уровне целостного организма [6].

Разумеется, в вопросе о клиническом использовании НТА у больных с пневмонией, так же как и при большинстве других локализаций бактериального процесса, остается очень много неясного. Вполне очевидно, что цефтазидим не может рассматриваться в качестве средства выбора и даже основного препарата у всех пациентов с внебольничным воспалением легких. В этой связи возникает вопрос о возможности замены цефтазида при НТА на другие, более эффективные антибиотики широкого спектра действия или комбинацию нескольких препаратов.

К настоящему времени установлено, что способность лейкоцитов аккумулировать антибиотики не является универсальной и сильно варьируется в зависимости от химической структуры препарата [2]. Механизмы, обеспечивающие накопление клетками крови тех или иных антимикробных препаратов, остаются практически не изученными. В доступной литературе мы не смогли обнаружить публикаций, посвященных изучению аккумуляции цефтазида лейкоцитами.

Таким образом, полученные нами данные позволяют в определенной мере расширить информацию по данному вопросу.

Таблица

Частота выявления различных возбудителей пневмонии в аспирате из трахеобронхиального дерева у пациентов основной и контрольной групп

Возбудитель	Основная группа	Контрольная группа
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14 (30%)	8 (23%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (17%)	6 (17%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (15%)	6 (17%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6%)	1 (3%)
<i>Streptococcus milleri</i> группа	3 (6%)	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (6%)	4 (11%)
<i>Legionella spp.</i>	3 (6%)	1 (3%)
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (6%)	4 (11%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2%)	1 (3%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2%)	—
Другие	2 (4%)	4 (11%)

Примечание: у одного пациента могло обнаруживаться более одного возбудителя в диагностически значимой концентрации ($\geq 1 \times 10^4$ КОЕ/мл).

Широкому внедрению использования НТА при лечении внебольничных пневмоний с тяжелым течением препятствуют трудоемкость метода, необходимость дополнительного привлечения дорогостоящей техники и обученного персонала [9, 10]. В то же время применение НТА может быть клинически и экономически оправданным лишь при разработке строгих показаний и противопоказаний. Нами сделан лишь первый шаг в этом направлении — показана существенно большая эффективность метода у пациентов в возрасте до 55 лет.

Способность лейкоцитов переносить антибиотик в очаг воспаления — лишь небольшая часть комплексного процесса взаимодействия «антибиотик — клетка крови». Требуется основательного изучения механизмы накопления препарата: фиксации на внешних мембранах клетки, проникновения внутрь лейкоцита, взаимодействия с внутриклеточными органеллами; способность клетки высвобождать активную форму лекарства и т. д. Кроме того, концентрация антибиотика в различных средах организма может резко различаться. В силу градиента концентраций внутри клетки и во внешней среде те-

оретически возможен преждевременный выход препарата из лейкоцитов задолго до достижения очага воспаления.

Представляется, что метод направленного транспорта антибиотиков заслуживает дальнейшего изучения, а раскрытие механизмов его терапевтического действия позволит оптимизировать и индивидуализировать показания к его клиническому применению.

ВЫВОДЫ

1. Лейкоциты могут быть использованы в качестве естественного носителя при проведении направленного транспорта антибиотика цефтазидима.

2. Включение направленного транспорта цефтазидима в комплексную терапию пациентов с тяжелыми формами внебольничной пневмонии сопровождается существенным клиническим эффектом, выражающимся в сокращении продолжительности антибиотикотерапии и сроков госпитализации, уменьшении количества осложнений заболевания и снижении внутрибольничной летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Root R.R., Isturiz A., Molavi A. et al. Interactions between antibiotics and human neutrophils in the killing of staphylococci // J. Clin. Invest.— 1981.— Vol. 67.— P. 247–259.
2. Mandell G.L., Coleman E. Uptake, transport, and delivery of antimicrobial agents by human polymorphonuclear neutrophils // Antibact. Agents and Chemother.— 2001.— Vol. 45, № 6.— P. 1794–1798.
3. Frank M.O., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L. In vitro demonstration of transport and delivery by polymorphonuclear leukocytes // Antimicrob.— 1992.— Vol. 36.— P. 2584–2588.
4. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональный потенциал лейкоцитов // Бюлл. exper. биол.— 1997.— Т. 123, № 4.— С. 395–398.
5. Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V. et al. Low Power Laser Irradiation Induces Leukocyte Priming // Gen. Physiol. Biophys.— 1998.— Vol. 17, № 4.— P. 365–376.
6. Клебанов Г.И., Страшкевич И.В., Чичук Т.В. и др. Влияние эндогенных фотосенсибилизаторов на лазер-индуцированный прайминг лейкоцитов крови // Биол. мембраны.— 1998.— Т. 15, № 3.— С. 273–285.
7. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи соврем. биол.— 1999.— Т. 119, № 5.— С. 462–475.
8. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и др. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохран. Казахстана.— 1992.— № 8.— С. 22–24.
9. Швецов Д.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— Караганда, 1996.— 22 с.
10. Ержанов О.Н., Швецов Д.А., Даниярова Б.А. Введение антибиотиков в клеточной взвеси крови при плазмаферезе в лечении острых абсцессов легких, осложненных пиопневмотораксом // Тр. 3-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство».— М., 1996.

Поступила в редакцию 1.03.2006 г.
Рецензент А.М. Зайчик.

УДК 616.831.8-009.17:615.2

ЭНТЕРОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, А.К.Мартынов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ENTEROSORPTION IN COMPLEX TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS

V.D.Kosachev, N.M.Zhulev, A.K.Martynov

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Представлены результаты лечения 83 больных с миастенией с применением энтеросорбции, которые оценивались с использованием клинических, электромиографических и электронейромиографических методов. Были выявлены объективные критерии положительного терапевтического эффекта энтеросорбции в комплексном лечении миастении, подготовке больных к тимэктомии, а также при гормонозависимых и прозеринорезистентных формах заболевания.

Eighty three myasthenia patients were subjected to enterosorption. The results were evaluated by clinical, electromyographic, and electromyographic methods. Objective criteria of positive therapeutic effects of enterosorption were obtained in pre-thymectomy period, as well as hormone-dependent and proserine-resistant forms of the disease.

ВВЕДЕНИЕ

Миастения — тяжелое нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1–3].

В развитии данного заболевания большое значение имеют аутоиммунные нарушения — образование аутоантител к никотиновому холинорецептору концевой пластинки мышечного волокна, в результате чего нарушается нейротрансмиссия на уровне нервно-мышечного синопса [4–6].

Отсутствие у ряда больных с миастенией положительного эффекта от применения традиционных методов лечения, наличие так называемых прозеринорезистентных и гормонозависимых форм, а также возможное развитие осложнений при частом повторном применении обменного плазмафереза и гемосорбции определяют дальнейший поиск эффективных средств и методов патогенетической терапии [7–10].

На сегодняшний день причины, запускающие аутоиммунный механизм у больных с миастенией, остаются неизвестными. Высказывается предположение о роли наследственных факторов в развитии аутоиммунного процесса, роли вирусной и бактериальной инфекции. В последнее время большое внимание уделяется роли перекрестнореагирующих антител в развитии и поддержании аутоиммунного процесса при миастении. В связи с этим ряд исследователей

обратили внимание на антигенную идентичность главной иммунной области ацетилхолинового рецептора постсинаптической мембраны и полипептидных участков клеточной мембраны условно-патогенной микрофлоры кишечника человека (*E. coli*, *Proteus*), что, по мнению авторов, может быть одним из механизмов, запускающих аутоиммунный процесс при миастении [11]. Данное обстоятельство послужило для нас обоснованием к проведению курса энтеросорбции (ЭС) у больных с миастенией для воздействия на один из возможных патогенетических механизмов заболевания — снятие или уменьшение антигенного раздражения.

В основе данного метода лежит связывание и выведение из организма через желудочно-кишечный тракт с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток [12, 13]. Преимущество ЭС определяется отсутствием противопоказаний, осложнений, изменений биохимического состава крови и его неинвазивностью [8, 12, 14].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности энтеросорбции в комплексном лечении миастении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭС была проведена 83 больным с генерализованной формой миастении в возрасте от 16 до 65 лет и длительностью заболевания от 6 мес до 17 лет. Больных с тяжелой степенью заболевания

было 32 (38,6%) человека, средней степенью тяжести — 51 (61,4%). Женщин было 58 (69,9%), мужчин — 25 (30,1%). Все больные принимали антихолинэстеразные препараты (АХЭП) от 5 до 14 стандартных доз, 17 (20,5%) человек получали гормональную терапию (преднизолон). У 38 (45,8%) пациентов проведено оперативное лечение — тимэктомия.

Распределение пациентов, которым проводилась ЭС, по форме и тяжести заболевания, представлено в табл. 1.

миографический метод исследования. Регистрировалась биоэлектрическая активность дельтовидной мышцы с помощью накожных электродов при первом сокращении и после физической нагрузки (20 сокращений). Данные исследования выполнялись до и после проведения курса ЭС.

Кроме того, проводили ритмическую стимуляцию локтевого нерва супрамаксимальными стимулами (в точке его проекции на уровне локтевого сустава) для определения степени измене-

Таблица 1

Распределение пациентов с генерализованной формой миастении, которым проводилась энтеросорбция, по степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Генерализованная форма	
	количество	%
Тяжелая (с нарушением дыхания)	12	14,5
Тяжелая (без нарушения дыхания)	20	24,1
Средняя	51	61,4
Итого	83	100,0

Из табл. 1 следует, что тяжелая генерализованная форма миастении наблюдалась у 32 (38,6%) больных, средняя степень тяжести — у 51 (61,4%) человека. У 12 больных с тяжелой степенью заболевания отмечалось нарушение функции дыхания.

Полифепан назначали 3–4 раза в сутки: утром до завтрака, в перерывах между приемами пищи и перед сном по одной десертной ложке (0,3–0,5 г/кг массы тела), предварительно размешивая в $\frac{1}{2}$ стакана воды. Препарат принимали за 1,5–2 ч до приема пищи и медикаментозных средств. Курс лечения 3–4 недели.

Лечебный эффект энтеросорбции оценивался по степени регресса миастенических симптомов и снижения стандартных доз АХЭП. Использовались следующие критерии:

1. Полная компенсация — исчезновение всех миастенических симптомов с отменой АХЭП или снижение их доз до 70–80%.

2. Значительная компенсация — исчезновение большинства миастенических симптомов со значительным улучшением состояния пациента и снижением стандартных доз АХЭП в среднем на 50%.

3. Умеренная компенсация: все миастенические симптомы сохраняются, но степень их выраженности заметно уменьшается, умеренно улучшается состояние больного, стандартные дозы АХЭП снижаются в среднем на 30%.

4. Компенсация отсутствует: регресс миастенических симптомов отсутствует, дозы АХЭП остаются прежними.

Для оценки эффективности ЭС в лечении больных с миастенией использовали электро-

ния М-ответа с мышцы гипотенара. Стимуляция нерва осуществлялась в течение 2–3 секунд с частотой 3 импульса в 1 секунду и определялась глубина декремента — степень снижения амплитуды пятого М-ответа по отношению к первому, которая выражается в процентах. Декремент амплитуды, превышающий 10,0%, рассматривался как нарушение нервно-мышечной передачи и наличие положительной пробы на патологическую мышечную утомляемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования больных после проведения курса энтеросорбции представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показывает, что после проведенного курса ЭС полной компенсации миастенических симптомов не было отмечено. Значительная компенсация зарегистрирована у 17 (20,5%) пациентов, преимущественно со средней степенью тяжести заболевания — 12 (14,5%). У данной группы больных регрессировала большая часть миастенических симптомов, значительно улучшилось их состояние, что позволило снизить суточную дозу АХЭП на 50,2%. Умеренная компенсация миастенических симптомов выявлена у 38 (45,8%) пациентов. Суточная доза АХЭП была снижена на 29,7%. Отсутствовало улучшение у 28 (33,7%) больных. Следует отметить, что во время курса ЭС у 62 (74,7%) больных действие АХЭП наступало быстрее, и продолжительность его увеличивалась в среднем на 1–2 ч, что позволяло снижать терапевтическую дозу препарата.

Таблица 2

Степень компенсации миастенических симптомов у больных с миастенией после курса энтеросорбции

Степень тяжести	Степень компенсации миастенических симптомов								Всего	
	полная		значительная		умеренная		отсутствует			
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Тяжелая (с нарушением дыхания) (n=12)	—	—	2	16,7 (2,4)	8	66,6 (9,6)	2	16,7 (2,4)	12	100,0
Тяжелая (без нарушения дыхания) (n=20)	—	—	3	15,0 (3,6)	8	40,0 (9,6)	9	45,0 (10,8)	20	100,0
Средняя (n=51)	—	—	12	23,6 (14,5)	22	43,1 (26,6)	17	33,3 (20,5)	51	100,0
Итого	—	—	17	(20,5)	38	(45,8)	28	(33,7)	83	100,0

Примечание: в скобках — процент от общего числа пациентов, которым проводилась энтеросорбция.

Степень дыхательных нарушений значительно и умеренно уменьшилась у 10 больных, у 2 человек их выраженность оставалась прежней.

Итак, положительный терапевтический эффект в виде выраженной и умеренной компенсации миастенических симптомов наблюдался у 55 (66,3) больных, у 28 (33,7%) человек достоверного положительного терапевтического действия выявлено не было.

После курса ЭС проведены ЭМГ-исследования дельтовидной мышцы и анализ изменения амплитуды суммарной биоэлектрической активности после первого сокращения и физической нагрузки (20 сокращений). Также оценивали динамику величины декремента с помощью ритмической стимуляции локтевого нерва (табл. 3).

ной группе, состоявшей из 40 человек, глубина декремента составила $7,4 \pm 0,9\%$.

После проведения курса ЭС показатели ЭМГ у всех больных с миастенией улучшились. У пациентов с тяжелой степенью миастении исходная суммарная амплитуда ЭМГ увеличилась до $697,5 \pm 63$ мкВ ($p < 0,05$), а у больных со средней степенью тяжести — до $819,4 \pm 61$ мкВ ($p < 0,01$). После физической нагрузки (20 сокращений) амплитуда суммарной ЭМГ также достоверно возросла по сравнению с первоначальными величинами: у пациентов с тяжелой степенью миастении до $431,8 \pm 53$ мкВ ($p < 0,05$), а у больных со средней степенью тяжести — до $621,9 \pm 54$ мкВ ($p < 0,01$). При ритмической стимуляции глубина декремента уменьшилась у пациентов с тяжелой степенью миастении до $22,1 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$),

Таблица 3

Показатели ЭМГ-исследования больных с миастенией до и после проведения энтеросорбции ($M \pm m$)

Время обследования	Величина суммарной амплитуды ЭМГ, мкВ				Глубина декремента, %	
	тяжелая степень (n=32)		средняя степень (n=51)		тяжелая степень (n=32)	средняя степень (n=51)
	после 1 сокращения	после 20 сокращений	после 1 сокращения	после 20 сокращений	после 5 стимулов	
До энтеросорбции	$483,4 \pm 51$	$328,6 \pm 47$	$592,3 \pm 48$	$407,5 \pm 45$	$25,6 \pm 1,3$	$23,4 \pm 1,2$
После энтеросорбции	$697,5 \pm 63$	$431,8 \pm 53$	$819,4 \pm 61$	$621,9 \pm 54$	$22,1 \pm 1,4$	$17,8 \pm 1,3$
p	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$

Из данных табл. 3 следует, что до проведения ЭС суммарная амплитуда ЭМГ у больных с тяжелой степенью миастении была значительно снижена и составляла $483,4 \pm 51$ мкВ, после нагрузки — $328,6 \pm 47$ мкВ, у пациентов со средней степенью тяжести заболевания — соответственно $592,3 \pm 48$ мкВ и $407,5 \pm 45$ мкВ.

При ритмической стимуляции глубина декремента у больных с тяжелой степенью миастении составила $25,6 \pm 1,3\%$, у пациентов со степенью тяжести заболевания — $23,4 \pm 1,2\%$. В контрольной

а у больных со средней степенью тяжести — до $17,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$).

Следовательно, полученные данные ЭМГ и ЭНМГ объективно и достоверно указывают на уменьшение синаптического блока у больных с миастенией после проведенного курса ЭС.

Данные катанеза свидетельствуют о том, что полученный положительный клинический эффект у больных со средней степенью тяжести миастении сохранялся в среднем 1,5–2 мес, у пациентов с тяжелой степенью — 1–1,5 мес. Кли-

ническое состояние больных коррелировало с данными ЭМГ-исследования.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте эн-

теросорбции в лечении больных с миастениями. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение этого метода в комплексном лечении миастении, в том числе ее гормонозависимых и прозеринорезистентных форм, а также при подготовке пациентов к проведению тирэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н. Миастения у детей и подростков.— СПб.: СПбМАПО, 1999.— 210 с.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения.— М.: Медицина, 1996.— 224 с.
3. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения.— М.: Медицина, 1984.— 270 с.
4. Гехт Б.М. Терапевтическая и клиническая электромиография.— Л.: Наука, 1990.— 228 с.
5. Лобзин В.С., Полякова Л.А., Федотова Т.А. Диагностика, патогенез и лечение миастении при опухолях вилочковой железы // Сов. медицина.— 1988.— № 12.— С. 79–82.
6. Серов В.В., Заратьянц О.В. Аутоиммунизация: Новые факты, спорные вопросы, перспективы изучения // Тер. арх.— 1991.— № 6.— С. 4–11.
7. Беляков Н.А. Эфферентная терапия // Альтернативная медицина / Под ред. Н.А.Белякова.— СПб. — Архангельск, 1994.— С. 225–265.
8. Климова Т.Т., Санадзе А.Г., Скоромец А.А. и др. Возможности применения энтеросорбции в лечении миастении // Журн. невропатол. и психиатр.— 1991.— Т. 91, Вып. 9.— С. 25–27.
9. Маршания З.С., Санадзе А.Г. и др. // Клин. мед.— 1987.— № 7.— С. 21–24.
10. Пахомов В.Н., Смирнова Н.В. // Ошибки и осложнения в экстренной хирургии: Инвазивные методы лечения бронхиальной астмы.— Петрозаводск, 1988.— С. 87–88.
11. Лобзин В.С., Жулев Н.М., Полякова Л.А. и др. Эфферентная терапия — гемосорбция и энтеросорбция // Новое в диагностике и лечении нервных болезней: Мат. кафедры невропатологии СПбМАПО / Под ред. В.С.Лобзина.— СПб., 1993.— С. 85–86.
12. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н. и др. Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 2.— С. 20–26.
13. Беляков Н.А. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— 336 с.
14. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Малахова М.Я. и др. // Физиология человека.— 1989.— Т. 15, № 1.— С. 143–147.

Поступила в редакцию 18.04.2006 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

УДК 546-4:632.934.3

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА

Ю.С.Сидоренко, Л.А.Орловская, Е.М.Франциянц, Н.В.Солдаткина, Л.Э.Емельянова
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

CHEMOTHERAPY MEDICATIONS DISTRIBUTION IN ORGANS AND TISSUES IN EXPERIMENTS ON AUTO-MEDIA

Yu.S.Sidorenko, L.A.Orlovskaya, E.M.Frantziants, N.V.Soldatkina, L.E.Emelyanova
Rostov Scientific-Research Oncology Institute, Rostov-on-Don, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведено исследование содержания химиопрепаратов в органах и тканях при интраоперационной внутривенной и местной внутритканевой химиотерапии на аутосредах организма в эксперименте (85 белых беспородных крыс) и в клинической практике (60 больных раком толстой кишки). В результате установлено, что связывание химиопрепарата с эритроцитами приводит к увеличению времени его циркуляции в кровеносном русле при внутривенном введении, депонированию эритроцитов, связавших препарат, в органах ретикулоэндотелиальной системы, особенно в селезенке, с последующим их постепенным выходом и длительным поддержанием концентрации препарата в кровеносном русле и в опухоли. Связывание химиопрепарата с белками плазмы крови обеспечивает его депонирование в месте внутритканевого введения. Описанные свойства введенных на аутосредах химиопрепаратов в условиях их применения во время операции по поводу злокачественной опухоли будут блокировать основные пути интраоперационного рассеивания опухолевых клеток.

Chemotherapy medications accumulation in organs and tissues in intraoperative intravenous and local tissue chemotherapy was studied in experiments on 85 wild-type rats and in clinic on 60 patients with colonic cancer. Chemotherapy medications bound to red blood cells and led to increase in presence of these medications in circulation when given intravenously, deposition of red blood cells in reticuloendothelial system, in particular in the spleen, with subsequent slow release and prolonged maintenance of medication concentration in blood stream and tumor site. Medication bound to plasma proteins provided local deposition in case of local tissue administration. These properties of chemotherapy may be used intraoperatively to block the main pathways of intraoperative dissemination of tumor cells.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных путей снижения токсичности и повышения эффективности химиопрепаратов является использование переносчиков для их транспорта в организме [1–3]. В качестве носителей химиопрепаратов предложено использовать органические полимерные носители, макромолекулярные терапевтические системы [4–8].

В настоящее время активно развивается новое направление в лекарственном лечении злокачественных опухолей — гемокомпонентная экстракорпоральная фармакотерапия, предусматривающая реинфузию клеток крови после их искусственного депонирования *in vitro* с химиопрепаратами [2]. Так, академиком РАМН Ю.С.Сидорен-

ко разработаны методы аутогемохимиотерапии, аутоплазмохимиотерапии, аутолимфохимиотерапии и др. Данные методы химиотерапии отличаются высокой противоопухолевой эффективностью и низкой токсичностью для организма больных.

Задачей исследования явилось изучение особенностей распределения химиопрепаратов в органах и тканях в условиях экспериментальной интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 85 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 280–320 г в возрасте 8–10 мес, содержащихся в стандартных условиях.

В работе использован перевиваемый опухолевый штамм — саркома-45. Воздействие начинали при достижении опухолью размеров не менее 0,85 см². В исследованиях использовались следующие химиопрепараты: циклофосфан («Конпо» «Евросервис», Россия), 5-фторурацил («Лэнс», Россия).

Экспериментальную интраоперационную химиотерапию осуществляли в условиях фиксации крыс в положении на спине. Подопытным животным проводили чревосечение под ингаляционным эфирным наркозом и одновременно экспериментальную аутогемохимиотерапию. Для этого брали из яремной вены кровь в объеме 1,0 мл в пробирку, содержащую 0,3 мл глюгицира. Взятый объем крови замещали введением в эту же вену 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида. В аутокровь добавляли циклофосфан 100 мг/кг, инкубировали в термостате 45 мин при температуре 37° С, после чего производили реинфузию аутокрови в яремную вену. В качестве контроля крысам вводили в яремную вену циклофосфан, растворенный в изотоническом растворе натрия хлорида.

Животных умерщвляли методом декапитации через 1 час и через 3 суток после введения циклофосфана. Производили вскрытие, брали для исследования органы и ткани. Определение алкилированных производных циклофосфана в органах и тканях крыс производили методом спектрофотометрии [9].

Для экспериментального внутритканевого введения 5-фторурацила на аутоплазме в клетчатку вокруг почки из яремной вены крыс забирали 1,0 мл крови с 0,3 мл глюгицира. Взятый объем крови замещали введением в эту же вену 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида. Кровь центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об/мин, затем эвакуировали плазму. В плазму крови добавляли 5-фторурацил 25 мг, инкубировали в термостате 45 мин при температуре 37° С и под ингаляционным наркозом производили внутритканевое инфильтрационное введение в клетчатку вокруг почки.

Животных забивали методом декапитации через 30 мин, 1 ч, 2 ч и 3 ч после введения 5-фторурацила на аутоплазме. Производили вскрытие, выделяли клетчатку вокруг почки. Количественный анализ содержания 5-фторурацила в гомогенате клетчатки осуществляли в водных растворах препарата спектрофотометрическим методом, проводя экстракцию бутанолом [10].

Были исследованы фармакокинетические особенности и проведено выявление приоритетных структур связывания 5-фторурацила и циклофосфана с компонентами крови и плазмы.

Исследование содержания 5-фторурацила в ткани опухоли при интраоперационной химио-

терапии на аутосредах проведено у 60 больных раком толстой кишки Т3-4N0-2M0. Для этого 20 больным в начале операции проводили аутогемохимиотерапию 5-фторурацилом в дозе 1000 мг (1-я группа). 20 больным в начале операции проводили аутогемохимиотерапию 5-фторурацилом (1000 мг), до мобилизации опухоли паратуморально вводили на аутоплазме 5-фторурацил 250 мг (2-я группа). 20 больным во время операции до мобилизации опухоли толстой кишки паратуморально вводили на аутоплазме 5-фторурацил 250 мг (3-я группа). Количественный анализ содержания 5-фторурацила в ткани опухоли осуществляли в водных растворах препарата спектрофотометрическим методом, проводя экстракцию бутанолом [10].

Распределение циклофосфана в органах и тканях животных при экспериментальной интраоперационной аутогемохимиотерапии

Содержание алкилированных производных циклофосфана в органах и тканях крыс через 1 ч после введения химиопрепарата представлено в табл. 1.

В связи с тем, что при инкубации с кровью циклофосфан преимущественно связывается с эритроцитами [11], условно распределение циклофосфана при аутогемохимиотерапии можно считать распределением связанного с эритроцитами химиопрепарата.

Как видно из таблицы, уже через 1 ч после интраоперационного внутривенного введения циклофосфана его производные исчезают из крови и столь же быстро накапливаются в органах-депо крови, что создает возможность токсического повреждения этих органов. Полученные результаты согласуются с данными литературы о преимущественных местах накопления химиопрепарата при внутривенном введении [12].

При интраоперационном введении циклофосфана на аутокрови наблюдается увеличение времени циркуляции в общем кровотоке его производных с эритроцитами, причем в довольно высокой концентрации. Выраженную тропность циклофосфана к селезенке и несколько меньшую — к печени в условиях аутогемохимиотерапии считаем связанной с увеличением объема и ухудшением деформируемости эритроцитов, связавших химиопрепарат [3, 13], что отражается на их способности к циркуляции и приводит к задержке в капиллярах органов ретикулоэндотелиальной системы [3, 14]. В частности, уменьшение способности эритроцитов к деформации затрудняет их прохождение через узкие межсинусные пространства селезенки, поры синусов и влечет за собой депонирование этих эритроцитов в органе.

Таблица 1

Содержание алкилированных производных циклофосфана в органах и тканях крыс (усл. ед./г ткани) после интраоперационного введения химиопрепарата

Объект исследования	Аутогемохимиотерапия (n=6)		Внутривенная химиотерапия (n=6)	
	через 1 ч	через 3 сут	через 1 ч	через 3 сут
Селезенка	23±2,5*	5,5±0,6*	3±0,4	0
Печень	10±0,8*	8±0,7*	22±1,9	0
Костный мозг	3±0,3	0	0	0
Опухоль	0	4±0,3	0	0
Легкое	1±0,1*	0	23±2,1	0
Вилочковая железа	0	1,5±0,1	0	0
Плазма крови	0	0	0	0
Эритроциты, усл. ед./мл	16±1,0*	1,4±0,1	0	0
Лимфоциты	0	0	0	0
Нейтрофилы	0	0	0	0

Здесь и в табл. 2, 3: * — различия между группами достоверны.

Таким образом, связывание циклофосфана преимущественно с эритроцитами во время инкубации с аутокровью изменяет распределение его производных в органах и тканях животных уже через 1 ч после интраоперационного введения. Если при внутривенном введении циклофосфана его производные быстро исчезают из крови и столь же быстро накапливаются в органах-депо крови, то при аутогемохимиотерапии увеличивается время циркуляции производных циклофосфана на эритроцитах с созданием высокой концентрации химиопрепарата в органах

держанием концентрации химиопрепарата в кровеносном русле и в опухоли. Изменения эритроцитов приводят к их задержке в капиллярах и других органах ретикулоэндотелиальной системы (печени, вилочковой железе, костном мозге).

Длительная циркуляция в кровеносном русле, повышенная туморотропность связанного с эритроцитами химиопрепарата в условиях их интраоперационного введения обеспечат воздействие на опухолевые клетки, попавшие в кровеносное русло во время мобилизации опухоли, и снизят вероятность гематогенного метастазирования.

Таблица 2

Содержание 5-фторурацила в клетчатке около почки крыс (мг) после внутритканевого введения

Внутритканевое введение 5-фторурацила	Сроки исследования				
	0	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч
На изотоническом растворе натрия хлорида	25	2,3	0,83	0	0
На аутоплазме	25	11,2*	11*	5,1*	0

ретикулоэндотелиальной системы (селезенке, печени).

Через 3 сут после интраоперационного внутривенного введения циклофосфана его алкилированные производные в органах и тканях крыс не обнаружены, т. е. к этому времени производные циклофосфана выведены из организма. В отличие от внутривенного введения, через 3 сут после интраоперационного введения циклофосфана на аутокрови концентрация его производных в органах и тканях крыс и в опухоли хотя и уменьшалась, но была еще относительно высокой.

Очевидно, что связывание химиопрепарата с эритроцитами приводит к увеличению времени циркуляции химиопрепарата в кровеносном русле, депонированию эритроцитов, связанных с химиопрепаратом, в селезенке с их последующим постепенным выходом и длительным под-

держанием концентрации химиопрепарата в кровеносном русле и в опухоли. Изменения эритроцитов приводят к их задержке в капиллярах и других органах ретикулоэндотелиальной системы (печени, вилочковой железе, костном мозге).

Как видно из табл. 2, через 30 мин после внутритканевого введения 5-фторурацила на аутоплазме содержание его в клетчатке вокруг почки в 5 раз превышает содержание препарата, введенного на изотоническом растворе натрия хлорида.

Через 1 ч после внутритканевого введения 5-фторурацила на изотоническом растворе натрия хлорида его содержание в клетчатке вокруг почки снизилось в 2,8 раза по сравнению с показателем в предыдущий срок исследования, тогда как после введения препарата на аутоплазме содержание его в клетчатке вокруг почки сохранилось на уровне предыдущего срока исследования. Через 2 ч после внутритканевого введения

Таблица 3

Содержание 5-фторурацила в ткани опухоли толстой кишки (мг) при различных методах интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма

Вид интраоперационной химиотерапии	Сроки исследования			
	15 мин	30 мин	45 мин	75 мин
Аутогемохимиотерапия с местной аутоплазмохимиотерапией	78±0,9	89±0,7	82±1,0	69±1,2
Местная аутоплазмохимиотерапия	78±0,9	73±1,1	68±0,4	62±0,5
Аутогемохимиотерапия	0*	15±1,1*	12±0,9*	5±0,6*

5-фторурацила на изотоническом растворе натрия хлорида в месте введения его содержание не определяется. После внутритканевого введения препарата на аутоплазме его концентрация в месте введения составила 45,5% от впервые определенной. Через 3 ч после внутритканевого введения 5-фторурацил в месте введения не определялся.

Таким образом, результаты исследования показали, что при внутритканевом введении на изотоническом растворе натрия хлорида 5-фторурацил в течение 1 ч практически полностью исчезает из места введения. Внутритканевое введение 5-фторурацила на аутоплазме отличается длительным, в течение нескольких часов, поддержанием концентрации химиопрепарата. После внутритканевого введения на аутоплазме химиопрепарат в месте введения определяется в максимальном количестве в течение 1 ч после введения с последующим снижением концентрации и исчезновением через 3 ч после введения.

Итак, внутритканевое введение 5-фторурацила на аутоплазме обеспечивает поддержание максимальной концентрации химиопрепарата в течение 1 ч после введения с последующим снижением его концентрации и исчезновением из места введения через 3 ч.

Депонирование химиопрепарата, введенного на аутоплазме, в месте введения создает и поддерживает эффективную концентрацию лекарственного вещества в течение достаточного промежутка времени в месте его полезного действия, но не в местах его активного воздействия на интактные ткани, что выполняет одну из важнейших задач химиотерапии — повышение избирательности и эффективности противоопухолевого лечения. Создание депо химиопрепарата во время операции в ложе удаленной опухоли позволит снизить вероятность развития местного рецидива опухоли.

Депонирование химиопрепарата, связанного с белками крови, в месте введения и воздействие на возможно рассеянные во время операции опухолевые клетки является одним из механизмов лечебного действия внутритканевой химиотерапии на аутосредах организма.

Содержание 5-фторурацила в ткани опухоли толстой кишки при интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма

Результаты исследования, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что уже через 15 мин после внутритканевого введения препарат определяется в опухоли. Очевидно, что в данный срок в опухоль проникает та часть препарата, которая была введена путем исключительно регионарной химиотерапии на аутоплазме. Об этом свидетельствует полное отсутствие цитостатика в этот срок исследования в ткани опухоли после внутривенной аутогемохимиотерапии.

В срок 30 мин при комбинированном введении отмечено дальнейшее накопление 5-фторурацила в ткани опухоли и в процесс накопления в этот срок вносит вклад внутривенная аутогемохимиотерапия ($p < 0,05$). Начиная с 45-й минуты исследования, в ткани опухоли отмечено постепенное снижение содержания 5-фторурацила ($p < 0,05$).

В литературе имеются данные о том, что снижение на 90% содержания 5-фторурацила в крови больных после его внутривенного введения в больших дозах происходит в течение 1 ч. Как показало исследование, целесообразно интраоперационное регионарное введение препарата, при котором более значительная его часть попадает в опухоль.

Особенности связывания химиопрепаратов с компонентами крови во время инкубации

Используемый нами метод химиотерапии предусматривает экспозицию химиопрепаратов с компонентами крови больных, поэтому представляет интерес изучение процессов, происходящих во время инкубации химиопрепарата с аутосредой организма, тем более что выяснение первичной реакции взаимодействия лекарственных препаратов с элементами крови является одной из важнейших задач биохимической фармакологии.

В литературе имеется много сообщений о возможности связывания лекарственных веществ как с белками плазмы крови, так и с эритроцитами, и такое связывание значительно влияет на их фармакодинамику и фармакокинетику [2].

После инкубации цельной крови с 5-фторурацилом выявляются две основные мишени для их связывания — мембраны эритроцитов и белковая фракция плазмы, при этом эритроциты выступали в качестве преимущественной мишени. Так, с мембранами эритроцитов после инкубации связывалось $50 \pm 3,4\%$ 5-фторурацила, тогда как с белками плазмы крови — $33 \pm 5,1\%$. При исследовании алкилированных производных циклофосфана увеличение их содержания было обнаружено только на мембранах эритроцитов.

Установлено, что после инкубации 5-фторурацила с аутоплазмой $80 \pm 2,1\%$ от введенной дозы лекарственного вещества связывалось с белковой фракцией, т. е. отсутствовал эффект конкурентного связывания.

Итак, результаты исследования показали, что аутосреды организма являются уникальными биорастворителями химиопрепаратов, модулирующими их основные свойства. Связывание химиопрепарата с различными компонентами крови во время их совместной инкубации изменяет «судьбу» химиопрепарата в организме. Так, связывание химиопрепарата с эритроцитами приводит к увеличению времени его

циркуляции в кровеносном русле, депонированию эритроцитов, связавших препарат, в органах ретикулоэндотелиальной системы, особенно в селезенке, с последующим их постепенным выходом и длительным поддержанием концентрации химиопрепарата в кровеносном русле и в опухоли.

Связывание химиопрепарата с белками плазмы крови во время инкубации с плазмой обеспечивает депонирование химиопрепарата в месте его внутритканевого введения.

Описанные свойства введенных на аутосредах химиопрепаратов в условиях их применения во время операции по поводу злокачественной опухоли будут блокировать основные пути интраоперационного рассеивания опухолевых клеток. Длительное пребывание химиопрепарата в высокой концентрации в кровеносном русле обеспечивает профилактику гематогенного метастазирования. Пролонгированное пребывание препарата в зоне опухоли элиминирует опухолевые клетки и предотвратит рецидивирование.

Таким образом, введение химиопрепаратов на аутосредах организма во время операции повышает эффективность хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Ю.С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в клинике.— Ростов-на-Дону, 1998.— 228 с.
2. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия.— Ростов-на-Дону, 2002.— С. 8–19.
3. Скороход А.А., Витвицкий В.М., Кульман Р.А. и др. // *Вопр. онкол.*— 1999.— Т. 45, № 4.— С. 374–379.
4. Чиссов В.И., Борисов В.И., Русаков И.Г. и др. // *Вопр. онкол.*— 1988.— Т. XXXIV, № 4.— С. 493–494.
5. Чиссов В.И., Русаков И.Г., Вамакмадзе Л.А. и др. // VIII съезд онкологов УССР.— Киев, 1990.— С. 402–404.
6. Новикова Е.Г., Борисов В.И., Чулкова О.В. и др. // Тез. докл. 1-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство».— М., 1992.— С. 326.
7. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М. // *Онкология.*— 2000.— Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 г.— Киев, 2000.— С. 318.
8. Mayer Lawtence D. // *J. Liposome Res.*— 1996.— Vol. 6, № 1.— P. 203–205.
9. Nolls H.J.C.F., Alry S.C., Slushelmer J.E. // *Anal. Chem.*— 1982.— Vol. 54.— P. 213–216.
10. Лаврешин А.Н. // *Вестник судебной медицины.*— 1978.— № 6.— С. 46–47.
11. Владимирова Л.Ю. Неоадьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителиамина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 2000.— 22 с.
12. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов.— Киев, 1985.— 268 с.
13. Попова И.Л. Нетрадиционный способ введения химиопрепаратов в лечении лимфогранулематоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 1999.— 20 с.
14. Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. // *Антибиотики и химиотерапия.*— 1988.— Т. XXXIII, № 11.— С. 867–871.

Поступила в редакцию 21.02.2006 г.
Рецензент А.М. Зайчик.

УДК 615.382:616.37-002

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ФАЗУ ФЕРМЕНТНОЙ ТОКСЕМИИ

Г.И.Сторожаков, М.В.Шапошников, Ю.И.Усков, В.А.Кисляков, Е.С.Хамитова
ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава,
НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛ, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2006 г.

На основании результатов лечения 103 больных с деструктивным панкреатитом оценена эффективность применения плазмафереза в фазу ферментной токсемии. Определено, что раннее применение низкообъемного плазмафереза обеспечивает регресс клинической и лабораторной симптоматики в более ранние сроки по сравнению со стандартной консервативной терапией, уменьшает количество инфузионных осложнений, а также снижает необходимость в проведении оперативного вмешательства и сокращает сроки лечения.

The analysis of effectiveness of plasmapheresis is made according to the results of treatment of 103 patients with destructive pancreatitis in the phase of enzyme toxemia. The early usage of the low volume plasmapheresis have been found to be a factor that leads to the regress of clinic and laboratory symptoms earlier than standart conservative therapy. It also reduces the amount of the infusive complications and the time of treatment, decreases the need for surgery.

Высокая частота неблагоприятных исходов деструктивного панкреатита (ДП) во многом обусловлена развитием тяжелой эндогенной интоксикации (ЭИ). Ее неадекватная и несвоевременная коррекция лежит в основе развития панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности и септических осложнений. Включение плазмафереза (ПА) в программу интенсивной терапии синдрома ЭИ позволяет за короткий промежуток времени снизить тяжесть эндогенной интоксикации и значительно ослабить повреждающее воздействие токсинов на органы и системы организма [1–3].

Целью исследования являлась оценка эффективности и определение тактики применения плазмафереза у больных с деструктивным панкреатитом в фазу ферментной токсемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ лечения 103 больных — 74 (71,8%) мужчин и 29 (29,2%) женщин — в возрасте от 18 до 86 лет, находившихся в клинике общей хирургии лечебного факультета РГМУ в 2002–2004 гг. по поводу деструктивного панкреатита. В зависимости от применяемого лечения пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, индексу поражения брюшной полости и забрюшинного пространства (ИПБП).

1-ю (контрольную) группу составили 62 больных, при лечении которых не применяли ЭГК, в возрасте от 20 до 81 года (средний возраст

42,55±1,88 года), средний ИПБП — 7,72±0,45 балла. Во 2-ю (основную) группу вошел 41 пациент, в лечении которого использовался ПА, в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 45,6±1,91 года), ИПБП — 8,3±0,34 балла.

Плазмаферез проводился по общепринятой методике [4] на аппарате «Гемос-ПФ» с использованием комплектов стандартных магистралей к нему и плазмодиффузоров «ПФМ-800». В общей сложности было выполнено 74 ПА, в среднем 1,8 процедуры у каждого больного.

Пациенты 2-й группы были разделены на две подгруппы в зависимости от объема эксфузированной плазмы крови: подгруппа А (15 человек) — объем эксфузированной плазмы ≥1500 мл, подгруппа Б (26 человек) — объем эксфузированной плазмы ≤700 мл. Пациентам подгруппы А плазмозамещение проводили свежемороженой плазмой крови, 10% раствором альбумина и кристаллоидными растворами, а пациентам подгруппы Б — только кристаллоидными растворами.

Клинический диагноз острого деструктивного панкреатита у всех больных был подтвержден данными инструментальных (УЗИ брюшной полости, лапароскопия) и клинико-лабораторных исследований (оценка интенсивности болевого синдрома и моторной функции кишечника, количества лейкоцитов, содержания альбумина, мочевины, глюкозы, α-амилазы, билирубина, лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы).

За время наблюдения на 1-е, 3-и и 5-е сутки в венозной крови пациентов определяли концентрацию молекул средней молекулярной мас-

сы (МСММ) по методу Н.И.Габриэлян (1985) [5], резервную связывающую способность альбумина (РССА = общая концентрация альбумина (ОКА) — эффективная концентрация альбумина (ЭКА)) и связывающую способность альбумина (ССА = ЭКА/ОКА×100%).

ЭКА и ОКА определяли в плазме венозной крови флюоресцентным методом на анализаторе «АКЛ-01 ЗОНД», интенсивность флюоресценции измеряли при длине волны возбуждения 430 нм и длине волны испускания 530 нм. В норме РССА = 0 г/л, ССА = 100% [6].

Содержание МСММ у больных, которым проводился ПА, измеряли в венозной крови после эксфузии 300, 500, 700, 900, 1100 и 1500 мл плазмы. У пациентов 2-й группы ПА проводился в первые 3 суток заболевания. Показанием к его применению являлись значения: ИПБП≥7 баллов [7–9], МСММ≥0,4 ед. опт. пл. [10–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изначальной сопоставимости тяжести состояния и лабораторных показателей во 2-й группе после проведения сеансов ЭГК отмечалось улучшение общего состояния больных, снижалась выраженность болевого синдрома, появлялась перистальтика кишечника, наблюдалось уменьшение концентрации α -амилазы и билирубина.

Среднее значение МСММ снизилось с $0,45 \pm 0,02$ до $0,37 \pm 0,02$ ед. опт. пл., РССА — с $2,87 \pm 0,4$ г/л до $1,62 \pm 0,23$ г/л, ССА возросла с 89,98% до 93,27% ($p < 0,05$). К 5-м суткам содержание МСММ достигало значения ниже критического — $0,38 \pm 0,02$ ед. опт. пл., РССА снижалась до $1,45 \pm 0,34$ г/л, ССА увеличивалась до 93,78%. В 1-й группе к 5-м суткам содержание МСММ увеличилось до $0,48 \pm 0,03$ ед. опт. пл., РССА — до $5,59 \pm 0,93$ г/л, а ССА уменьшилась до 84,73% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании эндогенной интоксикации, нарушении связывающей и транспортной способности альбумина у 1-й группы больных с ДП в фазу ферментной токсемии.

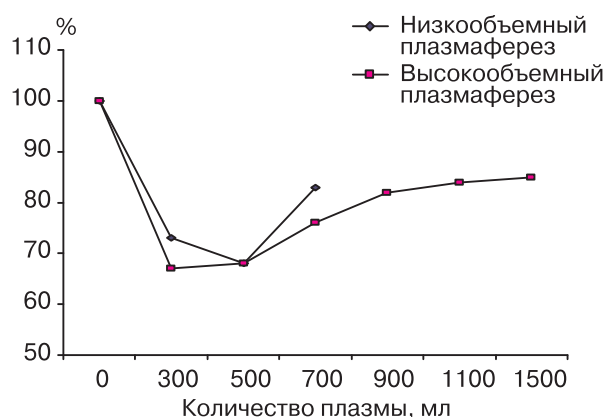


Рисунок. Динамика концентрации молекул средней молекулярной массы в венозной крови пациентов во время плазмафереза в зависимости от количества эксфузированной плазмы.

Обращает на себя внимание закономерность: эксфузия у больного более 700 мл плазмы во время одной процедуры не приводила к дальнейшему значимому снижению содержания в крови МСММ (рисунок), клиническому улучшению состояния и регрессу лабораторных показателей (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, все оцениваемые показатели демонстрируют достоверную положительную динамику на 5-е сутки наблюдения в обеих группах.

Применение ПА у больных основной группы, кроме непосредственной элиминации эндотоксинов из кровеносного русла, способствует восстановлению транспортной и связывающей способности альбумина.

Результатом выбранной нами тактики явилось снижение летальности с 15,3% в 1-й группе до 6,1% во 2-й группе. Количество септических осложнений ДП во 2-й группе снизилось с 34,3% до 9,5%, для санации гнойного очага только в одном случае потребовалась широкая лапаротомия, а в остальных случаях дренирование локальных очагов было осуществлено пункционным методом под контролем УЗИ. Средний койко-день уменьшился в 1,5 раза: с 33,7% в 1-й группе, до 20,9% во 2-й группе больных ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей эндогенной интоксикации у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Исходно	5-е сутки	
		1-я группа (n=62)	2-я группа (n=41)
МСММ, ед. опт. пл.	$0,45 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,02^{**}$
ССА, %	89,98	84,73*	93,78***
РССА, г/л	$2,87 \pm 0,4$	$5,59 \pm 0,93$	$1,45 \pm 0,34^{**}$
α -амилаза	$436,28 \pm 100,33$	$397,02 \pm 72,21$	$273,25 \pm 66,65^{**}$
Билирубин общий	$19,98 \pm 1,86$	$22,04 \pm 1,96$	$16,5 \pm 1,48^{**}$

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями; ** — $p < 0,05$ между группами.

Здесь и в табл. 2: n — число больных. Пояснения в тексте.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у пациентов подгрупп А и Б

Показатель	Исходно	5-е сутки	
		подгруппа А (n=15)	подгруппа Б (n=26)
МСММ, ед. опт. пл.	0,43±0,01	0,41±0,01*	0,42±0,03*
ССА, %	85,52±0,74	95,61±0,39*	93,58±0,71*
РССА, г/л	4,04±0,22	1,08±0,1*	1,45±0,16*
β-амилаза	637,44±96,18	362,14±53,23*	351,18±112,58*
Билирубин общий	27,08±2,27	12,95±1,96*	12,7±1,1*

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

ВЫВОДЫ

1. Раннее применение плазмафереза у больных с деструктивным панкреатитом в фазу ферментной токсемии способствует быстрому купированию эндогенной интоксикации, снижает риск развития синдрома полиорганной недостаточности, септических осложнений и уменьшает необходимость в проведении оперативного лечения.

2. Методом выбора при лечении данной категории пациентов является плазмаферез, причем нет необходимости в эксфузии более 700 мл плазмы крови. Низкий объем плазмоексфузии улучшает переносимость пациентами процедуры плазмафереза, снижает риск развития гипоальбуминемии, снимает необходимость плазмозамещения донорской плазмой и (или) альбумином. В результате уменьшается количество осложнений, снижаются трудозатраты и стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестн. хир.— 2000.— Т. 159, № 2.— С. 116–123.
2. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез.— М.: Ньюдиамед-АО, 1998.— С. 156–177.
3. Rupelis G., Austrums E., Snippe K. Blood purification methods for treatment of organ failure in patients with severe pancreatitis // Zentr. Chir.— 2001.— Vol. 126.— P. 780–784.
4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб., 1999.— С. 154–222.
5. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А., Кизжаева Е.С. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анест. и реаниматол.— 1985.— № 1.— С.36–38.
6. Закс И.О., Ивлева В.В., Мещеряков Г.Н. Эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность в оценке тяжести критических состояний // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова, Г.Е.Добрецова.— М.: ГЭОТАР, 1998.— С. 272–277.
7. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаниматол.— 2000.— № 3.— С. 29–34.
8. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Вопросы классификации и хирургического лечения при панкреонекрозе // Анналы хирургии — 1999.— № 1.— С. 34–39.
9. Jonson C.H., Imrie C.W. Pancreatic Diseases // Springer.— 1999.— P. 1–253.
10. Дубченко С.Г., Пастухова Н.К., Попов Д.В. и др. Алгоритм применения флуокоррекции в комплексном лечении острого панкреатита // Тез. VII конференции Московского общ-ва гемафереза.— М., 1999.— С. 52.
11. Иванов П.А., Гришин А.В., Сыромятникова Е.Д. Динамика среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови в прогнозировании течения острого панкреатита // Вестн. хир.— 1999.— Т. 158, № 6.— С. 32–35.
12. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клинико-лабораторная диагностика.— 2004.— № 3.— С. 3–8.
13. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // Анест. и реаниматол.— 1987.— № 2.— С. 37–42.

Поступила в редакцию 13.02.2006 г.
Рецензент А.К.Гуревич.

УДК 617.55-616.94-615.099.031-615.33

ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ТЯЖЕСТЬ ЭНДОТОКСЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

А.Б.Толкач, В.В.Мороз, В.Т.Долгих

Омская областная клиническая больница, ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва;
Омская государственная медицинская академия, Россия

THE INFLUENCE OF REAMBERIN ON ENDOTOXEMIA INTENSITY IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS

A.B.Tolkach, V.V.Moroz, V.T.Dolgi

Omsk Regional Clinical Hospital; Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of
Medical Sciences, Omsk State Medical Academy, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Изучена эффективность использования антигипоксанта реамберина для уменьшения тяжести эндотоксемии при абдоминальном сепсисе. Обследованы и пролечены 77 больных, из них у 64 человек применяли только традиционную терапию, а 13 пациентов дополнительно получали ежедневную инфузию 450 мл 1,5% раствора реамберина в течение 5–7 суток. Установлено, что реамберин оказывает положительное влияние на детоксикацию путем клеточной гибернации и активации фагоцитоза, создавая метаболический баланс при септическом процессе, экономически выгодный для функционирования жизненно важных органов и организма в целом.

The authors studied the efficacy of using reamberin for decreasing endotoxemia intensity in patients with abdominal sepsis. 77 patients were examined and treated: 64 of them using a traditional therapy scheme, 13 patients — traditional scheme and everyday infusion of 1,5% solution of reamberin 450 ml during 5–7 days. The authors noted that reamberin improved detoxication via cell hybernation and phagocytosis activation, transforming metabolic balance into effective one for functioning of main organs and the whole organism.

Несмотря на последние достижения фундаментальных наук и клинической медицины, сепсис остается важнейшей медицинской, демографической и экономической проблемой [1] и занимает 13-е место среди основных причин смерти. Летальность варьируется в пределах 20–50%, а у пациентов с септическим шоком достигает 40–70% [2]. Патогенез возникновения и течения синдрома полиорганной недостаточности до конца не ясен. Клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что в патогенезе абдоминального сепсиса заложен механизм активации окислительных процессов вследствие интенсификации образования свободных радикалов и других высокоактивных окислителей [3].

Усиление свободнорадикального окисления приводит к напряжению, а в последующем — к истощению механизмов антиоксидантной защиты [4]. Возникает дисбаланс окислительно-антиокислительных процессов, и развивается окислительный стресс, обуславливающий изменение физико-химических свойств биомембран и активность липидзависимых ферментов,

обеспечивающих метаболические, транспортные, регуляторные и рецепторные функции клеток [5]. Дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушении процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играет главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [6]. Это определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии, направленной на обеспечение адекватной тканевой перфузии и оксигенации, клеточного метаболизма и детоксикации.

Логично предположить, что назначение препаратов, оказывающих антигипоксическое действие, в частности реамберина, является патогенетически обоснованным [7, 8]. Определение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в крови и моче позволяет судить о состоянии обмена веществ на данный период, а последующая регистрация изменений концентрации ВНиСММ отражает компенсаторные сдвиги обменных процессов, возникающие в результате воздействия различных факторов и методов лечения [9].

Целью настоящего исследования было изучение влияния реамберина на метаболический статус организма и тяжесть эндотоксемии у больных с абдоминальным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 64 пациента с абдоминальным сепсисом в возрасте $38,7 \pm 2,5$ года, поступившие в хирургическую клинику Омской областной клинической больницы в 2004–2005 гг. При поступлении отмечались признаки интоксикации, полиорганной недостаточности. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале SAPS, достигала $10,5 \pm 1,31$ балла, по SAPS II — $26,2 \pm 1,13$ балла, по SOFA — $5,0 \pm 0,56$ балла, по APACHE III — $43,43 \pm 2,78$ балла с прогнозом летальности от 12% до 25% по разным интегральным шкалам. Всем пациентам выполнена лапаротомия для санации очага воспаления, проведена деэскалационная антибактериальная и интенсивная инфузионная терапия. 64 пациента (1-я группа) получали традиционную терапию, а 13 пациентов (2-я группа) на фоне традиционного лечения ежедневные инфузии 450 мл 1,5% раствора реамберина в течение 5–7 дней. Средний срок пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составил $5,6 \pm 0,7$ дней. Исследования проводили на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки. Контрольную (3-ю) группу составили 29 здоровых людей того же возраста.

Кровь для исследований одновременно забирали из бедренной артерии и подключичной вены. Определяли содержание лейкоцитов и рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Для выявления степени эндотоксикоза использовали определение содержания ВНиСММ и олигопептидов (ОП) в биологических жидкостях (кровь — артериальная и венозная, эритроциты и плазма, моча) по М.Я.Малаховой [10] спектрофотометрически на аппарате «Genesis» (США) в зоне длин волн от 238 до 310 нм с интервалом (шаг длины волны) в 4 нм.

Олигопептиды определяли в разведенном в соотношении 1 : 9 супернатанте по Лоури. Расчет конечного результата производился путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинкций для каждого типа определения: плазмы, эритроцитов и мочи.

Стандартизированными методами в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, лактата, пирувата, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Рассчитывали коэффициент «лактат/пируват», который можно рассматривать в качестве показателя соотношения $\text{NADH}_2/\text{NAD}^+$ в клетке [11]. Коэффициент метаболической дисфункции легких (КМДЛ, усл. ед.) рассчитывали по предло-

женной нами формуле: $\text{ВНиСММа}/\text{ВНиСММв}$. Регистрацию хемилюминесценции (светосумму свечения, усл. ед.) цельной крови, усиленную люминолом, осуществляли аппаратом «Хемилюминер-003» (г. Уфа) с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер по методу Р.Р.Фархутдинова [12].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов «Statistica-6», «Биостатистика», программы Microsoft Excel.

Корреляционный анализ и расчет различий между независимыми выборками выполнялись с помощью t-критерия Стьюдента с определением достоверности различия (p), коэффициента корреляции (r). Для сравнения числовых данных двух независимых групп использовался U-критерий Манна — Уитни.

Данные представлены в виде $M \pm m$ (M — среднее значение, m — стандартное отклонение средней).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с абдоминальным сепсисом на фоне применения реамберина на 3-и сутки отмечались достоверное снижение лейкоцитоза на 12,3% и снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) на 28,6% по сравнению с аналогичными показателями группы больных, получавших традиционную терапию. Вместе с тем они превышали контрольные показатели соответственно на 69,4% и 421,0%. С 7-х суток появилась тенденция к нарастанию лейкоцитоза, и через две недели он достоверно превышал значения группы с традиционной терапией на 11,3% и на 114% аналогичный показатель контрольной группы. ЛИИ, хотя и имел тенденцию к уменьшению и был достоверно ниже значений группы с традиционной терапией на 47,9%, но оставался выше контроля на 184%. Через 2 недели отмечалась тенденция к повышению ЛИИ, что свидетельствовало о сохранении эндотоксикоза и синдрома системной воспалительной реакции в обеих группах исследования.

Несколько иная картина зарегистрирована нами в динамике содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови и на эритроцитах как в артериальной, так и в венозной крови при включении в комплексную терапию абдоминального сепсиса реамберина (табл. 1 и 2).

В частности, через 3 суток наметилась отчетливая тенденция к снижению содержания ВНиСММ в артериальной и венозной крови на всем протяжении исследования. Так, на 3-и сутки в плазме артериальной крови содержание ВНиСММ снижалось на 18,7%, а на эритроцитах — на 16,7% по сравнению с группой традици-

онной терапии, оставаясь увеличенным по отношению к контрольным значениям на 23,8% и 5,5%. Такая же тенденция наблюдалась и в венозной крови. В плазме крови концентрация ВНиСММ снизилась на 31,7%, а на эритроци-

ВНиСММ в плазме артериальной крови на всем протяжении исследования превышало этот показатель в плазме венозной крови соответственно на 20,8%, 16,3%, 11% и 22,6% на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки на фоне использования реамберина.

Таблица 1

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (усл. ед.) в биологических средах при абдоминальном сепсисе при традиционной терапии и с применением реамберина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Послеоперационный период, сутки				Контроль (3-я) (n=29)
		1-е	3-и	7-е	14-е	
Плазма крови, артерия	1-я (n=64)	20,65±1,30***	20,40±1,33***	18,30±1,32**	19,43±1,04***	13,39±0,82
	2-я (n=13)	20,09±1,08***	16,59±1,04^^	11,37±0,69^^^	12,40±0,81^^^	
Эритроциты, артерия	1-я	26,28±1,18*	29,41±1,25***	28,83±1,49**	26,38±0,78**	23,23±0,59
	2-я	23,43±0,56^	24,51±0,35^^	24,38±0,52^^	22,43±0,24^^^	
Плазма крови, вена	1-я	20,91±0,82***	20,86±0,94***	17,62±1,42*	15,29±1,77	13,82±0,73
	2-я	16,622±1,97	14,26±0,20^^^	10,24±0,42***^^^	10,11±0,63***^^	
Эритроциты, вена	1-я	27,61±0,73**	27,10±1,20	27,51±1,15*	24,66±0,71	24,62±0,75
	2-я	25,40±1,66	23,66±0,52^	23,14±0,74^^	21,16±0,15***^^^	
Моча	1-я	88,18±3,96***	37,63±2,49	61,32±3,14***	32,23±2,40*	38,5±0,75
	2-я	93,59±3,96***	65,75±4,65***^^^	55,94±2,28***	22,14±2,98***^	
ВНиСММа/ ВНиСММв (КМДЛ)	1-я	1,07±0,04*	1,06±0,03**	1,09±0,04**	1,18±0,04***	0,94±0,01
	2-я	1,14±0,07**	1,12±0,05**	1,07±0,02***	1,05±0,03***^	

Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к контролю; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$; ^^ — $p < 0,001$ между 1-й и 2-й группами.

Пояснения в тексте.

Таблица 2

Содержание олигопептидов (усл. ед.) в биологических средах у пациентов с абдоминальным сепсисом при использовании традиционной терапии и применении реамберина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Послеоперационный период, сутки				Контроль (3-я) (n=29)
		1-е	3-и	7-е	14-е	
Плазма крови, артерия	1-я (n=64)	0,52±0,03***	0,59±0,06***	0,50±0,05**	0,60±0,08**	0,32±0,02
	2-я (n=13)	0,77±0,09***^	0,89±0,04***^^^	0,46±0,04**	0,45±0,02***	
Эритроциты, артерия	1-я	0,66±0,02**	0,61±0,03*	0,58±0,03	0,51±0,03	0,50±0,04
	2-я	0,76±0,02***^^	0,65±0,06*	0,71±0,02***^^	0,60±0,04	
Плазма крови, вена	1-я	0,51±0,04***	0,61±0,03***	0,50±0,03***	0,43±0,04*	0,33±0,02
	2-я	0,64±0,06***	0,79±0,04***^^	0,48±0,03***	0,49±0,03***	
Эритроциты, вена	1-я	0,60±0,03*	0,57±0,04	0,61±0,03**	0,59±0,05	0,51±0,02
	2-я	0,71±0,06**	0,80±0,06***^^	0,68±0,03***	0,66±0,05**	
Моча	1-я	12,01±1,45***	9,04±1,19**	9,21±1,43**	3,72±1,04	4,22±0,4
	2-я	13,71±1,08***	9,41±0,84***	8,06±0,38***	8,10±0,64***^^	
ОПа/ОПв (КМДЛ)	1-я	1,10±0,04*	1,01±0,02	1,16±0,08*	1,22±0,06**	0,93±0,06
	2-я	1,08±0,04*	1,25±0,11^	0,99±0,02	1,00±0,03^^	

тах — на 12,7% по отношению к группе традиционной терапии.

В интервале от 7 до 14 суток наблюдения не было зафиксировано накопления ВНиСММ как в плазме крови, так и на эритроцитах. Более того, в венозной крови содержание ВНиСММ и в плазме, и на эритроцитах оказалось достоверно ниже, чем в группе традиционной терапии и контроле. Обращало на себя внимание то, что содержание

Поскольку содержание ВНиСММ служит мерой оценки метаболического статуса, а эндогенная интоксикация рассматривается как изменение регуляции обмена веществ или метаболический ответ организма на любой агрессивный фактор [13], при использовании реамберина не было отмечено нарастания эндогенной интоксикации, а снижение содержания ВНиСММ ниже контрольных значений как в артериальной, так

и в венозной крови может свидетельствовать о снижении физиологического метаболизма. Можно предположить, что в условиях абдоминального сепсиса, когда нами фиксировался гиперметаболизм с повышением доставки (DO), потребления (VO) и коэффициента утилизации кислорода (KVO_2), использование реамберина ведет к гипометаболизму, направленному на восстановление равновесия между потреблением кислорода и коэффициентом его утилизации, к уменьшению потребности органов и систем организма в кислороде, создавая феномен «оглушенности», что позволяет выиграть время, в течение которого клетка и ее мембрана сможет

Все эти сложные механизмы на фоне использования реамберина у больных с абдоминальным сепсисом привели к подавлению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению общей активности антиоксидантной системы и профилактике развития реперфузионных осложнений, о чем свидетельствуют данные хемилюминесценции.

Кислородзависимая бактерицидность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови, оцениваемая по уровню хемилюминесценции крови и отражающая продукцию радикалов кислорода, у пациентов с абдоминальным сепсисом была исходно снижена (табл. 3). Отмечалось снижение

Таблица 3

Показатели хемилюминесценции (светосумма свечения, усл. ед.) у пациентов с абдоминальным сепсисом при традиционной терапии и применении реамберина ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные (n=64)	Группы больных	Послеоперационный период, сутки				Контроль (3-я) (n=29)
			1-е	3-и	7-е	14-е	
Кровь сразу {?после забора}	40,5±2,3****	1-я (n=51)	44,5±3,30***	4,5±1,20	3,4±0,83	4,4±0,61	4,3±0,37
		2-я (n=13)	3,2±0,73^^	6,3±2,28	23,8±1,06*** ^^	7,5±0,59*** ^^	
Кровь инкубированная	20,1±1,5****	1-я	27,8±2,15***	51,6±5,80	9,8±3,24***	95,2±3,50**	60,8±12,04
		2-я	2,3±0,90*** ^^	209,2±25,12***^^	193,8±22,05***^^	41,8±1,25^^	
Плазма крови	3,05±0,4**	1-я	3,57±0,52**	1,58±0,215	1,213±0,13**	0,96±0,17**	1,71±0,10
		2-я	1,90±0,53^	0,97±0,11** ^	2,03±0,10* ^^	1,09±0,27*	
Моча	4,97±0,12****	1-я	5,07±0,19***	2,07±0,25***	3,15±0,63***	2,81±0,11***	17,65±0,77
		2-я	4,12±0,14*** ^^	2,82±0,10*** ^^	2,76±0,47***	3,94±0,46*** ^	

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по отношению к контролю; ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$ между 1-й и 2-й группами; ' — $p < 0,05$, '' — $p < 0,01$, ''' — $p < 0,001$ между исходными данными и 2-й группой. Пояснения в тексте.

восстановить свою функциональную активность.

С другой стороны, причиной низкого содержания ВНиСММ в крови может быть стойкое повышение общего, рабочего и удельного периферического сопротивления сосудов, которое зарегистрировано нами на 7-е и 14-е сутки, что, по-видимому, препятствует выбросу метаболитов и токсинов в кровеносное русло. Кроме того, высокое периферическое сопротивление и воздействие на поврежденный эндотелий может быть причиной «выдавливания» жидкости в интерстиций (зафиксировано достоверное увеличение количества внеклеточной жидкости на 3-и и 7-е сутки), а вместе с ней и ВНиСММ, которые депонируются с последующим транспортом интерстициальных компонентов по лимфатической системе с включением внеклеточных механизмов инактивации [13]. Нельзя исключить и механизм шунтирования для разведения токсичных метаболитов [14], с чем, возможно, связано повышение содержания ВНиСММ в артериальной крови по отношению к венозной.

спонтанной и люминолзависимой хемилюминесценции крови через сутки на 24,5% и 96,3% по сравнению с контрольными значениями и на 92,8% и 91,8% по сравнению с аналогичными значениями группы традиционной терапии. В ответ на инфузию реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом в интервале от 3 до 7 суток регистрировалась гиперергическая реакция — увеличение люминолзависимой хемилюминесценции соответственно на 243,9% и 218,8% по отношению к контрольным значениям и на 305% и 1878% по отношению к аналогичным показателям группы с традиционной терапией.

Резкое повышение интенсивности свечения в присутствии люминола — усилителя хемилюминесценции — связано с образованием активных форм кислорода. Конечная цель фагоцитоза — обезвреживание чужеродного материала, достигается в процессе образования активных форм кислорода — супероксидного анионрадикала, перекиси водорода, синглетного кислорода [15]. В присутствии миелопероксидазы в клетке из перекиси водорода образуется гипохлорит.

Продукты восстановленного кислорода — его активные формы и гипохлорит — обладают высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Они обеспечивают реализацию антибактериальных, антипаразитарных функций фагоцитарных клеток. Способность к генерации активных форм кислорода характеризует состояние, а также функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета. Такая гиперергическая реакция, которую мы наблюдали в эти сроки, свидетельствовала о высокой фагоцитарной активности клеток.

Интенсивно функционировали ферменты как анти-, так и прооксидантной систем. На этом фоне на 3-и сутки наблюдения отмечалось снижение общей активности антиоксидантной системы — интенсивность хемилюминесценции плазмы крови уменьшилась на 38,6% по сравнению с группой традиционной терапии и на 43,3% по сравнению с контролем, что, по-видимому, связано с повышенным расходом антиоксидантов на ограничение активности процессов ПОЛ.

Через неделю на фоне инфузии реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом наблюдалось увеличение общей активности антиоксидантной системы на 18,7% по отношению к контрольному значению и на 67,3% — к группе традиционной терапии. Это может быть обусловлено метаболическими перестройками и торможением использования антиоксидантов в других реакциях, не связанных с инактивацией процессов перекисного окисления липидов, что позволяет на некоторое время повысить их концентрацию.

Через 2 недели наблюдалось снижение люминозависимой хемилюминесценции, которая является интегральным показателем генерации активных форм кислорода, на 31,3% по отношению к контролю и на 56,1% по сравнению с аналогичным показателем группы традиционной терапии. Это свидетельствовало о снижении фагоцитарной активности лейкоцитов, прекращении поступления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активных форм кислорода и продолжающемся действии антиоксидантов. Общая активность антиоксидантной системы снизилась на 36,3% по отношению к контрольным значениям, хотя и оставалась выше на 13,5% по сравнению с аналогичным показателем группы с традиционной терапией, что обусловлено, возможно, истощением компенсаторных возможностей организма или с повышенным расходом антиоксидантов. Это могло свидетельствовать об инактивации процессов ПОЛ, уменьшении интоксикации за счет активации фагоцитоза и высокой антиоксидантной активности реамберина.

Использование реамберина при лечении больных с абдоминальным сепсисом достоверно увеличивало содержание олигопептидов на 1-е

и 3-и сутки как в артериальной, так и в венозной крови: в плазме — в 1-е сутки на 48% и 25,4%, на 3-и сутки — 50,8% и 29,5%, в эритроцитах, соответственно, 15,1%, 18,3% и 6,5%, 40,3%. Учитывая, что в этот период отмечалось снижение эндотоксемии по содержанию ВНиСММ, отсутствие данных, свидетельствующих об активации процессов ПОЛ, можно предположить, что пул олигопептидов был представлен регуляторными олигопептидами — гормонами, действие которых направлено на обеспечение гомеостаза и процессов жизнедеятельности организма в условиях гипометаболизма на фоне использования реамберина.

На 7-е и 14-е сутки, хотя и имелась тенденция к снижению содержания олигопептидов, тем не менее их концентрация превышала контрольный уровень.

Таким образом, изменения в содержании олигопептидов не дают основания предполагать нарастание эндотоксемии.

Анализируя полученные данные биохимических исследований (табл. 4), можно отметить, что на фоне использования реамберина в комплексной терапии абдоминального сепсиса на 3-и и 7-е сутки не отмечалось всплеска активности окислительно-восстановительных процессов, усиления процессов ПОЛ. В этот период у пациентов наблюдалось уменьшение гипергликемии на 19,4% и 25,7% по отношению к группе традиционной терапии.

Отмечалась тенденция к снижению на 3-и сутки и достоверное снижение на 7-е сутки (на 34,1%) содержания пирувата в группе с использованием реамберина по отношению к группе традиционной терапии. Наблюдалось также снижение концентрации молочной кислоты, а с 7-х суток появилась тенденция к ее увеличению, однако, не превышавшая контроль.

Нормализация содержания глюкозы в крови, снижение концентрации пирувата и лактата свидетельствовали о сохранении при инфузии реамберина энергетического обеспечения клетки. Кроме того, значительное снижение концентрации молочной кислоты и пирувата, нормогликемия могли косвенно отражать процессы, связанные с гипометаболизмом на фоне использования реамберина и сохранении при этом процессов аэробного гликолиза.

О подавлении активности процессов ПОЛ свидетельствовало снижение содержания мочевой кислоты — промежуточного продукта пуринового обмена — на 7-е и 14-е сутки, хотя этот показатель достоверно не отличался от аналогичного показателя группы традиционной терапии и контроля.

На 14-е сутки выявлялось увеличение содержания лактата и пирувата на 197% и 4,7% по от-

Таблица 4

Влияние реамберина на метаболические показатели крови больных с абдоминальным сепсисом ($M \pm m$)

Показатель	Группа пациентов	Послеоперационный период, сутки				Контроль (3-я)
		1-е	3-е	7-е	14-е	
Глюкоза, ммоль/л	1-я — артерия	7,1±0,46***	6,2±0,28***	6,7±0,40***	6,4±0,25***	4,7±0,13
	2-я — артерия	6,1±0,36**	5,0±0,3^	5,0±0,31^	4,9±0,19^^	
Мочевая кислота, мкмоль/л	1-я	345±28,3**	420±28,5***	257±17,4	245±25,3	243±10,0
	2-я	285±28	475±18,3***	285±15,7*	271±20,5	
Молочная кислота, ммоль/л	1-я — артерия	1,84±0,20	1,48±0,21	1,09±0,16*	1,43±0,21	1,48±0,09
	2-я — артерия	2,48±0,20***^	0,75±0,07***^^	1,47±0,03^	4,26±0,13***^^	
ЛДГ, усл. ед.	1-я	359±32,4***	297±22,0***	349±7,2***	341±31,3***	151±3,9
	2-я	386±10,1***	307±21,7***	333±8,8***	317±99,3***	
ПВК, мкмоль/л	1-я — артерия	254±9,5***	225±12,0***	216±15,3***	210±17,8***	97±8,9
	2-я — артерия	236±19,0***	239±23,0***	143±10,0***^^	220±18,0***	
ΔL (избыток лактата), усл. ед.	1-я	0,03±0,26*	0,44±0,08**	0,13±0,06*	-0,10±0,03*	-1,34±0,58
	2-я	0,16±0,35*	0,16±0,02*^	0,39±0,08***ÿ	0,56±0,08***^^	
Лактат/пируват, усл. ед.	1-я	11,7±1,27***	8,9±0,76***	7,7±1,21***	12,5±1,87***	20,8±0,19
	2-я	9,8±0,80***	3,1±0,12*^^	7,6±0,60***	12,4±1,70***	
LG I, лактат-глюкозный индекс, %	1-я	16,5±0,48	13,0±2,83	-286,7±25,50***	-67,5±12,40***	17,6±0,77
	2-я	16,7±0,75	-11,0±1,74***^^	-9,1±2,50***^^	-44,5±4,05***	

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к контролю; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$; ^^ — $p < 0,001$ между 1-й и 2-й группами.

Пояснения в тексте.

ношению к аналогичным показателям группы традиционной терапии и на 187,8% и 125,6% по отношению к контролю. Концентрация глюкозы оказалась ниже на 23,6%, чем в группе традиционной терапии. Лактат-глюкозный индекс, указывающий на процент глюкозы, превращенной в лактат, был выше контрольных значений в 3 раза и мог отражать повышенный расход глюкозы в процессе гликолиза. Избыток лактата — показатель адекватности окислительно-восстановительных процессов в клетке — имел тенденцию к увеличению на всем протяжении исследований и достигал максимальных значений на 14-е сутки, значительно превосходя аналогичный показатель группы контроля и группы традиционной терапии. Все это указывало на происходившие энергетические и метаболические перестройки на 14-е сутки лечения с использованием реамберина, что, возможно, обусловлено процессами восстановления метаболизма с тенденцией в сторону гиперметаболизма.

Концентрация лактата не всегда увеличивается в условиях ишемии и гипоксии тканей, поскольку перемещение вещества между интра- и экстрацеллюлярными секторами может требовать участия энергозависимых транспортных систем. Способность к продукции лактата определяется сохранностью доставки глюкозы, которая в условиях тяжелой гипоксии резко падает. Кро-

ме того, увеличение концентрации лактата в сыворотке крови может быть обусловлено не только ишемией/гипоксией, но и, напротив, гиперметаболическим состоянием [16].

Использование в качестве показателя не абсолютных величин, а соотношения лактат/пируват позволяет дифференцировать состояние гипоксии и гиперметаболизма [17]. Наблюдаемое нами снижение этого коэффициента ниже контрольного уровня на всем протяжении исследования свидетельствовало в пользу метаболических перестроек. Как видно из результатов наших исследований, минимальное снижение коэффициента лактат/пируват (ниже контрольного уровня в 6,7 раза) отмечалось на 3-и сутки, что совпадало по времени с состоянием гипометаболизма и, вероятно, сопровождалось торможением окислительных процессов и гликолиза, энергодефицитом. На 14-е сутки данный коэффициент был ниже контрольного уровня лишь в 1,6 раза. Это могло свидетельствовать о восстановлении углеводного обмена, адекватной утилизации глюкозы, восстановлении окислительных процессов в клетке, регенерации клеточного фонда окисленной формы NAD, что имеет большое значение для поддержания нормального метаболизма в клетках тканей и органов организма. Логично предполагать, что увеличение содержания молочной кислоты, пирувата и активности лактатде-

гидрогеназы на 14-е сутки должно интерпретироваться как признак активации гликолиза и гиперметаболического состояния, поэтому эти показатели не стоит рассматривать изолированно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение в традиционную терапию больных с абдоминальным сепсисом реамберина способствует перераспределению веществ низкой и средней молекулярной массы и формированию определенного метаболического баланса. Это оказывает положительное влия-

ние на окислительно-восстановительные процессы и перекисное окисление липидов, направленные на сохранение энергетического и метаболического потенциала клетки, коррекцию тканевой гипоксии и эндотоксемии, что благоприятно сказывается на течении септического процесса. Полученные нами данные дают возможность усомниться в первичной роли гипоксии в патогенезе полиорганной недостаточности при сепсисе. Логично предположить, что «извращенный» метаболизм и обусловленный им энергодефицит приводят к развитию вторичной гипоксии тканей и организма в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руднов В.А. Сепсис: Современный взгляд на проблему // Клиническая антимикробная химиотерапия.— 2000.— № 1.— С. 2–7.
2. Slutsky A., Whitehead T., Zhang H. Critical Trials Update: Future Direction for // Program and abstracts of the Fifth Toronto critical care medicine symposium, 2000.— P. 34–38.
3. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // Вестник интенсивной терапии.— 2004.— № 3.— С. 27–31.
4. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вестник РАМН.— 2004.— № 1.— С. 34–40.
5. Алиев С.А., Султанов Г.А., Эфендиев М.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические аспекты ее коррекции при гнойном перитоните // Вестник интенсивной терапии.— 2003.— № 2.— С. 20–27.
6. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Руководство для врачей.— Петрозаводск, 2004.— 291 с.
7. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей.— СПб.: Минимакс, 2002.— 158 с.
8. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И. и др. Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозный период у детей // Вестник интенсивной терапии.— 2004.— № 4.— С. 28–31.
9. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации.— СПб., 1995.— 34 с.
10. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии.— СПб., 1993.— 16 с.
11. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию // Российский биомедицинский журнал — 2000.— Т. 1, № 3.— С. 32–36.
12. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. — Уфа, 1995.— 23 с.
13. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки и обменных процессов в организме // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 3–12.
14. Weisfeldt M.L., Becker L.B. Resuscitation after cardiac arrest // JAMA.— 2002.— Vol. 288.— P. 3035–3038.
15. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии мозга.— М.: Знание, 2000.— 344 с.
16. Харитонова Т.В., Александрович Ю.С. Использование церебрального микродиализа в практике нейроинтенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии.— 2006.— № 1.— Р. 16–21.
17. Зверев В.В., Черемской А.П., Лысенко В.И. Острая церебральная недостаточность у больных с тяжелыми формами алкогольных психозов // Общая реаниматология.— 2006.— Т. 2, № 1.— С. 51–53.

Поступила в редакцию 6.06.2006 г.
Рецензент В.А. Михайлович.

УДК 613.81:615.8

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОГЕМОТЕРАПИИ И ГИДРОКОЛОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА*

Т.Г.Дронова, Л.Ю.Колесникова, О.Е.Дронов
Поликлиника ст. Белгород ОАО РЖД

PHOTHEMOTHERAPY AND HYDROCOLONOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ALCOHOL ABSTINENCE SYNDROME

T.G.Dronova, L.Yu.Kolesnikova, O.E.Dronov
Belgorod Railway Out-patient Clinic

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведено комплексное лечение методом фотогемотерапии и гидроколонотерапии у 44 мужчин с алкогольным абстинентным синдромом. Предложенный метод позволил эффективно купировать алкогольный абстинентный синдром и повысить качество жизни больных.

Forty four males with alcohol abstinence syndrome were subjected to complex treatment by photohemotherapy and hydrocolonotherapy. The described method made possible to cure the abstinence syndrome and improve the quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной обращения больных алкоголизмом за медицинской помощью служит алкогольный абстинентный синдром.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС), являясь признаком второй стадии алкоголизма, проявляется множественными метаболическими нарушениями на уровне тканей и органов [1]. Накопление продуктов метаболизма алкоголя — ацетальдегида, уксусной кислоты, алкогольных эфиров жирных кислот, свободных радикалов, активизирующие процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), агрессивных молекул средней молекулярной массы приводит к хронической алкогольной интоксикации. Дисбаланс в обмене натрия, магния, калия способствует нарушению дыхательной функции клеток. В результате нарушения глюконеогенеза нарушается синтез АТФ и источником энергии для клеток становятся жиры, образующие эфиры жирных кислот, при этом избыток ацетилкоэнзима А, блокируя β -окисление способствует усилению синтеза холестерина. В конечном итоге эти и многие другие изменения рано или поздно приведут к необратимым изменениям в органах и системах. На этапе ААС необходимо с максимальной деликатностью для организма оказать действенную помощь, которая сама по себе не принесет организму ятрогенных осложнений.

Фармакологическая терапия при ААС, не всегда соответствует таким необходимым критериям как общедоступность, безопасность, отсутствие риска фальсификации препаратов. Также проблемой являются побочные эффекты, осложнения, противопоказания, полипрагмазия, дополнительная лекарственная интоксикационная нагрузка.

Адекватным эквивалентом медикаментозной терапии могут служить эфферентные методы детоксикации, к которым относятся фотоаутогемотерапия (ФАГТ) и гидроколонотерапия (ГКТ).

Принцип воздействия фотогемотерапии основан на том, что при облучении светом биологического объекта возникают эффекты, связанные с его селективным поглощением. Поглощение кванта энергии сопровождается переходом биомолекулы в электронно-возбужденное состояние, при котором происходит взаимодействие электрического вектора световой волны с электронным облаком молекулы, в результате чего молекуле передается квант энергии. При поглощении кванта энергии молекулой электрон переходит с нижнего электронно-колебательно-вращательного уровня на уровень возбуждений. Запасенная энергия мигрирует с одной клетки на другую по типу цепной реакции, следствием которой являются многочисленные фотобиологические эффекты: подавление агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, возрастание фа-

* Работа выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (04-06-55016, а/Ц).

гоцитарной активности лейкоцитов, активация фибринолиза, повышение антиоксидантной активности крови, нормализация процессов ПОЛ в мембранах клеток, повышение протеолитической и липолитической активности крови и другие, способствующие нормализации процессов регуляции в органах и тканях [2–11].

Чаще применяется ультрафиолетовый, синий и красный спектры для облучения крови больного. Кровь облучается с помощью специальных аппаратов, предназначенных для работы с кровью, — «Изоolda», «Надежда», ОВК-3, АЛОК и другими.

Целью исследования являлось определение клинического эффекта при комплексной терапии различных видов ФАГТ и ГКТ у больных с ААС средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2005 году комплексное лечение методом фототерапии и гидроколонтотерапии прошли 44 больных мужского пола. Возраст больных составил в среднем 41,3 лет, злоупотребление алкоголем 12–14 лет, время формирования ААС 7–9 лет, длительность запоя до момента обращения составила в среднем 12,3 день. ААС средней тяжести продолжался 17,8 дня.

Клиническая картина ААС была представлена следующими симптомами: психопатологические проявления — компульсивное влечение к алкоголю, инсомнические расстройства, снижение настроения, астения, тревога, страх, двигательное возбуждение, дисфория. Сомато-вегетативные проявления: тремор конечностей и всего тела, гипергидроз, озноб, тахикардия, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, жажда.

Оценка тяжести симптомов проводилась до лечения, и после лечения.

Больные были разделены на четыре группы по 11 человек, в зависимости от комплекса терапии.

1-я группа — ЭУФОК + ГКТ;

2-я группа — ВУФОК + ГКТ;

3-я группа — ЭОК СС + ГКТ;

4-я — контрольная группа (медикаментозная терапия).

Из методов ФАГТ применялись: экстракорпоральное и внутрисосудистое ультрафиолетовое облучение крови (ЭУФОК и ВУФОК) и экстракорпоральное облучение крови синим светом (ЭОК СС). Процедуры ФАГТ проводились ежедневно — три дня подряд, гидроколонтотерапия — на 2–3-й день лечения.

ЭУФОК и ЭОК СС проводилось на аппаратах «Надежда» и «Изоolda», ЭУФОК — с использованием кварцевой лампы ДРБ8–1 мощностью 8 Вт. Применялся коротковолновый спектр облучения с длиной волны 200–280 нм. При ЭОК

СС вместо классической лампы использовали лампу ДРБ-8 со специальным люминофором, дающим синий спектр излучения. Энергетическая экспозиция была равна 540 Дж/м². Процедуры проводились струйно, в качестве резервуара использовался одноразовый шприц Жане емкостью 150 г. Объем облучаемой крови — 1 мл на 1 кг массы тела больного. В качестве антикоагулянта применялся раствор «Глюгидир», в пропорции $\frac{1}{5}$ от количества забираемой крови.

Через облучатель кровь проходила дважды — при заборе и при введении.

Время пребывания крови вне организма — 5–7 минут.

Забор крови проводился через одну из периферических вен. Процедуры проводились в положении больного сидя.

Процедуры ВУФОК проводились на аппарате ОВК-3 модель 5 (НПО «Кварц», Санкт-Петербург), использовался второй режим (длинноволновый ультрафиолетовый свет в сочетании с видимым светом — с длинной волны 300–600 нм).

Процедуры выполнялись по методике, разработанной кафедрой трансфузиологии и гематологии СПбМАПО (Марченко А.В., Дуткевич И.Г., 1995): берется флакон с 0,9% раствором натрия хлорида и стандартная система типа ПК-11–05, которая присоединяется к флакону и заполняется по общепринятым правилам. Стерильной иглой накалывается отверстие в резиновой части системы, через которое в просвет иглы проводится световод так, чтобы его торец находился на уровне среза иглы. После этого, не отсоединяя иглу от системы, пунктируется кубитальная вена и начинается капельное (40–60 капель в минуту) введение раствора. Световод, стоящий в просвете иглы и не выходящий за ее пределы, постоянно омывается инфузионным раствором, не контактирует с кровью, а оптическое излучение, исходящее с торца световода, направлено всегда вдоль оси сосуда и распространяется равномерно во все стороны.

Для получения стабильного клинического эффекта облучалось 20% объема циркулирующей крови.

Мониторная чистка кишечника или гидроколонтотерапия проводилась на аппарате «АМОК-2» (Санкт-Петербург). При его использовании, за счет технических устройств (насосов) с высокой эффективностью осуществляется удаление содержимого толстой кишки, а также за счет осмотического эффекта отмывающего раствора, в который добавляются также сорбенты, экстрагируются эндотоксины из крови, проходящие по сосудистому руслу кишки [12].

Целесообразность проведения толстокишечной детоксикации продиктована в первую очередь алкогольной интоксикацией, которая имеет место у больного с абстинентным синдромом,

так как развитию его, как правило, предшествует запой. Кроме того, у больных со II стадией алкоголизма метаболизм алкоголя нарушен, поэтому содержание промежуточных продуктов распада алкоголя (ацетальдегида, ацетона) превышает допустимые нормы.

Процедуры проводятся в амбулаторных условиях, практически не имеют противопоказаний, материальные затраты не велики.

Медикаментозная терапия больным контрольной группы включала в себя:

Sol. Pyracetami 20% — 5,0 в/м 1 раз (три дня);

Sol. Unitioli 5% — 5,0 в/м, 1 раз (три дня);

Sol. Vitamini B₆ 5% — 5,0 в/м, 1 раз (три дня);

Pyrooxani 0,03 г — 3 раз день (три дня);

Phenozepam 0,001 — на ночь, ежедневно.

Основные методы исследования:

1. Клинико-психопатологический (оценка в баллах отдельных сомато-вегетативных и психопатологических проявлений ААС). Оценкой степени тяжести ААС служила сумма в баллах отдельных сомато-вегетативных и психопатологических проявлений ААС, определяемых на основе критериев, предложенных НИИ наркологии МЗ РФ [1]. Степень выраженности каждого симптома оценивалась в баллах от 0 до 2: 0 — симптом отсутствует, 2 — выражен, 1 — все остальное, кроме 0 и 2.

2. Биохимический (определение β-липопротеидов, холестерина, билирубина, АлАТ и АсАТ). Исследования крови проводились в биохимической лаборатории больницы ст. Белгород. Исследование билирубина проводилось по Иендрашику (норма — 14,0–20,5 мкмоль/л), АлАТ и АсАТ исследовались по методу Райсмана — Френкиля (норма — 0,24–0,68 мкмоль/л), холестерина по Ильку (норма — 3,5–6,2 ммоль/л), β-липопротеидов по Бурнштейну (норма — 0,35–0,56 ед.).

3. Статистический. Статистическую обработку данных проводили путем вычисления групповых средних величин и ошибок средних. Сравнение групповых средних проведено с помощью

t-критерия Стьюдента. Сравнение показателей в динамике у одних и тех же больных проведено с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регресс тяжести ААС в целом (по сумме баллов) является основным показателем эффективности лечения (рисунок).

В группе ЭУФОК + ГКТ ААС уменьшился в 8,9 раза (с 17,9 до 2 баллов), в группе ЭОК СС + ГКТ — в 9 раз (с 18 до 1,9 баллов), в группе ВУФОК + ГКТ — в 16 раз (с 17,8 до 1,1 балла), в контрольной группе — в 2,1 раза (с 17,4 до 8,4 балла). Все показатели достоверны ($p < 0,001$).

С 1-го дня во всех группах регрессировали ($p < 0,05$) психопатологические симптомы — страх, астения, бессонница, апатия, у больных, получавших ЭОК СС, с большей степенью достоверности. У больных всех групп после 2-го дня лечения полностью купировались диспепсические расстройства — тошнота, анорексия, жажда; гипергидроз, тремор, тахикардия — к 3-му дню ($p < 0,05$).

У больных контрольной группы уменьшение проявлений ААС отмечалось лишь после трех дней лечения, при этом уменьшалась в основном степень тяжести таких симптомов как тошнота, анорексия, гипергидроз, астения, тремор, тревожность.

Что касается влечения к алкоголю, то этот симптом купировался достоверно, в большей степени в группах ЭУФОК + ГКТ и ЭОК СС + ГКТ, несколько в меньшей степени у больных получавших ВУФОК + ГКТ. Практически у всех больных контрольной группы сохранялось влечение к алкоголю ($p > 0,05$).

Биохимические исследования проводились дважды — до лечения и после трех дней лечения и выявили следующие результаты представленные в таблице.

Таблица

Динамика биохимических показателей в ходе лечения

Группы больных	Показатели				
	Билирубин	АлАТ	АсАТ	Холестерин	β-липопротеиды
ЭУФОК + ГКТ					
до лечения	23,8±1,7	0,68±0,1	0,45±0,04	4,8±0,2	0,53±0,03
после лечения	18,±1,0*	0,71±0,09	0,44±0,02	4,0±0,17*	0,37±0,02*
ЭОКСС + ГКТ					
до лечения	21,43±1,23	0,47±0,03	0,38±0,02	5,6±0,3	0,57±0,06
после лечения	17,95±0,7*	0,45±0,01	0,32±0,01*	4,35±0,3*	0,46±0,4*
ВУФОК + ГКТ					
до лечения	22,7±0,4	0,53±0,04	0,51±0,03	4,97±0,2	0,56±0,04
после лечения	17,9±1,6*	0,66±0,06	0,49±0,05	4,74±0,18	0,43±0,02*
Контрольная группа					
до лечения	19,76±1,01	0,53±0,04	0,41±0,03	4,67±0,22	0,44±0,03
после лечения	20,9±1,6	0,66±0,06	0,51±0,05*	4,74±0,18	0,45±0,02

* — значения достоверны — $p < 0,05$.

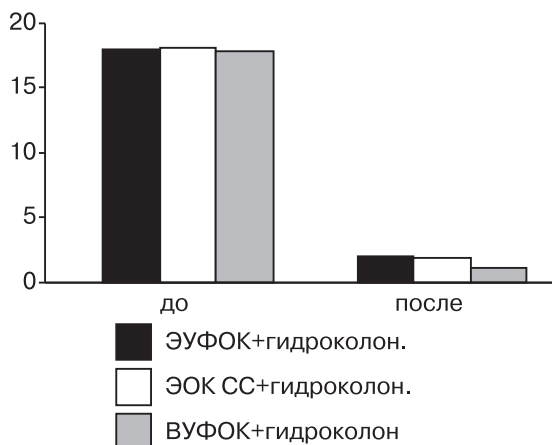


Рисунок. Сравнительная динамика регресса ААС до и после лечения.

Как видно из приведенных данных во всех группах достоверно снизился билирубин, β -липопротеиды, холестерин при использовании ЭУФОК и ЭОКСС; АсАТ только в группе ЭОКСС. В контрольной же группе отмечался рост всех показателей. Уровень АсАТ изменялся достоверно.

ВЫВОДЫ

Предложенные методики фотоаугментации в комплексе с гидроколонотерапией за короткий срок, а также отсутствие осложнений, свойственных лекарственной терапии, позволят не только эффективно купировать ААС, но и повысят качество жизни больных, за счет соматического благополучия и будут способствовать наступлению ремиссии алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванец Н.Н. Симптомы и синдромы при алкоголизме: Лекции по наркологии: / Под ред. Н.Н.Иванца.— М.: Медпрактика, 2001.— С. 76—90.
2. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Квантовая терапия / Под ред. Н.Р.Палеева.— М.: Медицина, 2004.— 336 с.
3. Карандашов В.И., Петухов Е.Б. Ультрафиолетовое облучение крови.— М.: Медицина, 1997.— 224 с.
4. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фотогемотерапия.— М.: Медицина, 2001.— 400 с.
5. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных / Под ред. И.Е.Ганелиной, К.А.Самойловой.— Л.: Наука, 1986.— 264 с.
6. Самойлова К.А., Оболенская К.Д., Гамова И.М., Волгарева Е.В. Структурно-функциональные изменения поверхности циркулирующих форменных элементов и их активация как «Пусковой» механизм лечебных эффектов УФ-облученной аутокрови // Применение оптического излучения для профилактики и лечения заболеваний.— Саранск, 1989.— С. 4—14.
7. Дуткевич И.Г., Головин Г.В., Самойлова К.А., Попов Ю.В. Переливание собственной крови, облученной УФ-лучами разной длины волны, как вариант аутогемотрансфузии / В кн.: Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных / Под ред. И.Е.Ганелиной, К.А.Самойловой.— Л.: Наука, 1986.— С. 18—25.
8. Albers H., Kromphardt H. Die hamatogene Oxydationstherapie (HOT) nach Werli // Med. Klin.— 1960.— Bd. 55.— S. 108—112.
9. Wiesner A. Zur Geschichte der UV-therapie // Fpl. Haematol.— 1974.— Bd. 101, N. 5.— S. 848—856.
10. Дронова Т.Г. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в терапии алкогольного абстинентного синдрома и алкоголизма.— СПб.: Химиздат, 2003.— 147 с.
11. Дронова Т.Г., Дронов О.Е., Карандашов В.И., Колесникова Л.Ю. и др. Экстракорпоральное облучение крови синим светом в терапии алкогольного абстинентного синдрома // Медицинская помощь.— 2005.— № 6.— С. 27—30.
12. Михайлович В.А., Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Соломенников А.В. и др. Толстокишечная детоксикация и метаболическая коррекция. Пособие для врачей.— СПб.: СПбМАПО, 1998.— 20 с

Поступила в редакцию 19.04.2006 г.
Рецензент А.М.Зайчик

УДК 577.152.3:616.2

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПНЕВМОНИЯМИ И РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.А.Торкатюк, М.Е.Дьякова, Г.С.Баласанянц, О.Т.Титаренко, Д.С.Судомоин, Е.М.Селизарова, И.А.Табанакова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ADENOSINEDESAMINASE AND ISO-ENZYMES LEVELS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS, PNEUMONIA, AND LUNG CANCER

E.A.Torkatuk, M.E.Diakova, G.S.Balasanyants, O.T.Titarenko, D.S.Sudomoin, E.M.Selizarova, I.A.Tabanakova

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Обследовано 84 пациента с инфильтративными процессами в легких (51 больной с туберкулезом легких, 19 человек с пневмониями, 14 больных раком легкого). Активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов исследовали в сыворотке крови и билатеральных бронхоальвеолярных смывах. Значительное повышение уровня аденозиндезаминазы-2 в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с туберкулезом по сравнению с больными раком легкого и пневмонией указывает на преимущественно макрофагальный тип фагоцитоза при этой патологии, а также может служить дополнительным дифференциально-диагностическим тестом. Одновременное повышение уровней аденозиндезаминазы и изоферментов в пораженном и интактном легких при туберкулезе и раке легких полнее отражает объем поражения при этих патологиях по сравнению с рентгенологическими исследованиями. При туберкулезе и раке легких имеют место системные нарушения гомеостаза, проявляющиеся в одновременном повышении уровней аденозиндезаминазы и изоферментов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и периферической крови.

Eighty-four patients with lung infiltration (51 tuberculosis, 19 pneumonia, 14 lung cancer) were studied. Activity of adenosindesaminase and its iso-enzymes was measured in blood serum and bilateral alveolar fluids. Significant increase of adenosindesaminase-2 activity in blood serum and alveolar fluid in tuberculosis vs. lung cancer and pneumonia suggests that macrophagal phagocytosis is prevalent in tuberculosis, and may be used as additional differential criteria. Simultaneous increase in levels of adenosindesaminase and iso-enzymes in both involved and intact lungs in tuberculosis and lung cancer reflects the extent of damage superior to x-ray studies. In tuberculosis and lung cancer, systemic coagulation abnormalities are observed and represented by simultaneous increase in levels of adenosindesaminase and iso-enzymes in alveolar fluids and peripheral blood.

В настоящее время туберкулез остается важной проблемой медицины [1, 2], повсеместно регистрируется рост заболеваемости и смертности от туберкулеза, увеличивается число больных с распространенными, тяжелыми формами деструктивного туберкулеза органов дыхания [3].

Снижение эффективности лечения больных с деструктивным туберкулезом во многом объясняется измененным состоянием бронхиального дерева и нарушением механизмов местной защиты легких [4, 5].

Исследование функций бронхиального дерева цитологическими, иммунологическими, биохимическими методами позволяет установить опре-

деленные тенденции в изменении жизнеспособности клеток бронхоальвеолярного лаважа, их функциональной активности, и нарушении соотношений между отдельными элементами при различных патологических процессах [6—8].

Большой интерес во фтизиатрии проявляется к изучению фермента аденозиндезаминазы (АДА), который играет важную роль в созревании и активации лимфо-моноцитарного звена и катализирует реакцию перехода аденозина в инозин (АДА) и 2-дезоксиаденозина в 2-дезоксиинозин (2-дезоксАДА) [9—13].

Целесообразность использования АДА и 2-дезоксАДА для дифференциации внелегоч-

ного туберкулеза доказана в исследованиях ряда авторов [9]. Вопрос о перспективности определения активности АДА для диагностики активных форм туберкулеза легких до сих пор остается открытым [9, 10, 12, 14].

В тканях человека и животных АДА содержится в виде множественных форм, различаю-

Острое начало заболевания наблюдали у 49% больных с туберкулезом, у 89% больных с внегоспитальной пневмонией, у 50% больных раком легкого. Постепенное ухудшение самочувствия отмечали 8% больных с туберкулезом и 36% больных раком легкого. У остальных пациентов течение заболевания было бессимптомным.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с инфильтративным туберкулезом, внегоспитальной пневмонией и раком легкого

Жалобы больных	Клинические формы					
	туберкулез		пневмония		рак легкого	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%
Слабость	25	49	10	52	8	57
Потливость	18	35	3	16	4	29
Лихорадка	19	37	8	42	3	21
Похудание	10	19	2	11	4	29
Снижение аппетита	4	8	2	11	1	7
Кашель	24	47	12	63	8	57
Боли в грудной клетке	11	22	6	32	3	21
Одышка	6	12	6	32	6	43

щихся по молекулярной массе и изоэлектрическим точкам [13]. В настоящее время признано, что изучение изоферментов является более перспективным, чем определение тотальной активности АДА [14]. Низкомолекулярная форма АДА-1 преобладает в лимфоцитах, нейтрофилах, гранулоцитах, тромбоцитах. Изоформа АДА-2 присутствует в моноцитах. Имеются доказательства того, что АДА-2 является индикатором активации системы моноциты-макрофаги [14], что, несомненно, привлекает внимание фтизиатров к нему.

Целью настоящего исследования явилось определение активности АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и содержанием бронхиального дерева при туберкулезе, пневмонии и раке легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 84 больных, при рентгенологическом исследовании которых в одном из легких выявляли инфильтрат неоднородной структуры, требовавший уточнения этиологии процесса. Диагноз туберкулеза был установлен у 51 человека, у 19 пациентов — внегоспитальная пневмония и у 14 — рак легкого.

Возраст больных варьировал от 19 до 68 лет. Среди больных преобладали мужчины (80%). Заболевание легких выявляли, в основном, при обращении больных за медицинской помощью (60%). Контакт с туберкулезными больными был отмечен у 22%. Курящие больные доминировали, составив 67%. Сопутствующую патологию наблюдали у 62% больных.

Как видно из табл. 1, больные с туберкулезом чаще предъявляли жалобы на слабость (49%), кашель (47%), потливость (35%). Повышение температуры тела отмечали 37%, боли в грудной клетке — 22%, похудание — 19%, одышку — 12% снижение аппетита — 8% больных.

Больные с внегоспитальной пневмонией, в основном, жаловались на кашель (63%), слабость (52%), повышение температуры тела (42%), боли в грудной клетке (32%). Одышку наблюдали у 32%, повышенную потливость — у 16% больных, похудание — у 11%.

При раке легкого более половины больных предъявляли жалобы на кашель (57%), слабость отмечали также 57% больных, одышку — 43%, повышенную потливость — 29%, боли в грудной клетке — 21%, повышение температуры тела — 21%.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) были обнаружены у 47% больных с туберкулезом легких, бактериовыделение было в основном скудным и умеренным. У одного больного с пневмонией в промывных водах бронхов обнаружены кислотоустойчивые бактерии, морфологически сходные с МБТ и у одного больного раком легкого дважды были выделены МБТ (данные пациенты имели остаточные изменения после ранее перенесенного туберкулеза легких).

Оценка показателей клинического и биохимического анализов крови обнаружила, что лейкоцитоз отмечали у 45% больных с туберкулезом, у 74% больных с внегоспитальной пневмонией, и он был зафиксирован у 50% больных раком легкого. Скорость оседания эритроцитов была повышенной у 41% больных с туберкулезом, 79%

больных с пневмонией и у 64% больных раком легкого.

При фибробронхоскопии у 4 больных с туберкулезом легких обнаружены прямые признаки активного туберкулеза бронха, неспецифический бронхит — у 59%, рубцовые и рубцово-стенотические изменения бронхиального дерева — у 21%. У больных с внегоспитальной пневмонией неспецифический бронхит обнаруживался с частотой 47%, рубцовые изменения — 39%. У больных раком легкого в трех случаях выявлены прямые признаки эндобронхиально растущей опухоли, у 41% больных наблюдался неспецифический бронхит, у 42% больных выявлены рубцово-стенотические изменения бронхиального дерева.

При рентгенологическом обследовании обнаружено, что при туберкулезе легких чаще были

ронный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), для чего использовали 150—200 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида, по 75—100 мл для промывания сегментов в каждом легком. Во всех случаях сначала выполняли БАЛ в рентгенологически интактном легком, затем в пораженном легком [15].

Определение активности АДА и 2-дезоксАДА проводилась по методу G.Giusti, на основании полученных данных рассчитывали активность изоферментов АДА-1 и АДА-2 с учетом их различного сродства к субстратам, оптимума pH константы Михаэлиса [7].

За норму активности АДА в сыворотке крови приняты показатели, полученные в биохимической лаборатории СПбНИИ фтизиопульмонологии (табл. 2).

Таблица 2

Активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови у здоровых лиц (по данным СПбНИИФ)

Показатели	АДА, ЕД/л	2-дезоксАДА, ЕД/л	АДА-1, ЕД/л	АДА-2, ЕД/л
Норма	14,31±0,42	5,57±0,14	4,01±0,18	10,31±0,45

поражены верхние отделы легких (64%). Обсеменение в противоположное легкое выявлено у 31% больных, в пределах пораженного легкого — у 46% больных. Аденопатию наблюдали у 57% пациентов, фиброзные изменения корней — у 29%. Локальная реакция плевры со стороны плевры выявлена у 54% больных, изменения легочного рисунка — у 58% больных.

У 57% больных с внегоспитальной пневмонией было зафиксировано поражение верхних отделов легких. Реакция со стороны корней выявлена у 59% больных, фиброз — у 14%. Плеврит был у 14% пациентов, реакция региональной плевры — у 71%.

При раке легкого у 8 (57%) пациентов процесс локализовался в верхних отделах легких. Аденопатию наблюдали у 64% пациентов, у одного больного отмечали фиброзную перестройку корня легкого.

Верификацию диагноза проводили по результатам комплексного обследования больных, включавшего в себя сбор анамнеза, клиническое обследование, изучение показателей общего анализа крови, биохимии крови, рентгено-томографическое исследование, фибробронхоскопию и микробиологическое обследование на МБТ и неспецифическую микрофлору.

Рак легкого идентифицировали по результатам цитологического исследования мокроты, жидкости БАЛ, гистологического исследования биоптатов при чрезбронхиальной биопсии легких.

Активность АДА и ее изоферментов исследовали в сыворотке крови и билатеральных бронхоальвеолярных смывах. В конце фибробронхоскопии проводили последовательный двусто-

В доступной литературе найдены единичные работы по определению активности АДА в лаважной жидкости у здоровых лиц [11].

По данным М. Kubota и соавт. (1996) активность АДА в жидкости БАЛ в норме низкая и составляла в среднем 0,30—0,51 ЕД/л. В связи с тем, что у здоровых лиц в лаважной жидкости изоферменты АДА встречаются в еще более низких концентрациях, нормой считали их отсутствие.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11), с использованием непараметрических методов (Манна — Уитни, Вальда, Колмогорова — Смирнова, критерия знаков, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения активности АДА и ее изоферментов в сыворотке крови представлены в табл. 3.

Повышение общей активности АДА по сравнению со здоровыми наблюдали у больных с туберкулезом легких (19,9±1,5 ЕД/л) и раком легкого (21,9±3,6 ЕД/л).

Активность фермента 2-дезоксАДА была наиболее высокой в группе больных раком легкого, составив 8,3±1,3 ЕД/л. При туберкулезе и пневмонии значение этого показателя колебалось вокруг верхней границы нормы, составило 6,7±0,4 ЕД/л и 6,2±0,4 ЕД/л соответственно.

Активность изофермента АДА-1 также была наиболее высокой у больных раком легкого, и составила 5,2±1,0 ЕД/л. При туберкулезе

Таблица 3

Активность аденозиндеминазы и ее изоферментов в сыворотке крови у больных с инфильтративным туберкулезом, внегоспитальной пневмонией и раком легкого

Группа обследования	n	АДА, ЕД/л	2-дезоксидАДА, ЕД/л	АДА-1, ЕД/л	АДА-2, ЕД/л
Инфильтративный туберкулез легких	51	19,9±1,5	6,7±0,4	3,4±0,2	16,5±1,4
Внегоспитальная пневмония	19	16,2±1,0	6,2±0,4	4,1±0,6	11,7±0,8*
Рак легкого	14	21,9±3,6	8,3±1,3	5,5±1,0*	16,4±2,9

n — число больных. * — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с больными с туберкулезом легких.

и пневмонии уровень АДА-1 был в пределах нормы: $3,4 \pm 0,2$ ЕД/л и $4,1 \pm 0,6$ ЕД/л соответственно.

Повышение активности изофермента АДА-2 по сравнению со здоровыми людьми было свойственно больным с туберкулезом легких и больным раком легкого, и составило соответственно $16,5 \pm 1,4$ ЕД/л и $16,4 \pm 2,9$ ЕД/л. У больных с пневмонией не выявлено существенных различий показателя АДА-2 по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты определения активности АДА и ее изоферментов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа из пораженного и интактного легких представлены в табл. 4.

Сравнивая активность АДА, 2-дезоксидАДА и АДА-1 в билатеральных бронхоальвеолярных смывах при различной патологии было обнару-

При туберкулезе имело место повышение показателя АДА-2 в пораженном легком — $0,7 \pm 0,2$ ЕД/л против $0,4 \pm 0,1$ ЕД/л при пневмонии и $0,4 \pm 0,2$ ЕД/л при раке легкого.

В контрлатеральном легком АДА-2 отмечали значительно повышенным только при туберкулезе ($0,9 \pm 0,2$ ЕД/л), тогда как при пневмонии показатель был в 3 раза ниже ($0,3 \pm 0,1$ ЕД/л), а при раке легкого почти в 2 раза ниже ($0,5 \pm 0,2$ ЕД/л).

При туберкулезе и раке легкого уровень содержания АДА и изоферментов в пораженном и интактном легких были приблизительно одинаковым, а у больных с пневмонией величина этих показателей в пораженном легком была значительно выше, чем в интактном.

При сопоставлении активности АДА и изоферментов в сыворотке крови и лаважной жид-

Таблица 4

Активность АДА и ее изоферментов в билатеральных бронхоальвеолярных смывах у больных с инфильтративным туберкулезом, внегоспитальной пневмонией и раком легкого

Показатель	Инфильтративный туберкулез легких		Внегоспитальная пневмония		Рак легкого	
	пораженное легкое	интактное легкое	пораженное легкое	интактное легкое	пораженное легкое	интактное легкое
АДА, ЕД/л	$2,5 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 1,0$	$4,4 \pm 2,8$
2-дезоксид АДА, ЕД/л	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,9$	$3,5 \pm 2,3$
АДА-1, ЕД/л	$1,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,9$	$0,9 \pm 0,2$	$2,7 \pm 1,0$	$4,2 \pm 3,1$
АДА-2, ЕД/л	$0,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с туберкулезом легких.

жено, что как в пораженном, так и интактном легких активность АДА, 2-дезоксидАДА и АДА-1 была наибольшей при раке легкого, и составила соответственно $3,2 \pm 1,0$ ЕД/л, $2,6 \pm 0,9$ ЕД/л и $2,7 \pm 1,0$ ЕД/л в пораженном легком, и $4,4 \pm 2,8$ ЕД/л, $3,5 \pm 2,3$ ЕД/л и $4,2 \pm 3,1$ ЕД/л в здоровом легком. При внегоспитальной пневмонии и туберкулезе активность АДА, 2-дезоксидАДА и АДА-1 была ниже, и составила в среднем $2,9 \pm 0,8$ ЕД/л, $2,2 \pm 0,7$ ЕД/л и $2,5 \pm 0,9$ ЕД/л в пораженном легком; и $1,0 \pm 0,2$ ЕД/л, $0,9 \pm 0,2$ ЕД/л и $0,9 \pm 0,2$ ЕД/л в здоровом легком у больных с пневмонией и $2,5 \pm 0,3$ ЕД/л, $1,7 \pm 0,2$ ЕД/л и $1,8 \pm 0,2$ ЕД/л в пораженном легком, и $3,1 \pm 0,6$ ЕД/л, $1,9 \pm 0,4$ ЕД/л и $2,2 \pm 0,5$ ЕД/л в здоровом легком у больных с туберкулезом соответственно.

кости, у больных с туберкулезом и больных раком легкого отмечено повышение уровня АДА и изоферментов в сыворотке крови одновременно с повышением уровня АДА и изоферментов в лаважной жидкости. При пневмонии наблюдали диссонанс между повышением уровня АДА и изоферментов в БАЛ и нормальным уровнем содержания в сыворотке крови; при нормальных показателях в крови, в пораженном легком отмечали повышение активности АДА и изоферментов.

Полученные результаты показали, что повышение активности АДА в крови имело место как у больных с туберкулезом, так и у больных раком легкого. Однако у больных с туберкулезом легких повышение общей активности АДА происходило за счет изофермента АДА-2. У больных

раком легкого отмечен рост активности обоих изоферментов — АДА-2 и АДА-1. При внегоспитальной пневмонии в сыворотке крови уровень АДА и ее изоферментов практически не отличался от нормы.

Учитывая данные литературы о том, что АДА-2 является маркером активации моноцитарно-макрофагальной системы, повышение АДА-2 при туберкулезе указывает на напряженность моноцитарного звена иммунитета у этих больных.

Интересным является факт аналогичной динамики уровня АДА-2 в сыворотке крови при раке легкого. Относительно низкое содержание этого изофермента при пневмонии совпадает с общепринятой концепцией об ином, нейтрофильном фагоцитозе, при этой патологии.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа в пораженном и интактном легких позволило установить, что уровни АДА, 2-деокси-АДА и АДА-1 были существенно повышенными при раке легкого и пневмонии, а при туберкулезе легких эти показатели были низкими. Уровень АДА-2, напротив, отмечали наиболее высоким у больных с туберкулезом по сравнению с больными раком легкого и с пневмонией, что подтверждает различный механизм фагоцитоза при туберкулезе и пневмонии и раке легких.

Параллельное изучение показателей в пораженном и интактном легких показало, что у больных с туберкулезом и раком легкого имело место синхронное повышение уровней АДА и изоферментов, тогда как при пневмонии содержание АДА и изоферментов в пораженном легком было существенно выше, чем в интактном. Полученные данные можно объяснить тем, что, вероятно, истинный объем поражения при

туберкулезе и раке легкого больше, чем зафиксировано при рентгенологическом обследовании.

При сопоставлении активности АДА и изоферментов в сыворотке крови и жидкости БАЛ у больных с туберкулезом и больных раком легкого отмечено синхронное повышение уровня АДА и изоферментов в сыворотке крови и в лаважной жидкости, в то время как при пневмонии наблюдали диссонанс между повышением уровня АДА и изоферментов в БАЛ и нормальным уровнем в сыворотке крови. Возможно, при раке легкого и туберкулезе легких нарушения гомеостаза имеют системный характер, тогда как при пневмонии изменения носят, в основном, локальный характер.

ВЫВОДЫ

1. Значительное повышение уровня содержания АДА-2 в сыворотке крови и жидкости БАЛ у больных с туберкулезом по сравнению с больными раком легкого и пневмонией указывает на преимущественно макрофагальный тип фагоцитоза при этой патологии, а также может служить дополнительным дифференциально-диагностическим тестом.

2. Одновременное повышение уровней содержания АДА и изоферментов в пораженном и интактном легких при туберкулезе и раке легких полнее отражает объем поражения при этих патологиях по сравнению с рентгенологическими исследованиями.

3. При туберкулезе и раке легких имеют место системные нарушения гомеостаза, проявляющиеся в одновременном повышении уровней аденозиндеаминазы и изоферментов в жидкости БАЛ и периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов В.А. // Пробл. туб.— 2000.— № 6.— С. 13—16.
2. Степанян И.Э. // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 17, № 7.— С. 836—839.
3. Дворецкий Л.И. // Пробл. туб.— 2000.— № 6.— С. 3—10.
4. Криштафович А.А., Пучкова Т.В., Табанакова И.А. / Сб. науч. тр.: «Туберкулез в Северо-Западном регионе России: современные проблемы», выпуск 2.— СПб.: ГУСПБНИИФ МЗ РФ, 2002.— С. 46—52.
5. Мамедбеков Э.Н. Лечение деструктивного туберкулеза легких, протекающего в сочетании с туберкулезным поражением бронхов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— 2001.— 54 с.
6. Хоменко А.Г. // Сов. мед.— 1983.— № 10.— С. 3—6.
7. Шестерина М.В., Платов С.И. // Пробл. туб.— 1988.— № 6.— С. 19—22.
8. Albera C., Mabritto I., Ghio P., Solidoro P. et al. // Sarcoidosis.— 1993.— Vol. 10, № 1.— P. 18—25.
9. Choi S.H., Kim Y.S., Bae I.G., Chung J.W. et al. // Clin Neurol Neurosurg.— 2002.— Vol. 104, № 1.— P. 10—15.
10. Conde M.B., Marinho S.R., Pereira M. de F. et al. // Respir. med.— 2002.— Vol. 96, № 8.— P. 607—610.
11. Gakis C., Cappio-Borlino A., Pulina G. // Biochem mol. Biol Int.— 1998.— Vol. 46, № 3.— P. 487—494.
12. Kubota M., Katagiri M., Yanase N., Soma K. et al. // Nihon kyobu shikkan gakkai zasshi.— 1996.— Vol. 34, № 2.— P. 139—144.
13. Ungerer J., Oosthuizen H., Bissbort S. et al. // Clin. chem.— 1992.— Vol. 38, № 7.— P. 1322—1326.
14. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. // Пробл. туб.— 2002.— № 3.— С. 43—45.
15. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ловачева О.В. // Пульмонология.— 2000.— Vol. 10, № 1.— С. 41—45.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.94

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

А.К.Есетов, Е.В.Маренко, О.Н.Маковеев, К.Н.Газизов, А.С.Хряков, В.Т.Долгих
Когалымская городская больница Ханты-Мансийского автономного округа,
Омская государственная медицинская академия, Россия

THE CASE OF HIGH-VOLUME HEMOFILTRATION SUCCESSFUL APPLICATION IN SEPTIC SHOCK TREATMENT

A.K.Esetov, Ye.V.Marenko, O.V.Makoveev, K.H.Gazizov, A.S.Khryakov, V.T.Dolgikh
Kogalymsk Municipal Hospital, Khanty-Mansyisk Autonomous Region,
Omsk State Medical Academy, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Описан случай успешного применения непрерывного плазмафереза и двух сеансов высокообъемной гемофильтрации (90 л со скоростью 200 мл/(кг • ч)) у больного 46 лет с септическим шоком и полиорганной недостаточностью, что позволило нормализовать частоту сердечных сокращений, артериальное давление, сатурацию артериальной крови кислородом, содержание белка, лактата и креатинина в сыворотке крови.

The case of successful application of continuous plasmapheresis and two treatment courses of high-volume hemofiltration (90 liters/200 ml/kg/hr) in a patient aged 46 with septic shock and multiple organ failure was presented. As a result of treatment heart rate, blood pressure, arterial blood oxygen saturation, protein level, lactate and creatinine in blood serum were normalized.

Септический шок (СШ), тяжелый сепсис и синдром полиорганной недостаточности остаются наиболее распространенными причинами смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При этих патологических процессах требуются высокие затраты на лечение и длительное пребывание пациента в ОРИТ и стационаре. По данным, полученным в ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего 14 364 пациентов в ОРИТ Европы, Израиля и Канады (2002 г.), было установлено, что пациенты с септическим шоком составляли 6,3% от всех больных, прошедших интенсивный этап лечения [1]. Общая летальность при СШ составляет 40%. Поэтому закономерным является поиск новых методов лечения, помимо хирургического дренирования очага инфекции и раннего проведения антибактериальной терапии [2].

Методики экстракорпорального очищения крови (ЭОК), в частности конвективных методов: гемофильтрации (ГФ), гемодиализа (ГД), позволяют надеяться на успехи в лечении пациентов с сепсисом. Преимущество этих методов заключается в удалении субстанций с большой молекулярной массой, включая многие медиаторы воспаления. Удаление широкого спектра патогенных молекул, выявляемых при сепси-

се, может иметь благоприятные последствия с клинической точки зрения. Таково биологическое и теоретическое обоснование применения экстракорпорального очищения крови при сепсисе [3, 4].

Доказано, что увеличение объема ГФ повышает выживаемость при сепсисе. Положительный эффект доказан и на ряде экспериментальных моделей сепсиса. Улучшение функции сердца и гемодинамики отмечалось в этих исследованиях при скорости ультрафильтрации до 120 мл/(кг • ч) [3].

Гемофильтрация считается высокообъемной при скорости ультрафильтрации более 50 мл/(кг • ч). Современные аппараты позволяют применять такие методы в клинической практике. Из-за технических требований, предъявляемых при использовании высокой скорости кровотока, необходимости постоянного контроля ультрафильтрации и применения повышенного объема вводимых жидкостей методику высокообъемной ГФ (ВОГФ) обычно применяют в течение коротких периодов, до 6–8 ч в день, что определяет интенсивный обмен воды в плазме крови (краткое название этого метода — пульсирующая ВОГФ) [3].

Представленное ниже наблюдение показывает возможность успешного применения метода в клинической практике.

Больной М., 46 лет, доставлен 7.02.2006 г. в приемное отделение больницы бригадой скорой помощи с диагнозом: «Острый панкреатит. Алкогольная интоксикация. Шок III степени». Из анамнеза известно, что в течение месяца пациент злоупотреблял алкоголем, в последние 2 суток отмечались многократная рвота, боли в животе, отсутствие мочеиспускания. При поступлении состояние больного тяжелое: в сознании, вялый, температура тела $36,6^{\circ}\text{C}$, ЧСС 126 мин^{-1} , АД $80/50\text{ мм рт. ст.}$. После инфузии 2 л коллоидно-кристаллоидных растворов на догоспитальном этапе отмечены выраженное вздутие живота, отсутствие перистальтики. Для дальнейшего лечения больной госпитализирован в ОРИТ. В ходе обследования острый панкреатит был исключен (содержание амилазы нормальное, по данным УЗИ поджелудочная железа без структурных изменений). Этиловый и метиловый спирты в крови не обнаружены. В ОРИТ продолжена инфузионная терапия препаратами гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидными растворами со скоростью 3 л за 1 ч. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться: АД сохранялось на уровне $70\text{--}75/40\text{ мм рт. ст.}$, SatO_2 88%. Больной переведен на ИВЛ. При исследовании крови выявлены следующие показатели: нейтрофильный лейкоцитоз ($20,4 \times 10^9/\text{л}$) с ядерным сдвигом до миелоцитов, содержание общего белка 41 г/л , креатинина — 434 мкм/л , мочевины — $10,4\text{ ммоль/л}$, лактата — $17,8\text{ ммоль/л}$.

За 1-е сутки пребывания в ОРИТ больному в общей сложности было перелито 8 л коллоидно-кристаллоидных растворов, включая 2 л свежзамороженной плазмы, подключены вазопрессоры в постоянно увеличивающихся дозах: дофамин $90\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$, адреналин $0,5\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$. К началу 2-х суток: ЧСС $115\text{--}122\text{ мин}^{-1}$, АД $70\text{--}80/40\text{ мм рт. ст.}$, выраженная гипоксемия: SatO_2 $82\text{--}84\%$ при FiO_2 1,0 (невозможность применить высокое ПДКВ из-за нестабильной гемодинамики), тяжелый парез кишечника, анурия. Развился ДВС-синдром: кровоточивость из мест инъекций, носовых ходов, ПТИ 46,2%, количество тромбоцитов $27 \times 10^9/\text{л}$. Температура тела повысилась до субфебрильной.

С учетом наличия клинических симптомов септического шока больному поставлен диагноз: «Сепсис из неустановленного очага. Септический шок. Полиорганная недостаточность». Так как

шок сохранялся, несмотря на интенсивную терапию, было принято решение о выполнении ВОГФ после купирования ДВС-синдрома. Для этого был проведен сеанс непрерывного плазмафереза на аппарате «Cobe-Spectra» с удалением 2,5 л плазмы крови. Для замещения использовалась свежзамороженная плазма крови, объем замещения составлял 100%. После сеанса плазмафереза исчезла кровоточивость из мест уколов, показатели коагулограммы не изменились.

После инфузии 3 доз тромбомассы пациенту был проведен сеанс ВОГФ на аппарате «искусственная почка» АК-200 Ultra S Gambro. Для обеспечения сосудистого доступа двухпросветным катетером 11F катетеризирована правая подключичная вена (v. subclavia dextra). Использовался гемофильтр «Arylane H6» («Hospal»). Доза ГФ составила 90 л (масса тела больного 80 кг) за 5,5 ч, т. е. $200\text{ мл}/(\text{кг} \cdot \text{ч})$. Замещение проводилось раствором, приготовленным on line, в режиме предфильтрации. Состав раствора: Na — 142 ммоль/л , K — $2,0\text{ ммоль/л}$, HCO_3^- — 34 ммоль/л . Скорость кровотока — 250 мл/мин . Удаление жидкости не проводилось. В ходе процедуры перелито еще 3 дозы тромбомассы, гепаринизация не проводилась. Через 3 ч от начала процедуры ЧСС снизилась до $110\text{--}115\text{ мин}^{-1}$, АД повысилось до $90\text{--}100/70\text{--}80\text{ мм рт. ст.}$. Доза дофамина снижена до $25\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$, а адреналина гидрохлорида — до $0,2\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$. SatO_2 увеличилась до 94%, так как некоторая стабилизация гемодинамики позволила увеличить ПДКВ до 20 см вод. ст. К концу процедуры SatO_2 увеличилась до 96% при FiO_2 0,6, ЧСС составила 100 мин^{-1} , АД — $110\text{--}140/80\text{--}85\text{ мм рт. ст.}$. Доза дофамина снижена до $15\text{--}20\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$, адреналина гидрохлорид отменен. Содержание лактата в крови снизилось до $6,8\text{ ммоль/л}$.

Через 12 ч вновь появилась тенденция к артериальной гипотензии, и доза дофамина была увеличена до $30\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$. Сеанс ВОГФ повторен в той же дозе с удалением 2,5 л жидкости. К концу процедуры доза дофамина уменьшена до $9\text{--}10\text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$, содержание лактата в крови снизилось до $3,4\text{ ммоль/л}$.

Таким образом, улучшение гемодинамики при снижении потребности в вазопрессорных препаратах доказывает, что высокообъемная гемофильтрация может быть достаточно эффективной при лечении рефрактерного септического шока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руднов В.А. Септический шок: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. Инфекции и анти-микробная терапия. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 68–75.
2. Белломо Р., Ронко Р. Очищение крови при сепсисе: целесообразная гипотеза или напрасная трата времени? // Анест. и реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 76–79.
3. Ronco C., Intini V.D., Bellomo R. et al. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 2. — С. 87–91.
4. Dellinger R.Ph., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32, № 3. — P. 77–82.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 613.6

ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОТАЮЩИХ

А.В.Мельцер

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Санкт-Петербургу, Россия

PRACTICAL APPROACH TO EVALUATE THE RISK OF NOISE ON WORKERS' HEALTH

A.V.Meltzer

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies; Territorial administration for Roszdravnadzor, St.Petersburg, Russia

© А.В.Мельцер, 2006 г.

На основании эквивалентного уровня шума проведена оценка риска воздействия шума на здоровье работающих. Установлены значимые расчетные уровни риска для развития специфических и неспецифических заболеваний.

Equivalent noise level was evaluated in terms of health risks of workers. Significant calculated risk levels were determined for specific and non-specific diseases.

Длительное воздействие шума на организм человека приводит к развитию утомления, нередко переходящего в переутомление, к снижению производительности и качества труда. Особенно неблагоприятно шум воздействует на орган слуха, вызывая поражение кохлеарного нерва и постепенное развитие тугоухости. Риск потери слуха у работающих при десятилетней продолжительности воздействия шума [1, 2] составляет 10% при уровне 90 дБ (шкала А), 29% — при 100 дБ (шкала А) и 55% — при 110 дБ (шкала А).

В разработанной нами концепции оценки риска здоровью [3, 4] методология медико-экологических исследований в значительной степени основана на предположении о том, что риск неблагоприятных последствий, создаваемый производственными факторами, пропорционален их дозе (концентрации) [4]. Для определения риска нужно знать концентрацию (дозу) фактора, попавшую в организм, и время ее нахождения в организме.

На основании концепции пороговости нами принято, что значимыми уровнями риска для развития профессионального заболевания являются такие расчетные значения, при которых вероятность возникновения неблагоприятных эффектов оценивается в пределах более 16–25% при нормально-вероятностном распределении, а значимыми уровнями риска для развития забо-

левания, специфически не связанного с воздействием фактором, являются расчетные значения, при которых вероятность развития неблагоприятных эффектов оценивается в пределах от 2–5% до 16–25% при нормально-вероятностном распределении.

Учитывая, что зависимость «доза — время — эффект» представляет собой взаимосвязанную и в определенных рамках устойчивую систему, с определенным допущением можно считать, что изменение одной из указанных составляющих этой системы вызывает пропорциональное изменение другой (или других).

Например, снижение стажевой нагрузки приводит, как правило, к соответствующему уменьшению ожидаемого неблагоприятного эффекта, что используется на практике как «защита стажем».

Для оценки риска профессиональной патологии органа слуха принимается во внимание тот факт, что воздействие физических факторов на организм отличается значительно большей специфичностью, чем воздействие других вредных производственных факторов, поэтому и зону «пограничных условий» труда необходимо оценивать более определенно, как зону «потенциальной опасности» для развития профессионального заболевания, что составляет от 5% до 16%. При таких значениях риска возможность развития про-

фессионального заболевания в значительной степени определяется сопутствующими условиями: индивидуальной чувствительностью организма работающего, использованием средств индивидуальной защиты, воздействием холодового фактора, вибрации и др. При таких величинах, как правило, будет регистрироваться заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

Таким образом, при оценке риска здоровью от воздействия производственного шума прежде всего целесообразно пользоваться теоретической моделью действия этого фактора, основанной на данных как экспериментальных исследований, так и медицинской статистики.

В качестве такой модели можно рассматривать уравнение, определяющее стажевую дозу, т. е. величину, характеризующую шумовое воздействие за рабочий стаж и учитывающую эквивалентный уровень шума [5]:

$$L_{дш}(t) = L_{экв} + 10 \times \lg(T/T_0) \quad (1),$$

где: $L_{дш}(t)$ — стажевая доза (дБ); T — стаж в годах; T_0 — 1 год.

При этом следует учесть, что эквивалентный уровень шума принимается как действующий в течение всей смены (8 часов). В том случае, если продолжительность воздействия менее 8 часов в смену, то при расчетах по формуле (1), величину $L_{экв}$ следует уменьшать на 3 дБ на каждое двукратное уменьшение экспозиции. Однако начальное значение $L_{экв}$ не должно превышать пороги немедленных необратимых повреждающих эффектов.

Учитывая приведенные выше данные о риске потери слуха от воздействия производственного шума, а также материалы, представленные в предыдущих главах, представляется возможным предложить следующую методику расчета риска здоровья от воздействия этого фактора.

1. Расчет $L_{дш}(t)$ по формуле (1) с учетом стажа работы и длительности воздействия шума в течение смены.

2. Расчет промежуточного коэффициента $Prob$ по уравнению:

$$Prob = -8,25 + 0,07 \times L_{дш}(t) \quad (2).$$

3. Расчет риска развития специфической тугоухости ($Risk$) по уравнению (3).

$$(3),$$

где $\pi = 3,14$.

Для получения величины риска в процентах следует полученную относительную величину $Risk$ умножить на 100.

При интерпретации полученных величин риска следует учесть, что, согласно Г.И.Сидоренко

и соавт. (1998) [6], наиболее достоверные результаты лежат в пределах от 10% до 50%. Кроме того, данный метод расчета прежде всего предназначен для определения риска профессиональной тугоухости. Что касается неспецифических проявлений воздействия шума, то следует учесть, что их проявление начинается при дозовых нагрузках на 7–15 дБ меньше, чем в случае риска потери слуха [5, 7, 8], и их оценку наиболее целесообразно проводить по номограммам для определения риска здоровью работающих в зависимости от класса условий труда и при различном стаже работы.

В качестве примера оценки риска здоровью работающих от воздействия шума мы использовали результаты аттестации рабочих мест на установке «Парекс-1» участка 9 цеха № 9 ООО «Производственное объединение „Киришинефтеоргсинтез“». На участке оценивались рабочие места оператора технологических установок, машиниста, слесаря по ремонту технологических установок.

Представленные результаты измерений эквивалентного уровня шума оценены на соответствие «Гигиеническим критериям оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» № 2.2.755–99 (ГК). Уровни шума по выбранным профессиям не соответствуют требованиям ГК и классифицируются по 3.1–3.2.

Оценка риска проводилась на основании представленных результатов по эквивалентному уровню шума (таблица).

Выделены показатели риска, значения которых превышают значимые уровни риска для развития профзаболевания.

Курсивом отмечены показатели риска, значения которых превышают значимые уровни риска для развития неспецифических заболеваний.

Как видно из таблицы, показатели риска, значения которых превышают значимые уровни риска для развития профзаболеваний, установлены на рабочем месте оператора — с 20 лет стажа; машиниста — с 30 лет стажа; слесаря — с 35 лет стажа после начала работы. Показатели риска, значения которых превышают значимые уровни риска для развития неспецифических заболеваний, установлены на рабочем месте оператора — с 10 лет стажа; машиниста — с 10 лет стажа; слесаря — с 10 лет стажа.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены значимые расчетные уровни риска для развития как неспецифических, так и специфических заболеваний. Это позволяет выделить приоритетные направления по улучшению условий труда рабочих; установить группы диспансерного наблюдения для своевременной профилактики, а также выявления и лечения заболеваний.

Таблица

**Расчетные значения риска здоровью от воздействия шума на установке
«Парекс» участка 9 цеха № 9 ООО «Производственное объединение „Киришинефтеоргсинтез”»**

Показатели	Рабочие места		
	оператор	машинист	слесарь
Исходный уровень шума, дБА	91,10	89,00	88,80
Lgm(T)			
За 1 год	91	89	89
За 10 лет	101	99	99
За 15 лет	103	101	101
За 20 лет	104	102	102
За 25 лет	105	103	103
За 30 лет	106	104	104
За 35 лет	107	104	104
За 40 лет	107	105	105
Риск			
За 1 год	0,031	0,022	0,021
За 10 лет	0,120	0,093	0,091
За 15 лет	0,147	0,116	0,113
За 20 лет	0,168	0,134	0,131
За 25 лет	0,186	0,149	0,146
За 30 лет	0,201	0,162	0,159
За 35 лет	0,214	0,174	0,170
За 40 лет	0,226	0,184	0,181

ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф. Роль профилактической медицины в сохранении здоровья населения // Медицина труда и промышленная экология.— 2000.— № 1.— С. 1–3.
2. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность.— М.: Медицина, 2002.— 391 с.
3. Мельцер А.В., Киселев А.В. Использование моделей оценки риска для проведения социально-гигиенического мониторинга: Мат. науч.-практ. конф.— СПб., 2001.
4. Щербо А.П., Мельцер А.В., Киселев А.В. Оценка риска воздействия производственных факторов на здоровье работающих.— СПб.: Терция, 2005.— С. 25–31.
5. Денисов Э.И. Физические основы и методика расчета дозы шума // Гиг. труда.— 1979.— № 11.— С. 24–28.
6. Сидоренко Г.И., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения // Гиг. и сан.— 1998.— № 4.— С. 3–5.
7. Андреева-Галанина Е.Ц. и др. Шум и шумовая болезнь.— Л., 1972.
8. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни.— М.: Медицина, 1988.— 415 с.

Поступила в редакцию 7.06.2006 г.
Рецензент А.П.Щербо.

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»
Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 19.09.06 г. Формат 60×90 ¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в ООО «Вест-Сервис»