

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Материалы научно-практической конференции

Омск – 2011

*Посвящается 90-летию
кафедры патофизиологии с
курсом клинической
патофизиологии и 10-летию
кафедры анестезиологии,
реаниматологии и скорой
медицинской помощи*

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

(Материалы научно-практической конференции)

Фундаментальные и клинические аспекты критических состояний:
материалы научно-практической конференции / *Под редакцией заслуженного
деятеля науки РФ, профессора В.Т. Долгих и профессора В.Н. Лукача.* Омск, 2011.
– 178 с.

В сборник вошли работы сотрудников кафедр патофизиологии и анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, а также врачей клиник города Омска, проводивших диссертационные исследования на этих кафедрах. В сборнике освещаются актуальные вопросы постреанимационной патологии, травматической болезни, гипоксии критических состояний, ишемических повреждений головного мозга, фундаментальные и прикладные аспекты полиорганной недостаточности, патологии системы крови, эндотоксемий.

Омская государственная медицинская академия

Ответственный за выпуск А.Н. Золотов

© Фундаментальные и клинические аспекты критических состояний

УДК 616.092 (075)

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Пентман И.С.

История организации преподавания общей патологии тесно переплетается с историей организации кафедры патологической анатомии, ибо вначале, в 1921 г., собственно у кафедры почти никакого оборудования не было, а использовались для преподавания общей патологии часть скромного оборудования кафедры патологической анатомии. Само преподавание велось вначале тем же лицом, которому была поручена организация кафедры патологической анатомии и преподавание ее.

Организация же и развитие кафедры патологической анатомии, проводившиеся с большой настойчивостью, поглощало столько времени, что «собрание» второй кафедры должно быть начато лишь после укрепления кафедры патологической анатомии. Судьба кафедры общей патологии не только в этот период, но и в последующее время очень долго (до 1928 года) находилась в тесной связи с судьбой кафедры патологической анатомии, как это будет видно из дальнейшего изложения.

Прибывший для заведования кафедрой общей патологии профессор Е.Л. Кавецкий преподавал лишь в течение одного академического года, и за это время все оборудование кафедры заключалось в 1 микроскопе и одном поляризационном аппарате. Положение кафедры резко изменилось осенью 1923 года. Преподаватель И.С. Пентман, поехавший в 1923 г. в научную командировку в Германию, был уполномочен Правлением медицинского института в случае, если найдется в Германии ученый, который заинтересовался бы мединститутом и пожелал бы вести научную или преподавательскую работу в институте, вступить с ним в переговоры. Беседы с директором Германского патологического института проф. Любартом на темы: об особенностях патологии в Сибири, а также вновь организованном медицинском институте, вызвали у него интерес к нашему институту. Интерес этот передался также заведующему отделом сравнительной патологии этого института профессору А. Кучинскому, который высказал желание приехать на 1 год в Омск, намереваясь проводить изучение малярии и особенно сыпного тифа, по которому он работал раньше.

Оповещенное этим Правление мединститута заручилось согласием (и даже одобрением) вышестоящих органов, и профессор А. Кучинский был приглашен на 1 год на заведование кафедрой общей патологии. В ноябре 1923 г. профессор А. Кучинский вступил в заведование кафедрой общей патологии. С этого времени в жизни кафедры происходит целый ряд значительных перемен. Именно этот момент нужно считать началом роста и оборудования кафедры. Прежде всего,

сразу приводится в порядок отдельное помещение из трех комнат и аудитории (общей с патологической анатомией). Оно отводится в одном из зданий Омского военного госпиталя. Далее помещение оборудуется необходимым учебным оборудованием: столы, шкафы; в специальное оборудование кафедры практически не существовавшее (1 микроскоп и поляризационный аппарат) вливается значительное подкрепление в виде имущества, привезенного профессором А. Кучинским из Германии и впоследствии уступленного кафедре.

Таким образом, в распоряжении кафедры оказывается 2 дорогих микроскопа (Zeiss и Leitz), бинокулярная лупа-микроскоп; 2-й окуляр для микроскопа Zeiss; микротом, мощная центрифуга, нагревательный электрический столик и все необходимое для бактериологической работы (сухие питательные среды, нужное стекло) и прочее, и прочее. Штаты кафедры пополняются, и в 1923-1924 году состоят из заведующего кафедрой (проф. А. Кучинского), трех ассистентов (доктора Копылова К.М., Мажбича И.Б. и Гранд Е, сотрудницы проф. А. Кучинского по Германскому институту), одного препаратора (студена Омского медицинского института – Круч) и служительницы.

Развертывается научная работа, проводимая главным образом профессором и ассистентом Гранд. Основным направлением в работе является изучение этиологии сыпного тифа. Материалом служат больные инфекционного отделения Омского здравотдела. Изучение идет и в направлении экспериментов на морских свинках. Попутно изучается интересный секционный материал, который частично предоставляется зав. кафедрой патологической анатомии И.С. Пентману. Результаты этого периода изложены в ряде работ, напечатанных в Германской медицинской литературе. Особо должно отметить этюд профессора А. Кучинского, озаглавленный *Steppe und Mensch*, явившейся результатом поездки А. Кучинского в Казахскую степь с целью изучения патологии казахского населения. Учебная работа кафедры за это время далеко несовершенна по причинам, главным образом, технического характера: из-за необходимости пользоваться переводчиком; самая система не гарантировала, конечно, надлежащего усвоения в особенности в недостатке квалифицированных переводчиков. Читались избранные главы курса и довольно часто (и с большой продуктивностью) демонстрировались материалы секций (органы и микроскопические препараты).

Необходимо указать, что успеху работы за этот период времени значительно способствовало широкое использование санитарно-бактериологической и диагностической лаборатории Омского военного госпиталя, хорошее оборудование (термостат, текуче-паровые аппараты, аналитические весы, виварий и прочее) и содействие зав. лабораторией врача Мажбича И.Б. (впоследствии ассистента кафедры) были широко использованы в работе. С осени кафедра снова возглавляется профессором И.С. Пентманом, руководившим одновременно и кафедрой патологической анатомии.

Существенным моментом в жизни кафедры явился переезд ее в собственное помещение осенью 1926 года (Главное здание мединститута). К этому же времени начался рост ассигнований на оборудование кафедры и постепенное пополнение ее специальным инвентарем. Штат работников к этому времени уменьшается и

состоит из заведующего кафедрой, одного ассистента (доктор И.Б. Мажбич), препаратора (студент Несын) и служительницы (Чухловина). В 1927 году он пополняется вторым ассистентом из врачей, окончивших в этом году Омский медицинский институт (доктор П.Д. Горизонтов).

В 1929 году доктор Горизонтов П.Д. оставляет институт; его место занимает доктор Н.Я. Криницын; препаратор Первушина, служительница Чухловина и выдвиженки Воронцова, Горбунова и Патэс. Ассигнования, возраставшие из года в год, дали возможность дело оборудования кафедры продвинуть значительно вперед.

Кафедра располагает в 1930 году следующими помещениями: кабинет зав. кафедрой, операционная, лаборатория, мойка и стерилизационная комната, практикум, комната для работы по бактериологии и тканевым культурам. Все помещения оборудованы водопроводом, газом и светом.

Имеется почти достаточное количество мебели (вытяжной шкаф, шкафы музейные; шкафы для инвентаря и пр.); большая часть мебели специально заказана соответственно указаний работников кафедры. Специальный инвентарь, реактивы и прочее почти удовлетворяет научные потребности кафедры и приближается к удовлетворению потребностей учебных. Из наиболее крупного оборудования следует отметить 8 микроскопов с иммерсиями; термостат; спектрометры, аппарат для стерилизации сухим жаром и паром, кимограф, колориметры, наборы хирургического и секционного инструментария; микротом, центрифуга и прочее.

С 1924 года по 1928 год, включительно, тесная связь между кафедрой общей патологии (впоследствии названной патологической физиологии) и кафедрой патологической анатомии была не случайной и обуславливалась не только тем, что обе кафедры возглавлялись одним лицом, но главным образом тем, что преподавание обеих дисциплин переплеталось, сливалось в одно целое. Морфологическое мышление прививалось студентам не как противоположное функциональному, а как одно из граней многогранного общепатологического мышления. Это проводилось и на занятиях с 3-м курсом, и особенно при «секционном курсе» (со студентами 5-го курса, где проводился подробный общепатологический анализ обнаруживаемых на вскрытии изменений).

И студенты, по-видимому, ценили этот метод, посещая курс особенно аккуратно, весьма часто и в дополнительных занятиях, устраивавшихся при наличии ценного материала. Практически же занятия велись на обеих кафедрах раздельно. Характер практических занятий по патологической анатомии до 1928 года описан бывшим сотрудником доктором Розеньер.

По патологической физиологии же практические занятия из года в год развивались по мере накопления оборудования кафедры и после приобретения опыта, поскольку самые практические занятия со студентами в этой дисциплине, известно, являются новостью и проводятся мною в нашей стране и здесь же последние 6-7 лет. Почему ни руководств, ни «традиций» этим занятиям нет. При теоретическом изучении большое внимание и много времени уделялось на кафедре патофизиологии не только периодически проводимым повторным семинарам по пройденным главам, но и устраивались время от времени общепатологические

анализы истории болезни: во вторую половину года, когда студенты уже приобретали некоторые знания по общей патологии, рассматривались истории болезни или кураторские листки определенных больных, знакомых из клиники всему курсу или части его. Всякое отмеченное в истории болезни явление обсуждалось с точки зрения общего патогенеза.

Студенты должны были привыкать, таким образом, теоретически обобщающе мыслить у постели больного и упражняться в применении на практике приобретенных ими в общей патологии теоретических знаний. К сожалению, за последние годы от этих упражнений кафедра почти должна отказаться в виду недостаточного количества времени, имеющегося в распоряжении сотрудников.

Кафедра общей патологии за время своего существования благодаря характеру самой дисциплины и отчасти благодаря некоторым данным сотрудников зачастую имела возможность давать советы по ряду теоретических и лабораторных методических вопросов медицины сотрудникам института и неинститутским врачам, равно как и ветеринарным врачам. Сотрудники кафедры очень охотно помогали в этом, чем могли. Проведению научных работ кафедры в первые годы своего развития была лишена возможности, так как все внимание и время затрачивалось на оборудование кафедры и на постановку экспериментальной части для демонстрации на лекциях, и особенно на практических занятиях.

В основу исследовательской работы, начатой позже, кафедра положила принцип изучения особенностей патологии края, патологии населения местного и патологии малых народностей (главным образом казахов). Заведующим кафедрой в ряде выступлений изложено большое значение географической патологии. Для начала изучались и намечены сотрудниками к изучению особенности свойств щитовидной железы, устанавливаемые на людях, и экспериментальными, и функциональными пробами на животных. Для выполнения этих целей зав. кафедрой подробно ознакомился в своей заграничной командировке в 1929 году с методами изучения свойств щитовидной железы, применяемыми в некоторых институтах Германии и Швейцарии. Старшим ассистентом доктором И.Б. Мажбичем был изучен под руководством проф. Краевского в Киеве метод определения обмена веществ в тканевых культурах, что должно было быть использовано как ценный способ определения активности щитовидной железы.

За последний год кафедра начала принимать участие и в изучении вопросов профессиональной патологии, консультируя в комиссии по изучению причин заболеваемости рабочих Омской железной дороги. В дальнейшем намечена тесная связь с профдиспансером горздора и с лабораторией, организуемой при школе фабрично-заводского ученичества Сибсельмаша.

Пентман (подпись) 11.XII.1930 г.

**КАФЕДРЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ С КУРСОМ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОМСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ 90 ЛЕТ**

Долгих В.Т., Матусов И.Е., Таран Н.И.

Омская государственная медицинская академия

Кафедра патофизиологии, именовавшаяся до 1925 года кафедрой общей патологии, была открыта в 1921 году и располагалась на базе первого военного госпиталя. В мае 1925 года она была переведена в главный корпус института (ул. Ленина, 12), где находится и по настоящее время. Первый курс лекций по общей патологии прочитал на немецком языке профессор Берлинского университета Александр Кучинский, а синхронный перевод осуществлял ассистент кафедры И.Б. Мажбич. Вакантное место заведующего кафедрой было замещено Е.Л. Кавецким (1865-1939), впоследствии ставшим ректором Куйбышевского медицинского института (ныне Самарского медицинского университета).

С 1923 года в течение 10 лет кафедрой руководил выпускник медицинского факультета Базельского университета Израиль Соломонович Пентман, который одновременно преподавал на кафедрах гистологии и патологической анатомии. Профессор И.С. Пентман, обучавшийся в Швейцарии, отличавшейся в то время высокой заболеваемостью населения эндемическим зобом, привез свою большую заинтересованность проблемой эндемического зоба в Западную Сибирь. Под его руководством было начато планомерное и массовое изучение возрастных изменений щитовидной железы в Омской области, были организованы экспедиции на Алтай, в Горную Шорию. Во время этих экспедиций И.С. Пентманом, О.Д. Соколовой-Пономаревой (впоследствии – академик АМН СССР, директор НИИ педиатрии АМН СССР) и Р.М. Ахрем-Ахремовичем был собран большой эпидемиологический и клинический материал. Он послужил основой для разработки йодной профилактики эндемического зоба в наиболее пораженных этой патологией районах Горной Шории.

Другим направлением научных исследований профессора И.С. Пентмана и сотрудников кафедры патофизиологии явились актуальные проблемы систем крови. В эти годы ассистенты П.Д. Горизонтов (впоследствии - лауреат Ленинской премии, академик АМН СССР, зав. кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова) и И.Б. Мажбича (в последствии – профессор, зав. кафедрой патофизиологии Омского государственного медицинского института) при участии студентов проводили массовое обследование казахского населения Омской области на распределение среди него групп крови (AB0) и на пораженность гельминтами. Этими же сотрудниками в летний период времени было организовано несколько экспедиций в Новосибирскую область для изучения влияния курортных факторов озера Карачи на эритропоэз (П.Д. Горизонтов) и углеводный обмен (И.Б. Мажбич). В 1925 году И.Б. Мажбич опубликовал статью о новом авторском методе окраски малярийных плазмодиев

в «толстой капле» крови, который широко использовался в диагностической лабораторной практике.

В дальнейшем в период длительного (1933–1971 гг.) руководства кафедрой проф. И.Б. Мажбичем разрабатывались преимущественно вопросы реактивности организма, преимущественно иммунологической. Этой проблеме посвящено наибольшее количество работ. Наиболее значимыми из них являются: докторская диссертация И.Б. Мажбича, посвященная изучению цитотоксинов (гепатотоксинов); докторская диссертация Е.М. Прокопьевой о влиянии гипотермии на показатели возрастной реактивности; докторская диссертация Э.Я. Кладницкой, раскрывающая влияние длительной новокаинизации на некоторые виды специфической и неспецифической реактивности организма; кандидатская диссертация М.М. Фоминой, исследовавшей спленотоксины. И.Е. Матусовым выявлены изменения физико-химических и биохимических показателей консервированной крови больных раком желудка, лейкозом и туберкулезом легких.

Кроме изучения актуальных вопросов гематологии и реактивности, коллектив кафедры проводил исследования по изысканию новых фармакологических и химиотерапевтических средств и раскрытию механизмов их действия. В частности, аспирантом В.Г. Корпачевым (в дальнейшем – профессор, засл. деятель науки РК, зав. кафедрой патофизиологии Омского государственного медицинского института, а затем – ректор Целиноградского медицинского института) изучено влияние новокаина на условно-рефлекторную деятельность, возбудимость, реактивность и лабильность коры головного мозга; аспирантом Э.Н. Барковой (ныне профессор кафедры патофизиологии Тюменской государственной медицинской академии) проведена комплексная оценка влияния кожного применения концентрированных растворов перекиси водорода на течение экспериментальной гипоксии; П.И. Червяковым (в дальнейшем – доцент кафедры патофизиологии Омского государственного медицинского института) – на течение адреналинового отека легких, а Б.И. Севастьяновым (ныне заслуженный врач РФ) – на течение острой ишемии миокарда.

В конце 60-х – начале 70-х годов тематика научных исследований изменилась. Коллектив кафедры под влиянием круга интересов доцента, а затем профессора, В.Г. Корпачева, руководившего кафедрой с 1971 г. по 1978 г, переключился на изучение патогенеза и разработку принципов экспериментальной терапии постреанимационной болезни. Исследования проводились в различных аспектах.

Одним из ведущих направлений явилось углубленное изучение природы постреанимационной энцефалопатии. Профессором В.Г. Корпачевым и его учениками: Н.Н. Солодниковым (ныне доцент кафедры патофизиологии ОмГМА), В.Ф. Вашуриным (впоследствии доцент, зав. курсом нефрологии Тюменской государственной медицинской академии), С.Г. Куртевым (ныне – профессор, проректор по учебной работе Сибирского государственного университета физической культуры и спорта), Е.А. Белобородовой (ныне доцент Омского государственного педагогического университета), А.Ю. Савченко (впоследствии – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии), В.В. Лобовым

(впоследствии профессор кафедры нормальной физиологии Омской государственной медицинской академии) и Л.Н. Евсеенко (ныне доцент Сибирского государственного университета физической культуры и спорта), изучены закономерности нарушения церебрального кровообращения на макро- и микроциркуляторном уровне, кислородный режим и электролитно-водный баланс головного мозга при различных видах умирания (острая кровопотеря, электротравма, тотальная ишемия) и после различной продолжительности клинической смерти.

Моделируя терминальные состояния с последующим оживлением организма, удалось установить, что независимо от вида животного (собака, кролик, белая крыса) отмечаются гемоциркуляторные нарушения в головном мозге в виде кратковременной гиперперфузии (феномен описан В.Г. Корпачевым впервые) с последующим снижением интенсивности кровоснабжения и напряжения кислорода в мозговой ткани. Отмечено, что в восстановительном периоде независимо от причины, вызвавшей клиническую смерть, кора головного мозга подвергается воздействию мощного патогенного фактора – вторичному кислородному голоданию циркуляторной природы.

Патогенез вторичной гипоксии мозга связан с расстройством местной и общей гемодинамики. Отмечено, что именно вторичная гипоксия является причиной первичного набухания клеточных элементов коры головного мозга. Важную роль в формировании постреанимационной энцефалопатии, по данным В.Ф. Вашурина, играют интрацеребральные факторы.

Исследованиями С.Г. Куртева установлено, что при удлинении сроков клинической смерти медленнее всего восстанавливается pO_2 в коре головного мозга, становятся более выраженными нарушения микроциркуляции и набухание мозга, что способствует формированию необратимых изменений и гибели животных, перенесших длительные сроки клинической смерти. В дальнейшем исследованиями Е.А. Белобородовой было отмечено, что клиническая картина комы, развивающейся у оживленных животных в течение первых полусуток, и весь комплекс неврологических нарушений, вызываются вторичной гипоксией головного мозга и перераспределением воды в мозговой ткани: отмечается увеличение в клетках и уменьшение в межклеточном пространстве. Эти исследования по распределению воды в различных секторах организма с использованием радионуклидных методов были продолжены В.В. Поспеловым, впоследствии возглавлявшим радиологическое отделение Омского диагностического центра.

Изучив механизмы формирования постреанимационной и посттравматической энцефалопатии, профессор В.Г. Корпачев предложил аспирантам Н.Н. Солодникову, В.И. Чеснокову и ассистенту Г.С. Лемешенко разработать и апробировать в эксперименте возможные пути предупреждения и фармакокоррекции энцефалопатии. Ими была исследована эффективность дегидратационной, дезинтоксикационной и рН-нормализующей терапии. Биохимические аспекты осмотерапии были изучены ассистентом кафедры Т.Ф. Грицаевой, впоследствии избранной по конкурсу старшим преподавателем

кафедры патологической анатомии.

Позднее профессором В.Г. Корпачевым было предложено две экспериментальные модели клинической смерти, вошедшие в практику экспериментальной реаниматологии не только в России, но и за рубежом.

Другим подходом к раскрытию патогенеза постреанимационной болезни явилось предложенное в 1972 году профессором В.Г. Корпачевым аспиранту В.Т. Долгих новое направление в экспериментальной реаниматологии – изучение природы гемодинамических нарушений и механизмов формирования постреанимационного синдрома низкого сердечного выброса. Аспирантами В.Т. Долгих и В.И. Чесноковым установлено, что ведущими патогенетическими факторами постреанимационной недостаточности кровообращения являются: дефицит объема циркулирующей крови, метаболический ацидоз, эндотоксемия, функционально метаболические нарушения, структурные и аутоиммунные повреждения миокарда, что подтверждено экспериментами с рН-нормализующей терапией, плазмаферезом и полным замещением крови.

Дальнейшими углубленными исследованиями В.Т. Долгих были изучены механизмы повреждения и способы защиты сердца при острой смертельной кровопотере и после оживления. Установлено, что сердце максимально повреждается не во время умирания и клинической смерти, а в первый час после оживления, причем ключевую роль играют нарушения биоэнергетики, избыток катехоламинов, гипоксия, чрезмерная активация процессов липопероксидации мембран кардиомиоцитов, ингибирование мембранных ионных насосов, метаболический ацидоз и эндотоксемия. Все это приводит к накоплению ионов кальция в кардиомиоцитах и формированию контрактур в раннем периоде после оживления, а деструкция мембран кардиомиоцитов – к дистопии антигенов сердца и его аутоиммунным повреждениям в отдаленном периоде. Структурной основой постреанимационной недостаточности сердца является сочетание сосудистых нарушений с дистрофическими и деструктивными повреждениями кардиомиоцитов. Результаты этих исследований получили высокую оценку на заседании Президиума Сибирского отделения РАМН (Новосибирск, декабрь 2000 г.) и Президиума РАМН (Москва, июнь 2001 г.), где профессор В.Т. Долгих неоднократно выступал с докладами.

Это направление успешно разрабатывается учениками профессора В.Т. Долгих, избранного в 1985 году заведующим кафедрой патофизиологии. Так, аспирантами В.В. Русаковым (ныне доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ОмГМА), О.В. Корпачевой (ныне доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ОмГМА), А.Н. Судаковой (ныне кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ОмГМА), Я.В. Гирш (ныне доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Сургутского государственного университета) и А.В. Мордык (ныне доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМА) изучены механизмы кардиодепрессии на препаратах изолированного сердца и изолированной папиллярной мышцы, дана оценка изменений адрено- и холинореактивности сердечнососудистой системы при терминальных и постреанимационных

состояниях.

На этой основе В.Т. Долгих, В.В. Русаковым, О.В. Корпачевой, А.Н. Судаковой и Н.И. Таран патогенетически обоснована целесообразность фармакокоррекции повреждений сердца, вызванных острой смертельной кровопотерей, с помощью антигипоксантов (гутимин, гамма-оксибутират натрия), антиоксидантов (ионол, карнозин), блокаторов адренергических рецепторов (индерал, дигидроэрготоксин), антагонистов ионов кальция (изоптин, финоптин), макроэргов (неотон и кратинфосфат).

Близки тематике этих исследований разработки профессора П.В. Яковлева (в дальнейшем - зав. кафедрой патофизиологии Ставропольской государственной медицинской академии), посвященные изучению механизмов развития и разработке медикаментозной профилактики ишемической и реперфузионной электромеханической диссоциации при острой коронарной недостаточности.

Т.П. Коняевой (ныне доктор медицинских наук, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ОмГМА) установлено, что клиническая смерть, вызванная острой кровопотерей, и последующая реанимация вызывают значительные изменения ферментного спектра слизистой оболочки тонкой кишки, наиболее выраженные в раннем постреанимационном периоде в виде двух пиков активности всех фракций амилазы, обусловленные ишемией и реперфузией. Отмечено нарушение функциональной топографии пищеварительно-транспортного конвейера, проявляющееся сдвигом проксимо-дистального градиента в сторону подвздошной кишки.

Аспирантами кафедры В.А. Резинным и Ф.И. Разгоновым (ныне профессором Сибирского государственного университета физической культуры и спорта) установлено, что важную роль в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения играет нарушение агрегатного состояния крови. Ими выявлены фазные изменения свертывающей системы крови и фибринолиза, протекающие в виде реактивной гиперкоагуляции с последующим переходом в ДВС-синдром, снижения электрофоретической подвижности эритроцитов (доцент И.Е. Матусов). Это индуцирует, по данным П.Г. Малькова (ныне научный сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова) развитие «шокового легкого», существенно нарушая системную и легочную гемодинамику и газообмен в постреанимационном периоде. Установлено, что предварительное введение комбинации таких препаратов, как даларгин и милдронат, предупреждает появление признаков ДВС-синдрома, уменьшает тромбгеморрагические нарушения в легких и улучшает в них микрогемоциркуляцию, снижает содержание первичных продуктов липопероксидации в органах системы гемостаза.

Активно ведутся исследования по проблеме эндогенных токсемий при терминальных состояниях, вызванных острой кровопотерей, геморрагической гипотензией, перитонитом и септическим шоком. Так, аспирантом А.Н. Золотовым (ныне – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии ОмГМА) с помощью комплекса биохимических методов исследования установлено, что эндотоксины образуются в период умирания и клинической смерти в ишемизированных органах, а во время реперфузии и реоксигенации они

вымываются в кровь. По мере прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации происходит динамическое перераспределение веществ низкой и средней молекулярной массы между плазмой и эритроцитами. В опытах на целостном организме и изолированной папиллярной мышце выявлено негативное влияние эндотоксемии на кардиогемодинамику.

А.Б. Толкач (ныне - доктор медицинских наук, зав. отделением реанимации Омской областной клинической больницы) на клиническом материале отмечено, что чрезмерная активация процессов липопероксидации и недостаточность антиоксидантной системы выступают в качестве ведущих патогенетических факторов развития эндотоксемии у больных с хирургическим сепсисом. Это позволило разработать метод оценки тяжести состояния больных с острым перитонитом и способ прогнозирования острого перитонита, предложить патогенетически обоснованную программу интенсивной терапии у данной категории больных.

Еще одно направление исследований, разрабатываемое в последние годы на кафедре в творческом содружестве с врачами практического здравоохранения, - функционально-метаболические аспекты гипоксии критических состояний (черепно-мозговая травма, политравма, ранения сердца, массивные акушерские кровотечения, синдром системного воспалительного ответа, геморрагический шок, онкопатология, пневмония детского возраста, термические ожоги, острый коронарный синдром, внебольничные пневмонии).

Аспирантом А.П. Тороповым (в дальнейшем – кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением Омского гарнизонного госпиталя) установлено, что геморрагическая гипотензия вызывает значительные функционально-метаболические повреждения сердца: нарушается энергетический, углеводный и липидный обмен. В патогенезе постгеморрагической кардиодепрессии ведущую роль играют повреждения мембран кардиомиоцитов и нарушение функционирования Са-АТФаз сарколеммы и саркоплазматического ретикулума. Карнозин и милдронат уменьшают функционально-метаболические нарушения в миокарде при длительной геморрагической гипотензии.

О.В. Леоновым (ныне – доктор медицинских наук, врач-уролог Омского областного клинического онкологического диспансера) разработаны патогенетически обоснованные схемы и методы улучшения качества жизни больных диссеминированным раком предстательной железы посредством проведения длительной спинальной аналгезии и эндолюмбального использования комбинации стероидных гормонов. О.А. Мальковым (ныне – доктор медицинских наук, зав. курсом анестезиологии и реаниматологии Сургутского государственного университета) установлено, что с помощью фраксипарина и верапамила удастся существенно уменьшать процессы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных колоректальным раком в предоперационном периоде и предотвратить дальнейшее развитие нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови после оперативного вмешательства.

Т.А. Серова (ныне кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских

болезней № 1 ОмГМА) в эксперименте на модели пролонгированной гипоксической гипоксии изучила молекулярные механизмы нарушения процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы, патогенетически обосновала перспективность использования неотона, актовегина и рибоксина с целью уменьшения поражения сердечнососудистой системы (гипоксия и кардиодепрессия) и клинически апробировала эти препараты при пневмонии у детей.

А.О. Гиршем (ныне – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ОмГМА) на большом клиническом материале проведена окислительная, гемоквантовая и эфферентная коррекция кислородтранспортной функции крови у больных с острой хирургической патологией на фоне некомпенсированного сахарного диабета. Клинико-экспериментальные исследования М.В. Колбиной (ныне – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ОмГМА) посвящены изучению патогенетических факторов формирования нарушений деятельности сердца при инсулиннезависимом сахарном диабете, ишемической болезни сердца и абдоминальном ожирении. Ею установлено, что при инсулиннезависимом сахарном диабете и ожирении отмечается выраженное снижение сократительной функции миокарда и нарушение метаболизма сердца, которые становятся наиболее выраженными при увеличении нагрузки путем навязывания ритма высокой частоты и воздействии гипоксии.

Аспирантом Ю.Я. Кузнецким (ныне – доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ урологии, Москва) разработана новая технология лечения больных хроническим простатитом с использованием низкочастотного ультразвука.

Аспирантом Н.Г. Гордиенко (ныне – кандидат медицинских наук, руководитель центра клинической лабораторной диагностики) изучена роль токсемии в формировании иммунодефицита при терминальных состояниях.

Аспирантом С.В. Пальяновым (ныне – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии ОмГМА, врач-реаниматолог Омского перинатального центра) выявлены нарушения гемодинамики и углеводного обмена головного мозга, разработан алгоритм их коррекции при сепсисе новорожденных.

Аспирантом В.В. Москалевым (ныне – кандидат медицинских наук, зав. отделением реанимации новорожденных роддома № 4 г. Омска) оценена эффективность использования рефортана для коррекции гиповолемии у новорожденных.

Соискателем В.Г. Елифановым (кандидат медицинских наук, старший врач Городской станции скорой медицинской помощи) разработан алгоритм оказания неотложной помощи при отеке легких и фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе.

Аспирантом С.М. Хвостунцевым (ныне – кандидат медицинских наук, врач-реаниматолог Омского областного онкологического диспансера) обоснована эффективность использования внутрисосудистого лазерного облучения крови и гемосорбции в комплексной терапии перитонита у онкологических больных.

За последние годы наряду с фундаментальными исследованиями возрастает доля прикладных исследований, обусловленных запросами практического здравоохранения и которые выполняются врачами клиник города Омска.

М.Г. Чеснокова, анализируя микрoэкологические особенности толстого кишечника у больных полипозом, выявила выраженные изменения качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, проявляющиеся в подавляющем большинстве случаев дисбактериозом 3-й степени тяжести, при этом и в мукозной, и в просветной микрофлоре преобладали ассоциации условнопатогенных микроорганизмов. Дисбиоз у больных полипозом толстого кишечника проявляется подавлением в мукозной и в просветной микрофлоре анаэробного компонента, прежде всего, бифидо- и лактобактерий и увеличением количества и спектра условнопатогенных штаммов с повышенной протеолитической активностью, усилением адгезивных свойств условнопатогенных бактерий в слизистой оболочке кишечника; на этом фоне отмечается высокий удельный вес грибов рода *Candida*.

Изучение инфекций мочевой системы А.В. Лукьяновым впервые сопровождалось проведением комплексного исследования патогенеза инфекционного процесса в органах мочевой системы у экспериментальных животных с одновременным бактериологическим контролем, оценкой в динамике уровня неспецифических факторов резистентности, иммунитета, определением белков острой фазы воспаления. Установлено, что при наличии различных путей инфицирования действует универсальный механизм распространения инфекции «сверху вниз», т.е. гематогенный.

А.О. Гирш выявил и доказал, что в раннем послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом 2 типа в фазе декомпенсации с разлитым гнойным перитонитом ведущими патогенетическими факторами, определяющими тяжесть общего состояния, являются эндотоксикоз и вторичный иммунодефицит. Тяжесть проявлений эндотоксикоза и иммунодефицита, а также выраженность органных дисфункций зависит от типа кровообращения. Выявлено положительное влияние эфферентной терапии на параметры иммунореактивности, системной гемодинамики и газотранспортной функции крови больных сахарным диабетом 2 типа с разлитым гнойным перитонитом в послеоперационном периоде.

С.В. Морозовым разработан способ моделирования панкреонекроза в эксперименте, включающий введение аутожелчи и создание затруднений для ее оттока (Патент РФ на изобретение № 2290702). На основании комплексной оценки процессов свободно-радикального окисления и систем антиоксидантной защиты в крови и органах жизнеобеспечения, определения малонового диальдегида доказана ведущая роль недостаточности антиоксидантной защиты в органах детоксикации (печень, легкие, почки) в развитии и прогрессировании острого панкреатита. Печень и легкие при остром панкреатите раньше других органов подвергаются воздействию окислительного стресса, антиоксидантная система которых обладает большими компенсаторными возможностями.

В.В. Русаковым впервые с использованием комплексного и разноуровневого (организменный и органный уровни) подхода в эксперименте изучены

функционально-метаболические изменения сердца в ранние сроки тяжелой черепно-мозговой травмы, а также исследована сократимость изолированных сердец травмированных животных, лишенных регулирующего влияния со стороны поврежденного мозга, на протяжении 30 суток посттравматического периода. Выявлены закономерности формирования депрессии сократительной функции миокарда животных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, появление признаков повреждения сарколеммы и дисфункции митохондрий кардиомиоцитов, наиболее выраженные через 1 сутки после травмы у животных с неблагоприятным течением посттравматического периода. Отмечено значительное снижение устойчивости миокарда травмированных крыс к таким патогенным факторам, как гипоксия, реоксигенация, нагрузка ритмом высокой частоты, наиболее выраженное через 1 сутки после черепно-мозговой травмы.

А.Б. Толкач установлено, что ведущую роль в патогенезе синдрома полиорганной недостаточности при хирургическом сепсисе играют гиперметаболическая дизоксия и энергетический дефицит. Главными органами мишенями при хирургическом сепсисе являются печень, поджелудочная железа и легкие. Гипероксия оказывает отрицательное влияние на течение септического процесса. Шунтирование кровотока при хирургическом сепсисе обуславливает снижение концентрации токсических метаболитов, способствует нормализации доставки и утилизации кислорода, ограничивает интенсивность гиперметаболизма. Рецидивирующее течение септического процесса, в основе которого лежит окислительный стресс, вносит значительный вклад в развитие полиорганных нарушений и неблагоприятный исход хирургического сепсиса.

А.В. Мордык установлено, что длительное введение противотуберкулезных препаратов здоровым животным оказывает повреждающее действие на сердечнососудистую систему, которое проявляется развитием недостаточности кровообращения в виде диастолической и в меньшей степени систолической дисфункции миокарда, обусловленной повреждением мембран кардиомиоцитов, нарушением биоэнергетики, ингибированием мембранных ионных насосов. Наибольший вклад в развивающиеся нарушения вносит введение комбинаций противотуберкулезных препаратов, а также раздельно вводимые изониазид, протионамид и римфампицин. Патогенетическими факторами кардиотоксичности противотуберкулезных препаратов в эксперименте являются гипоксия, активация процессов свободно-радикального окисления, эндотоксемия, вегетативная дисфункция, проявляющаяся активацией симпатoadреналовой системы.

О.В. Корпачевой впервые на адекватной экспериментальной модели (Патент РФ № 37427) изучены функционально-метаболические, регуляторные и морфологические изменения сердца при его тупой травме. Показано, что вклад поврежденного сердца в течение посттравматического периода вообще и показатель летальности, в частности, реализуется через изменение центральной гемодинамики. В основе синдрома малого сердечного выброса, максимально выраженного к концу первого часа посттравматического периода, лежит преимущественно снижение сократимости миокарда. Угнетение сократительной функции миокарда сопровождается снижением его устойчивости к таким

патогенным факторам, как гипоксия/реоксигенация, нагрузка ритмом высокой частоты, гиперкальциевая перфузия, увеличением зависимости травмированных сердец от обеспечения кислородом, субстратами, уровня предъявляемой нагрузки, что сопровождается признаками повреждения мембранных структур. При этом более стойкие нарушения сократительной функции миокарда касаются ее диастолической составляющей. Существенный вклад в формирование гемодинамического профиля при тупой травме сердца вносят регуляторные изменения функционирования сердечно-сосудистой системы рефлекторной (вагусной) природы. Метаболическая цитопротекция путем изменения основного энергетического субстрата ограничивает развитие биоэнергетической гипоксии - ключевого звена миокардиальной дисфункции при травматическом повреждении сердца. Разработаны интегральные прогностические индексы экспериментального ушиба сердца.

Ю.П. Орлов в эксперименте на белых беспородных крысах установил, что при тяжелом течении острого панкреатита и отравлении уксусной кислотой одним из ведущих патогенетических факторов развития критического состояния является нарушение обмена железа в виде гиперферремии на фоне нарушения микроциркуляции и последующего внутрисосудистого гемолиза. Избыток ферроионов в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом и отравлениями уксусной кислотой приводит к чрезмерной активации процессов свободно-радикального окисления и формированию в дальнейшем недостаточности системы антиоксидантной защиты. Недостаточная активность ферментов антиоксидантной защиты и уровень гиперферремии тесно коррелируют с тяжестью эндотоксикоза, влияя на выраженность органных дисфункций при остром панкреатите и отравлении уксусной кислотой.

Т.П. Храмых используя модель геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных (Патент РФ на полезную модель № 49442), установила, что в условиях геморрагической гипотензии наблюдается 4 стадии формирования кишечного синдрома. Они характеризуются разобщением полостного и пристеночного пищеварения, последовательным изменением проксимального градиента ферментативной активности, проявляющейся истощением щеточной каймы в проксимальных отделах тонкой кишки и компенсаторной оптимизацией процессов пристеночного пищеварения в резервных зонах подвздошной кишки. Структурные изменения в собственной пластинке и подслизистом слое тонкой кишки обуславливают функциональные нарушения процессов пристеночного пищеварения, сопровождающиеся повышением проницаемости сосудов в проксимальных отделах тонкой кишки. В ранние сроки геморрагической гипотензии в проксимальных отделах тонкой кишки преобладают расстройства кровообращения, характеризующиеся отеком всех слоев стенки тонкой кишки, деструктивными проявлениями на вершинах ворсинок.

Е.А. Байгозина изучила клинико-патофизиологические аспекты диагностики и прогнозирования исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническими факторами прогноза исхода различных форм нозокомиальной пневмонии являются тяжесть основного заболевания, длительность пребывания

пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких, высоковирулентные патогенны и/или микроорганизмы с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, сроки назначения и режимы антибактериальной терапии. Неблагоприятному исходу нозокомиальной пневмонии способствуют низкая специфичность ее клинических и рентгенологических критериев и неинвазивных методов микробиологической диагностики.

И.В. Захаров выявил нарушения метаболизма головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме у детей. Им установлено, что поражение головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме зависит не только от первичного повреждения мозговой ткани, но и от вторичных повреждений, развивающихся в результате метаболических и нейрохимических нарушений, определяющих течение раннего посттравматического периода. Триггерным механизмом, запускающим патологические процессы вторичного повреждения мозга, является энергетический дефицит, обусловленный повышенным расходом макроэргических соединений и уменьшением их образования.

Н.А. Михайловой установлено, что персистенция уреоплазм, хламидий, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 2-го типа обуславливает цервикальную интраэпителиальную неоплазию и рак шейки матки у женщин репродуктивного периода, инфицированных высокоонкогенными типами папилломавируса. Предопухолевые и опухолевые процессы шейки матки у женщин репродуктивного периода развиваются на фоне нарушений иммунореактивности организма и микробиоценоза влагалища, что обуславливает необходимость оценки этих состояний при обследовании больных. Для лечения больных с предопухолевой патологией шейки матки разработан трехэтапный подход, включающий использование низкоэнергетического излучения полупроводникового лазера в импульсном режиме.

С.П. Лапшиным изучена эффективность экстракорпоральной гемокоррекции у больных с деструктивными осложнениями внебольничной пневмонии. Установлено, что синдром эндотоксикоза, возникающий при деструктивных процессах в легких, характеризуется фазными изменениями состава ВНСММ и динамичным перераспределением между плазмой и эритроцитами. Тяжесть эндогенной интоксикации усиливается при формировании синдрома полиорганной недостаточности. Деструктивные осложнения внебольничной пневмонии сопровождаются повышением функциональной активности тромбоцитов на фоне эндотелиопатии, угнетением фибринолиза, что способствует прогрессированию микротромбообразования, формированию ДВС-синдрома.

А.В. Ершов в эксперименте на белых крысах с моделированием панкреонекроза (Патент РФ на изобретение № 2290702) установил, что ведущими патогенетическими факторами гемодинамических нарушений при экспериментальном панкреонекрозе являются интенсификация процессов свободно-радикального окисления, гипоксия с последующей реперфузией и эндотоксикоз. Это подтверждается экспериментами, в которых использовалось

профилактическое введение дефероксамина и реамберина, позволивших уменьшить негативное панкреатогенное воздействие на сердечнососудистую систему. Повреждение сердца, обусловленное воздействием панкреатических патогенных факторов, проявляется снижением систолического и развиваемого давлений, увеличением диастолического давления, снижением скорости сокращения и расслабления, деструкцией мембран кардиомиоцитов.

К. А. Пятюковым установлено, что у пациентов с травматической болезнью головного мозга существует достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем общего белка плазмы и уровнем среднемолекулярных пептидов и прямая корреляционная связь между уровнем креатинина и мочевины и уровнем среднемолекулярных полипептидов. Кроме того, выявлена прямая корреляция между показателями интоксикации и уровнем калия и обратная корреляция между показателями интоксикации и уровнем натрия. Интегральные индексы, полученные с помощью регрессионного и дисперсионного анализа, не только позволяют оценить тяжесть эндотоксикоза у больного с травматической болезнью головного мозга, но и прогнозировать ее исход.

И. Л. Файль выявлено, что у больных ишемической болезнью сердца до коронарного шунтирования нарушения коагуляционного звена гемостаза проявляются в виде гиперфибриногенемии, угнетения фибринолиза, тромбинемии и повышения концентрации *D*-димеров; в 24,5% случаев выявляется аспиринрезистентность. После коронарного шунтирования повышается активность тромбоцитов, существенно усиливаются процессы гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолиза и снижения уровня антикоагулянтов в системе протеина *C*. В 44% случаев наблюдается недостаточный антиагрегационный ответ на аспирин, что определяет высокий риск послеоперационных тромбозов. В послеоперационном периоде частота аспиринрезистентных лиц возрастает до 29%.

Е. В. Репиным проведен клинко-патофизиологический анализ иммунных нарушений у больных хроническим простатитом. Установлено, что при хроническом бактериальном и абактериальном простатите с длительностью заболевания более 62 лет выявляются односторонние изменения в виде угнетения интенсивности процессов свободно-радикального окисления, изменении субпопуляционного состава лимфоцитов крови, дисфункции клеток моноцитарно-макрофагальной системы, истощении компонентов системы комплемента, повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов, что характерно для гипореактивного состояния различных звеньев иммунной системы, ведущего к длительному воспалению в предстательной железе.

А. А. Рыбаковым впервые установлено, что ведущими патогенетическими факторами поражения важнейших органов и систем при термических ожогах являются: интенсификация процессов свободно-радикального окисления, эндотоксемия, болевой синдром и гемоконцентрация, обуславливающие тяжесть общего состояния пациентов и развитие полиорганной недостаточности. Возникающий при тяжелой ожоговой травме синдром эндогенной интоксикации связан с накоплением веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов, формирующих клиническое проявление синдрома эндогенной

интоксикации и определяющих исход заболевания. Включение в комплекс интенсивной терапии тяжело обожженных больных установки «Клиниитрон» позволяет значительно уменьшить выраженность эндотоксемии.

А.В. Тороповым доказано, что динамическая оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у больных острым коронарным синдромом должна базироваться на комплексном подходе и включать электрокардиографию, интегральную реографию, эхокардиоскопию, спирографию и холтеровское мониторирование ЭКГ. Использование меньшего количества функциональных исследований малоинформативно и может привести к ошибочным заключениям о функциональном состоянии кардиореспираторной системы и влиянии на нее вегетативной нервной системы. С целью выявления нарушений электрофизиологического состояния миокарда, оценки и прогнозирования функции миокарда у больных острым коронарным синдромом необходимо оценивать на ЭКГ длительность интервалов QRS и QT , количество отведений с отрицательным зубцом T , амплитуду отрицательного зубца T , при холтеровском мониторировании – $SDNN\ index$, $RMSSD$, $pNN50$, $NN50$, циркадный и триангулярный индексы, а при спирографии – резервный объем вдоха, жизненную емкость легких, функциональную жизненную емкость легких и мгновенные объемные скорости.

С.В. Цилиной установлено, что гнойно-деструктивный пиелонефрит сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа. Классические признаки синдрома системного воспалительного ответа характеризуются разнообразной чувствительностью, специфичностью, а также существенно отличающейся частотой положительных и ложноотрицательных результатов. Наибольшую чувствительность и специфичность, а также высокую частоту положительных результатов и низкую частоту ложноотрицательных результатов имеют уровень лейкоцитоза и тахикардия.

Г.В. Чекмарев доказал, что амитриптилин вызывает зависимое от дозы снижение артериального давления, ударного и минутного индексов, нарушение биоэлектрической активности сердца, проявляющейся атриовентрикулярными блокадами, удлинением интервала QT , снижением амплитуды зубцов P и R на ЭКГ, что в конечном итоге формирует недостаточность кровообращения. Ведущими патогенетическими факторами недостаточности кровообращения при отравлении амитриптилином являются: чрезмерная активация процессов свободного-радикального окисления, эндотоксемия, обусловленная повышенным образованием ВНСММ и перераспределением их между плазмой и эритроцитами, гипоксия и нарушения биоэнергетики.

Т.В. Есипович изучила механизмы нарушения функции поджелудочной железы и почек при гестозе. Установлено, что при гестозе легкой степени доминирует отечный синдром различной степени тяжести, отмечается напряжение экскреторных возможностей почечной ткани, выявляются начальные признаки деструкции нефронов и микротромбозы в сосудах поджелудочной железы. При гестозе средней степени тяжести снижается выделительная функция почек и нарастает эндогенная интоксикация, усиливается интенсивность процессов

свободно-радикального окисления. При тяжелом гестозе наблюдается перераспределение токсинов в пользу увеличения их концентрации в плазме и уменьшение их содержания в моче.

М.А. Гольдзон изучен патогенез недостаточности кровообращения при тяжелой термической травме и разработаны методы ее патогенетической коррекции. Установлено, что тяжелая термическая травма вызывает нарушение системной гемодинамики и обмена веществ, что проявляется уменьшением ударного и минутного объема сердца, снижением сердечного индекса и артериального давления, тахикардией, ацидозом, гипергликемией и гиперлактатемией. Ожоговая травма вызывает кардиодепрессию, отчетливо выраженную при перфузии изолированных сердец, что проявляется снижением силовых и скоростных параметров сократительной функции миокарда, повышенным выходом из кардиомиоцитов ферментов в коронарный проток, а также снижением резистентности сердца к гипоксии.

Н.С. Гриценко изучены патогенетические аспекты токсического действия изониазида на сердечнососудистую систему. Установлено, что ежедневное энтеральное введение изониазида инбредным крысам приводит к развитию недостаточности кровообращения, что проявляется синдромом низкого сердечного выброса на фоне увеличения общего периферического сопротивления сосудов и изменениями ЭКГ, характерными для гипоксии миокарда. В основе низкого сердечного выброса лежит угнетение силовых и скоростных параметров сократимости миокарда, снижении функциональных резервов, что обусловлено нарушением биоэнергетики, ингибированием Са-насоса саркоплазматического ретикулума, разрушением мембран кардиомиоцитов.

И.В. Куреков показал, что гипоксия смешанного типа и активация процессов свободно-радикального окисления являются ведущими патогенетическими факторами формирования метаболических и психических нарушений алкогольного абстинентного синдрома у больных, страдающих алкоголизмом. Стандартная детоксикационная терапия в должной степени не оказывает антипсихотического эффекта (сохраняется чувство тревоги, психомоторное возбуждение, галлюцинаторно-бредовый синдром) в связи с тем, что не обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием. Применение озонированного физиологического раствора хлорида натрия способствует активации антиоксидантной защиты, уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления, благодаря чему происходит снижение тяжести абстинентного синдрома и нормализация процессов перекисного окисления липидов.

Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии на протяжении последних трех десятилетий работает в тесном контакте с НИИ общей реаниматологии РАМН, Санкт-Петербургским НИИ скорой медицинской помощи имени И.И. Джанелидзе, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. Многолетние творческие отношения сложились с кафедрами патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета (зав. кафедрой - академик РАМН В.В. Новицкий), Санкт-Петербургской государственной

медицинской академией имени И.И. Мечникова (зав. кафедрой – профессор В.И. Николаев), Российского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – чл.-корр. РАМН Г.В. Порядин), Челябинской государственной медицинской академии (зав. кафедрой – профессор Л.В. Кривохижина), Кемеровской государственной медицинской академии (зав. кафедрой – профессор Г.В. Лисаченко), Тюменской государственной медицинской академии (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Е.В. Жданова), Башкирского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – профессор Д.А. Еникеев), Ростовского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – заслуженный работник высшей школы РФ, профессор В.Г. Овсянников) и др.

Научные исследования коллектив кафедры проводит в творческом сотрудничестве с кафедрами анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи (зав. кафедрой – профессор В.Н. Лукач), акушерства и гинекологии № 1 (зав. кафедрой – профессор С.В. Баринов), общей хирургии (зав. кафедрой – профессор К.К. Козлов), факультетской хирургии (зав. кафедрой – профессор В.Л. Полуэктов), госпитальной терапии (зав. кафедрой – профессор В.И. Совалкин), кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент Т.П. Храмых), факультетской терапии (зав. кафедрой – профессор В.А. Остапенко), фтизиатрии и фтизиохирургии (зав. кафедрой – профессор А.В. Лысов) и ЦНИЛ (руководитель – профессор Т.И. Долгих).

Традиционно на кафедре разрабатываются учебно-методические пособия для студентов и преподавателей, начатые еще в 20-х годах прошлого столетия И.Б. Мажбичем и продолженные его учениками профессором В.Г. Корпачевым (годы заведования кафедрой 1971-1978) и доцентом И.Е. Матусовым, заведовавшим кафедрой с 1978 по 1985 год. Ранее с 1970 по 1974 гг. доцент И.Е. Матусов заведовал кафедрой экспериментальной патологии медицинского факультета Конакрийского университета Гвинейской народной республики. Им подготовлено и издано несколько учебных пособий по патофизиологии на французском языке.

В течение последнего десятилетия сотрудниками кафедры подготовлены 12 учебно-методических пособий, которые рекомендованы Учебно-методическим объединением вузов России в качестве учебных пособий для медицинских и фармацевтических вузов России. Они изданы в Москве, Омске, Ростове-на-Дону. Это «Руководство к практическим занятиям», «Клиническая патофизиология для стоматолога», «Общая патофизиология», «Основы иммунопатологии», «Опухолевый рост», «Патофизиология крови», «Патофизиология обмена веществ», «Патофизиология нервной системы», «Тесты для самоподготовки», «Ситуационные задачи», «Клинико-патогенетическая интерпретация электрокардиограмм» и другие.

В 1996 году при кафедре открыт курс клинической патофизиологии, на котором обучаются студенты V курса педиатрического и VI курса лечебного факультета. Занятия проводит кандидат медицинских наук, ассистент кафедры С.В. Пальянов на базе Городского перинатального центра родильного дома № 1 и

Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1. Для студентов разработаны и тиражированы лекции и ситуационные задачи по клинической патофизиологии.

Длительное время на кафедре преподавали доценты З.П. Кузнецова, И.Е. Матусов, П.И. Червяков, ассистенты Э.Я. Кладницкая, В.Ф. Вашурин, С.Г. Куртев, Г.С. Лемешенко. Доценты И.Е. Матусов и В.И. Чесноков удостоены звания «Заслуженный работник Омской государственной медицинской академии».

В целом за время существования кафедры на ней подготовлено 25 докторов и 85 кандидатов медицинских наук, изданы десятки сборников научных работ и монографий, свыше 30 методических рекомендаций для практического здравоохранения, получено 27 Патентов РФ на изобретения и полезную модель. Научные разработки отмечены Дипломом Минздрава РФ, грантами международного фонда фундаментальных исследований Сороса. Профессор В.Т. Долгих удостоен Государственной стипендии Президиума РАН в номинации «Ведущему ученому России в области физиологии». Указом Президента РФ № 641 от 03.05.2010 профессору В.Т. Долгих присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ».

Ряд бывших сотрудников кафедры стали известными учеными, руководителями НИИ, вузов и кафедр. Среди них лауреат Ленинской премии, академик АМН СССР директор Института радиобиологии АМН СССР П.Д. Горизонтов; заслуженный деятель науки Республики Казахстан, ректор Целиноградского государственного медицинского института (ныне – Казахская медицинская академия), зав. кафедрой патофизиологии (ныне кафедра носит его имя) профессор В.Г. Корпачев; зав. кафедрой патофизиологии Тюменской государственной медицинской академии профессор Э.Н. Баркова; зав. кафедрой патофизиологии Архангельского государственного медицинского института профессор М.И. Патэс; зав. кафедрой патофизиологии Семипалатинского государственного медицинского института профессор Е.М. Прокопьева; зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Омской государственной медицинской академии профессор А.Ю. Савченко; зав. кафедрой патофизиологии Ставропольской государственной медицинской академии профессор П.В. Яковлев.

Первые шаги в науку сделали на кафедре патофизиологии студенты, ставшие впоследствии докторами медицинских наук, Н.В. Косых (зав. кафедрой глазных болезней ОмГМА), В.Н. Лукач (зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ОмГМА); В.Г. Сунцов (зав. кафедрой стоматологии детского возраста ОмГМА); Т.П. Храмых (зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ОмГМА); В.В. Лобов (зав. ЦНИЛ, профессор кафедры нормальной физиологии ОмГМА); А.А. Зубахин (кафедра патофизиологии Новосибирского медицинского университета); А.В. Мордык (профессор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМА).

90-летие кафедры встречает в расцвете творческих сил, надежде на дальнейшие успехи в научной и педагогической работе, постоянно ощущая помощь и понимание со стороны ректората и деканата лечебного факультета.

После присоединения Российской Федерации к Болонским реформам особенно актуальным стал вопрос о необходимости структурной и методологической перестройки высшего медицинского образования в России с учетом опыта и традиций образовательного процесса. Подготовка выпускников лечебного и педиатрического факультетов медицинского вуза по дисциплине «лечебное дело» и «педиатрия» должна обеспечить выполнение стратегических целей и задач современного здравоохранения России, отраженных в приоритетном национальном проекте «Здоровье». Одним из «краеугольных камней» в формировании профессиональных компетенций врача является клиническое мышление. В его развитии едва ли не основную роль играют методические и методологические подходы фундаментальных дисциплин и, в первую очередь, патофизиологии.

Предмет клиническая патофизиология преподается в качестве элективного курса студентам 6 курса лечебного факультета и студентам 5 курса педиатрического факультета. Курс клинической патофизиологии организован при кафедре патологической физиологии ОмГМА в 1996 году. Рабочая программа составлена с учетом программы по клинической патофизиологии, утвержденной Министерством образования РФ, Москва, 2002.

Врачебной специальности «Клиническая патофизиология» в ныне действующем перечне таковых нет, однако клиническая патофизиология как учебная дисциплина, по нашему глубокому убеждению, крайне необходима для подготовки не клинического патофизиолога, а врача, умеющего думать! Можно еще употребить избитое, но верное выражение – «для формирования клинического мышления врача». Не секрет, что большинство студентов, проучившись 6 лет в медицинском вузе, имеют смутное представление о том, что такое клиническое мышление, а многие врачи умудряются обходиться без него. Один студент разместил в Интернете свои ассоциации со словосочетанием «клиническое мышление»: «Все преподы на всех кафедрах (особенно на терапии) объясняют его по-разному. Главные доводы – «его надо развивать» и «у вас его нет». Клиническая патофизиология – дисциплина, которая, как мы полагаем, способна объяснить, что такое клиническое мышление и зачем оно врачу. По словам А.М. Гарина, «Клиницист, не державший за руку экспериментатора, по существу – регистратор неизбежного».

Основной целью курса клинической патофизиологии является обучение студентов умению использовать полученные знания (теоретические и практические) «у постели конкретного больного». При этом в качестве решаемой задачи формулируется следующая: обучение студента справляться с конкретной клинической ситуацией, используя принцип «анализ и синтез». Под анализом

понимается критическая оценка собранной информации, под синтезом - построение на основе этой информации диагноза и принципов терапии.

В процессе освоения студентами курса клинической патофизиологии непременно используется и особенно поощряется связь с другими дисциплинами образовательной программы, в том числе с блоком теоретических и клинических дисциплин. К блоку теоретических дисциплин относятся: патологическая физиология (реактивность, конституция, основные категории нозологии типовые патологические процессы, патофизиология шока, комы, стресса, ДВС-синдрома, острой дыхательной недостаточности, острой сердечной недостаточности, обмена веществ, кислотно-основного и водно-электролитного баланса); патологическая анатомия (структурные типовые патологические изменения в органах и системах); фармакология (групповая принадлежность фармакологических препаратов; механизмы действия, основные и побочные эффекты).

К блоку клинических дисциплин относятся: пропедевтика внутренних болезней (навыки клинического обследования больного, диагностические возможности основных лабораторных и инструментальных методов исследования, семиотика, синдромный подход); терапия (клиника, диагностика и лечение острой дыхательной недостаточности, острой сердечной недостаточности); неврология (коматозные состояния: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение); анестезиология и реаниматология (клиника, диагностика, принципы терапии и неотложной помощи при шоке, коме, сепсисе, типовых нарушениях кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса, ДВС-синдроме; клиническая фармакология (принципы выбора оптимальных препаратов и их сочетаний с учетом особенностей реактивности организма, тяжести, стадии заболевания, скомпрометированности отдельных органов и систем).

По окончании курса студент должен иметь представление (цели 1-го уровня):

- о связи клинической патофизиологии с другими теоретическими и клиническими дисциплинами;
- о значении патофизиологического знания в осуществлении лечебно-диагностического процесса;
- о клиническом мышлении.

По окончании курса студент должен знать (цели 2-го уровня):

- Механизмы формирования основных симптомов и синдромов критических состояний;
- Объем клинических и лабораторных исследований при критических состояниях в условиях многопрофильного стационара;
- Диагностические возможности основных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования;
- Критерии тяжести состояния больного при критических состояниях;
- Роль реактивности организма в возникновении, течении и исходе заболевания (патологического процесса);

- Роль компенсаторных механизмов в развитии заболевания (патологического процесса);
- Принципы патогенетической терапии при критических состояниях;

По окончании курса студент должен уметь (цели 3-го уровня):

- Отличать угрожающие жизни нарушения от не угрожающих;
- Выделить из анамнеза и клинического обследования основные опорно-диагностические признаки;
- Построить оптимальный алгоритм диагностического поиска в конкретном случае;
- Правильно интерпретировать результаты выполненных исследований;
- Выделить имеющиеся у больного синдромы критических состояний;
- Выделить ведущие синдромы, определяющие тяжесть состояния больного на каждом конкретном этапе заболевания (патологического процесса);
- Определить принципы патогенетической терапии;
- Определить неотложные и приоритетные и лечебные мероприятия на конкретном этапе заболевания (патологического процесса);

Фактическое количество часов отличается от рекомендованного Программой ВУНМЦ (41 час) и составляет на педиатрическом факультете 20 часов, а на лечебном – 36 часов. В связи с этим мы отказались от лекций, заменив аудиторную форму печатной. Наряду с методическими изданиями кафедры по отдельным темам клинической патофизиологии студенты используют для подготовки руководства и монографии в соответствии со списком рекомендуемой кафедрой литературы. Список литературы построен с учетом доступности источников в библиотеке академии. Все чаще в качестве литературы для подготовки к занятиям студентам предлагаются специализированные интернет-ресурсы. В случае необходимости и по желанию студентов они получают в электронном варианте дополнительную литературу (разработки кафедры, методические рекомендации для врачей, электронные учебные пособия по оказанию реанимационной помощи и т.д.).

В разные годы преподавание клинической патофизиологии осуществлялось на разных клинических базах. Так для студентов лечебного факультета это была МУЗ ОГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова - многопрофильное лечебное учреждение, осуществляющее плановую и неотложную помощь и имеющее в своем составе 4 реанимационных отделения. Эта особенность чрезвычайно важна, поскольку содержание курса клинической патофизиологии отчетливо акцентировано на критических состояниях.

Клинической базой для обучения студентов педиатрического факультета было выбрано отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных перинатального стационара родильного дома №1 г. Омска. Этот выбор объясняется

тем, что для студентов 5-го курса педиатрического факультета работа с новорожденными является профильной. Что касается студентов 6-го курса лечебного факультета, то многие специальности выпускников этого факультета охватывают патологию беременности, родов и постнатального периода. Выбор отделения реанимации связан с тем, что у больных постоянно изменяется клиническая картина, меняется ведущий синдром и его компоненты, а также наиболее полно представлено обследование и ответ на проводимую интенсивную терапию.

Преподавание клинической патофизиологии осуществляет сертифицированный врач анестезиолог-реаниматолог, штатный сотрудник кафедры патофизиологии, совмещающий работу на кафедре с лечебной работой в Городском перинатальном центре. Этот специалист имеет необходимую клиническую подготовку (первичная специализация по анестезиологии и реаниматологии, циклы усовершенствования анестезиологии), первую квалификационную категорию и ученую степень кандидата медицинских наук. При возникновении производственной необходимости «подключаются» оstepененные штатные сотрудники кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, имеющие первичную специализацию по анестезиологии и реаниматологии, а также циклы усовершенствования по терапии и кардиологии.

Практические занятия проводятся по цикловому принципу. Для достижения целей курса используются такие традиционные формы обучения как тестовый контроль (1-й уровень), тематическое собеседование по теоретическим вопросам, демонстрация и разбор тематического больного, курация больных, решение профессионально ориентированных задач.

Особое внимание уделяется разбору тематического больного. Эта традиционная форма обучения была несколько модифицирована нами в соответствии со спецификой курса. Она представляет собой патофизиологический анализ конкретного клинического случая. Студент выбирает для курации одного из пациентов, предложенных преподавателем, работает с историей болезни, специальной дополнительной литературой, а затем оформляет патофизиологическую карту больного. Карта содержит краткие анамнестические данные, имеющие диагностическую ценность, а также в качестве основного элемента – схему патогенеза, включающую опорные клинические, инструментальные и лабораторные признаки имеющейся у больного патологии. При этом студент должен уметь выделить ведущие синдромы (определяющие тяжесть состояния в данный момент), механизмы их формирования, вклад в течение и исход заболевания. В заключение формулируются принципы патогенетической терапии в соответствии с наиболее значимыми для данного больного звеньями патогенеза.

В качестве варианта исполнения этого раздела работы студент может выступить в роли эксперта, оценив проводимую терапию, ее эффективность с учетом изменения состояния пациента и точек приложения.

Данная форма обучения имеет не столько контролирующую, сколько

обучающую направленность. Она позволяет развивать у студентов навыки грамотной интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, умение оценить характер и тяжесть нарушений жизненно важных функций на каждом этапе заболевания, роль реактивности организма в возникновении, течении и исходе заболевания, причинно-следственные связи между отдельными звеньями патогенеза, отдельными симптомами, синдромами и компонентами интенсивной терапии.

Чрезвычайно важной нам представляется неизбежно возникающая у студента потребность в работе с дополнительной литературой и формирование навыков работы с ней.

Защита патофизиологической карты больного проходит в форме доклада, студенты отвечают на вопросы аудитории, преподавателя, обосновывают значимость ведущего синдрома. Для демонстрации рентгеновских снимков, данных инструментального обследования и схемы патогенеза применяется мультимедийное оборудование, видеотехника.

После защиты патофизиологической карты больного студенты приступают к работе со следующим больным, сравнивают развитие одних и тех же синдромов у разных пациентов и объясняют сходства и различия между механизмами их формирования в различных клинических ситуациях.

По окончании курса студент сдает зачет. К зачету допускаются студенты, не имеющие пропусков практических занятий и текущей неуспеваемости. Требования для получения зачета по курсу клинической патофизиологии: отсутствие пропусков практических занятий; успешное итоговое тестирование; написание и «защита» патофизиологической карты больного.

Пропущенные занятия отрабатываются в форме собеседования с преподавателем. Кроме того, студент самостоятельно составляет и оформляет ситуационную задачу в соответствии с темой пропущенного занятия, а также развернутый ответ на нее, включающий обоснование диагноза и принципы патогенетической терапии.

Таким образом, основными видами учебной деятельности студента на курсе клинической патофизиологии являются: освоение теоретического материала; работа с больными; семинар; составление ситуационных задач; решение ситуационных задач; работа с медицинской документацией; написание патофизиологической карты больного и ее «защита»; итоговое тестирование.

Подобная методология преподавания курса клинической патофизиологии предполагает обязательное применение знаний по смежным дисциплинам, что, безусловно, способствует формированию у студента клинического мышления и делает процесс обучения более мотивированным, а потому интересным.

Эта же методология позволяет показать будущему врачу бесспорные преимущества рефлексивного, а не алгоритмизированного врачебного мышления как основы профессиональной творческой деятельности. Именно творческое мышление дает огромные преимущества врачу при решении диагностических, лечебных и профилактических профессиональных задач.

Преподавание клинической патофизиологии на представленной

методической основе обеспечило закономерный, по нашему мнению, рост в последние годы интереса и преподавателей, и студентов к этой дисциплине.

Когда статья была уже написана, когда верстался этот юбилейный сборник, авторы с безусловным восхищением и глубоким удовлетворением прочли в статье профессора И.С. Пентмана строки, удивительным образом перекликающиеся с «буквой и духом» собственного видения преподавания клинической патофизиологии. Неравнодушный читатель, безусловно, прочел эти строки, однако позволим себе процитировать их еще раз. «...ни руководств, ни «традиций» этим занятиям нет. При теоретическом изучении большое внимание и много времени уделялось на кафедре патофизиологии не только периодически проводимым повторным семинарам по пройденным главам, но и устраивались время от времени общепатологические анализы историй болезни: во вторую половину года, когда студенты уже приобретали некоторые знания по общей патологии, рассматривались истории болезни или кураторские листки определенных больных, знакомых из клиники всему курсу или части его. Всякое отмеченное в истории болезни явление обсуждалось с точки зрения общего патогенеза. Студенты должны были привыкать, таким образом, теоретически обобщающе мыслить у постели больного и упражняться в применении на практике приобретенных ими в общей патологии теоретических знаний. К сожалению, за последние годы от этих упражнений кафедра почти должна отказаться в виду недостаточного количества времени, имеющегося в распоряжении сотрудников».

Отрадно, что время для подобных «упражнений» пришло, и мы, теоретики, вместе со студентами учимся «теоретически обобщающе мыслить у постели больного».

УДК 616-089.5-036.88-08:378.016

ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Лукач В.Н., Говорова Н.В.

Омская государственная медицинская академия

Анестезиология-реаниматология в настоящее время является научно-практической специальностью, знакомство с основами которой является одним из важных разделов учебной программы подготовки врача [2, 3]. Это связано с тем, что независимо от специальности любой врач должен уметь оказывать неотложную помощь пострадавшим и больным на догоспитальном и госпитальном этапах, применять необходимые методы реанимации и интенсивной терапии пациентам, находящимся в критическом состоянии. Существующие в настоящее время учебные планы не позволяют адекватно решать эти задачи. В учебном плане Минздрава РФ для изучения анестезиологии и реаниматологии выделяется такое

количество учебных часов, при котором невозможно говорить о серьезном знакомстве с предметом [4]. Это приводит к тому, что будущие врачи недостаточно ориентированы как в интенсивной терапии критических состояний, так и в вопросах обезболивания. Такое положение является одной из причин недостатка кадров анестезиологов-реаниматологов как в Омской области, так и в других регионах России [5].

Другой причиной сложившегося дефицита является то, что вследствие изменений в социально-экономическом развитии страны резко упала престижность этой специальности, и очень немногие студенты стремятся стать анестезиологами-реаниматологами. Нельзя сбрасывать со счета и тот факт, что низкая заработная плата в сочетании с высокой мерой ответственности и не менее значительными психофизическими нагрузками делают специальность анестезиолога-реаниматолога мало привлекательной для молодых врачей.

Анестезиологию-реаниматологию отличают от других клинических дисциплин присущие ей методические принципы, главный из которых – временное искусственное замещение и управление функциями жизненно важных органов, в первую очередь, дыханием и кровообращением [1]. Для этого разработаны специальные алгоритмы применения лечебных средств и методов, особые приемы, приборы и аппараты.

Освоение студентами учебной программы по дисциплине «анестезиология-реаниматология» предусматривает ряд положений. Во-первых, студент должен вспомнить свои знания по пройденным ранее базовым дисциплинам, таким как нормальная анатомия, нормальная физиология, фармакология, патофизиология и многим другим. Во-вторых, студент получает знания по анестезиологии-реаниматологии, а в-третьих, студенту закладывается мысль о тесной взаимосвязи анестезиологии-реаниматологии с клиническими дисциплинами: хирургией, терапией, акушерством и гинекологией, а также многими другими. Связать воедино все эти положения можно при использовании разных форм обучения во время практических занятий.

С учетом этих требований на кафедре анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ОмГМА в план практических занятий включены посещения отделений реанимации Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 и Омской городской клинической больницы №1, которые являются базами кафедры, с наличием около 120 реанимационных коек. В составе этих учреждений имеются отделения реанимации и интенсивной терапии общего профиля, отделение гнойно-септической реанимации с центром экстракорпоральной детоксикации, кардиореанимации, реанимации для ожоговых больных, реанимации для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и отделением реанимации в составе токсикологического центра, отделение гипербарической оксигенации.

Во время экскурсий студентам показывают и знакомят с современной наркозной, дыхательной и следящей аппаратурой, приборами для экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции, аппаратурой для экспресс-диагностики, разъясняют показания и целесообразность того или иного метода

протезирования жизненно важных функций организма. При этом подчеркивается необходимость знаний как клинических разделов медицины, так и фундаментальных наук.

Основная цель преподавания анестезиологии и реаниматологии в медицинской академии – обучить студентов дифференцированному подходу к выбору методов анестезии и аналгезии, правильному применению реанимационных мер при критических состояниях, обусловленных нарушением важнейших систем организма, на основе создания алгоритмов применительно к вопросам анестезии, реанимации и интенсивной терапии. Занятия на цикле предусматривают знакомство с концепцией болевого синдрома и современными методами анестезии. Студентов знакомят с основами многокомпонентной анестезии, разновидностями местной, проводниковой анестезии и регионарными блокадами. Особое внимание уделяется фармакокинетике и фармакодинамике наиболее часто применяемых при анестезии, реанимации и интенсивной терапии фармакологических средств.

В обучении студентов большое значение имеет освоение базовых и специализированных реанимационных мероприятий при острой дыхательной, сердечнососудистой недостаточности, шоке различной этиологии. На практических занятиях студент должен освоить основные приемы интенсивной терапии при этих критических состояниях. Студенты знакомятся с методами оксигенотерапии, различными режимами респираторной поддержки, программами инфузионно-трансфузионной терапии, осваивают диагностику нарушений газового состава крови, кислотно-основного состояния, электролитного обмена, показателей коагулограммы, а также данные мониторинга центральной гемодинамики.

В практические занятия включены темы по оказанию первой помощи при острых отравлениях, террористических актах, техногенных и природных катастрофах. На кафедре имеются муляжи и тренажеры для отработки приемов сердечно-легочной реанимации, восстановления проходимости дыхательных путей, интубации трахеи, пункции периферических вен. Моделирование клинических ситуаций с помощью манекенов позволяет проводить обучение с демонстрацией возможных ошибок, от которых не застрахован ни один врач. Более того, имеется возможность моделирования редких клинических ситуаций, которые не встречаются в процессе учебы. Особое внимание на практических занятиях уделяется отработке практических навыков, так как для оказания квалифицированной помощи врач любой специальности должен быть знаком с приемами сердечно-легочной реанимации, неотложной помощи при острых нарушениях гемодинамики и газообмена.

В 2010 г. коллективом кафедры издано учебное пособие «Диагностика и интенсивная терапия критических состояний», поучившее гриф УМО. Кроме того, на каждую тему практического занятия сотрудниками кафедры разработаны и изданы методические рекомендации, где все основные вопросы темы изложены в виде схем, таблиц и алгоритмов действий. В плане практических занятий на проверку теоретической подготовки студентов выделяется не более 10-15%

времени. Основное время используется для работы с пациентами, разбора клинических примеров по теме практического занятия. Преподавателями кафедры подготовлен и издан сборник ситуационных задач и тестовых заданий по дисциплине. Содержание задач основано на клинических ситуациях и заимствовано из историй болезней пациентов, в прошлом прошедших стационарное лечение. Постановка окончательного диагноза выносится на групповое обсуждение. Клинические задачи детализируют разбор по ключевым моментам темы.

Безусловно, никто и никогда не ставил задачу за время обучения студентов в вузе подготовить из них анестезиологов-реаниматологов, равно как хирургов, терапевтов и других специалистов. Однако базовое медицинское образование должно включать в себя тот необходимый минимум знаний по вопросам критической медицины, который позволил бы будущим врачам ориентироваться в вопросах анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Организация более широкого преподавания вопросов критической медицины формирует стремление овладеть нашей специальностью и способствует привлечению лучших выпускников в анестезиологию и реаниматологию. Решить данную задачу в полной мере можно с использованием современных технологий обучения, в том числе с активным привлечением различных форм познавательной деятельности студентов, использования современных технических средств обеспечения учебного процесса.

Литература

1. Бунятян А.А., Мещеряков А.В., Выжигина М.А. Государственный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по анестезиологии-реаниматологии // VIII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов. – Омск, 2002. – С. 12.
2. Долина О.А., Жданов Г.Г. Преподавание анестезиологии и реаниматологии в медицинском вузе // VIII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов. – Омск, 2002. – С. 14.
3. Долина О.А. Преподавание анестезиологии и реаниматологии в медицинских вузах России // Анест. и реаниматол. – 2004. - № 2. – С. 4-5.
4. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования, Специальность № 040100 – лечебное дело. - М., 2000. – 250 с.
5. Степанов А.В., Шаповалов К.Г. Некоторые проблемы преподавания анестезиологии и реаниматологии в медицинском вузе // Анест. и реаниматол. – 2009. - № 6. – С. 29-31.

**НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ НАУЧНЫХ ПОИСКОВ ПЕРВОГО
ДЕСЯТИЛЕТИЯ
КАФЕДРЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, РЕАНИМАТОЛОГИИ И СКОРОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Лукач В.Н., Говорова Н.В.

Омская государственная медицинская академия

Анестезиология-реаниматология – одна из самых молодых отраслей медицины. Первые анестезиологи-реаниматологи появились в нашей стране в 1957-1959 гг., а Всесоюзное научное медицинское общество анестезиологов-реаниматологов было организовано на первой учредительной конференции в Москве в 1966 г. В Омской государственной медицинской академии преподавание анестезиологии-реаниматологии долгое время осуществлялось в рамках курса анестезиологии и реаниматологии. Руководителями этого курса в разное время были доцент М.И. Горбачева, доцент И.П. Петрин, профессор В.Н. Лукач. Кафедра анестезиологии и реаниматологии была организована в соответствии с приказом ректора ОГМА профессора А.И. Новикова в сентябре 2001 г. Руководит кафедрой профессор В.Н. Лукач.

Одним из важнейших аспектов многогранной деятельности кафедры является научно-исследовательская работа. Ведущей научной проблемой кафедры является изучение клинико-патогенетических и лечебных аспектов критических и терминальных состояний в хирургии, травматологии и акушерстве: сепсис, массивная кровопотеря, черепно-мозговая травма, ожоговая травма, вопросы нутритивной поддержки и инфузионно-трансфузионной терапии. Данное научное направление реализуется в тесном сотрудничестве с кафедрой патофизиологии в рамках выполнения комплексной научной темы «Механизмы развития, диагностические и прогностические критерии и пути коррекции функционально-метаболических и структурных нарушений при критических и терминальных состояниях». Для подготовки научно-педагогических кадров с 2007 года на кафедре открыта аспирантура по специальности «анестезиология и реаниматология», в которой в настоящее время проходят обучение два заочных аспиранта.

Выполняя исследования в рамках указанной проблемы, сотрудники кафедры получили определенные результаты. Кандидатская диссертация Г.А. Байтугаевой явилась продолжением исследований в области акушерского сепсиса, начатых профессором В.Н. Лукачем [1, 4]. В работе «Дискретная экстракорпоральная криогепаринопреципитация в комплексной интенсивной терапии поражений сердца при сепсисе» впервые была установлена связь миокардиальной недостаточности с уровнем провоспалительного цитокина - туморнекротического фактора- α . Установлено, что нарушения системной гемодинамики у больных с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком обусловлены диастолической дисфункцией левого желудочка. Показано, что в

основе адаптации миокарда к условиям нарушенной системы транспорта кислорода лежат «оглушенность» и гибернация. Экспериментально обоснована необходимость применения экстракорпоральной гемокоррекции в лечении больных с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком (Г.А. Байтутаева, 2004). Проведенное исследование имеет приоритет в виде патента «Способ моделирования септического шока и полиорганной недостаточности у мелких лабораторных животных».

В докторской диссертации «Эндотоксикоз у больных сахарным диабетом 2 типа с разлитым гнойным перитонитом (вопросы патогенеза, диагностики и лечения)», выполненной А.О. Гиршем, установлены ведущие патогенетические факторы, определяющие тяжесть состояния указанного контингента пациентов: эндотоксикоз и вторичный иммунодефицит. Установлено, что тяжесть проявлений эндотоксикоза и иммунодефицита, а также выраженность органных дисфункций зависят от типа кровообращения. Выявлено положительное влияние эфферентной терапии на параметры иммунореактивности, системной гемодинамики и газотранспортной функции крови больных сахарным диабетом 2 типа с разлитым гнойным перитонитом. Показано, что оптимальные сочетания методов гемоквантовой, эфферентной и окислительной терапии на фоне базисного лечения позволили снизить летальность на 34,4%, число гнойно-септических и сердечно-сосудистых осложнений на 31,3%, сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В докторской диссертации Н.В. Говоровой «Закономерности развития и пути коррекции вторичных повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме тяжелой степени» впервые дана оценка эффективности использования неинвазивных методов определения параметров центральной гемодинамики, функциональной активности головного мозга и краниоспинального комплайенса пациентов для прогностической оценки риска развития вторичных нарушений микроциркуляции, дисфункции кислородтранспортной системы и отека-набухания мозга в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Показано, что развитие вторичных нарушений микроциркуляции поврежденного мозга находится в прямой зависимости от параметров центральной гемодинамики и выраженности системных реакций организма на травматическое повреждение (шок, полиорганная недостаточность). Для практического использования системы неинвазивной импедансометрии был разработан алгоритм диагностики, который изложен в методических рекомендациях [2]. Применение данного алгоритма диагностики в сочетании со своевременной коррекцией системной гемодинамики и активной нейропротекторной терапией позволило эффективно использовать возможности отделения реанимации в лечении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Отмечено более раннее восстановление сознания и перевод на самостоятельное дыхание, а также сокращение сроков пребывания больных в отделении реанимации в среднем на трое суток. Приоритетность данной методики подтверждена патентом РФ №2309664 «Способ коррекции нарушений гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме».

А.В. Проноза (2008) использованы критерии системной воспалительной

реакции организма для оценки состояния больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний, не связанных с инфекцией. Определена адаптационная стресс-норма синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) для конкретных видов оперативного вмешательства, разработана методика, позволяющая определить стресс-норму ССВО при хирургических вмешательствах в оперативной гинекологии, внедрены новые лечебные и диагностические алгоритмы. Разработан алгоритм интенсивной терапии системной воспалительной реакции и предупреждения развития ССВО до возникновения различных форм акушерского и гинекологического сепсиса. Разработаны протоколы благоприятного течения раннего послеоперационного периода для клиники оперативной гинекологии не инфекционных гинекологических заболеваний.

При обследовании пациенток с гнойно-деструктивным гестационным пиелонефритом С.В. Цилиной показано, что своевременная диагностика с использованием критериев синдрома системного воспалительного ответа, лейкоцитарного индекса интоксикации и прокальцитонинового теста с последующей дэскалационной терапией и активной хирургической санацией очага инфекции позволяют уменьшать тяжесть заболевания и улучшать исходы. Научная новизна проведенного исследования подтверждена Свидетельством на интеллектуальный продукт [8].

А.А. Рыбаковым проведено исследование по оценке эффективности использования установки «Клиниatron» у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой. Показано, что включение в схему интенсивной терапии тяжелой термической травмы установки «Клиниatron» позволяет уменьшить интенсивность процессов свободно-радикального окисления, выраженность эндотоксикоза и синдрома системного воспалительного ответа, что положительно сказывается на уровне катаболизма и высоких энергетических и пластических потребностей у пациентов с тяжелыми ожогами [7]. Применение этой установки в комплексной терапии больных с термическими ожогами тяжелой степени позволяет снизить летальность при тяжелой ожоговой травме на 11%. Результаты проведенных исследований углубляют представление о патогенетической роли процессов свободно-радикального окисления и синдрома эндотоксикоза в развитии фатальных осложнений термической травмы. Это может применяться для оценки тяжести состояния пациентов с тяжелыми ожогами при поступлении и в процессе лечения, а также может служить критерием адекватности проводимой интенсивной терапии.

Новым направлением научных исследований стало клинко-экспериментальное исследование в рамках докторской диссертации Ю.П. Орлова «Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях». Полученные результаты указывают на то, что, кроме оценки тяжести эндотоксикоза, у больных с острым панкреатитом и отравлением уксусной кислотой следует исследовать параметры обмена железа, которые обладают высокой диагностической (96,7%), информационной и прогностической (96,2%) ценностью. Включение дефероксамина в программу интенсивной терапии у

больных с острым панкреатитом позволяет в 82% случаев профилировать развитие критического состояния и формирование панкреонекроза, уменьшить количество различных по объему оперативных вмешательств, снизить летальность на 20,3%, сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [5, 6]. Включение дефероксамина в программу интенсивной терапии пациентов с отравлением уксусной кислотой позволяет в 77% случаев профилировать критическое состояние, снизить летальность на 7%. В настоящее время продолжаются исследования по оценке нарушения обмена железа в постреанимационном периоде, а также при других критических состояниях.

Результаты научных исследований сотрудников кафедры внедрены в практику работы наиболее крупных учреждений здравоохранения г. Омска и Омской области, нашли отражение в опубликованных практических рекомендациях [2, 3, 5-7]. Всего за 10 лет опубликовано более 30 методических рекомендаций и методических пособий [1].

Таким образом, за 10-летний период коллективом кафедры защищено 3 докторских и 12 кандидатских диссертаций; получено 4 патента РФ на изобретение и полезную модель и свидетельство на интеллектуальный продукт. Издано 7 монографий, руководств и учебно-методических пособий, из которых 2 получили гриф УМО; в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах опубликовано 157 статей, количество прочих публикаций составило более 300. Дальнейшее выполнение научных исследований с сохранением их не только количественной, но и качественной составляющих возможно лишь на основе улучшения материально-технической базы путем привлечения средств грантов, а также интеграции с научно-исследовательскими учреждениями ближнего и дальнего зарубежья.

Литература

1. *Баринев С.В., Лукач В.Н., Блаумен С.И.* Руководство по интенсивной терапии при тяжелых акушерских осложнениях. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2006. - 88 с.
2. *Говорова Н.В.* Использование монитора «Кентавр» для оценки гемодинамики в отделениях реанимации и интенсивной терапии: методические рекомендации. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2009.- 12 с.
3. *Говорова Н.В., Калинин А.Г.* Оптимизация объема диагностики и медицинской помощи больным с черепно-мозговой травмой: методические рекомендации. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2009. - 31 с.
4. *Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др.* Сепсис. Клинико-патологические аспекты интенсивной терапии. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. - 162 с.
5. *Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Блаумен С.И., Тонконоз В.Г.* Острые отравления уксусной кислотой (патогенез, клиника, диагностика, неотложная помощь): методические рекомендации. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2005. - 24 с.
6. *Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Филиппов С.И. и др.* Профилактика панкреонекроза и полиорганной недостаточности при остром панкреатите: учебно-методическое пособие. - Омск: Изд-во ОмГМА, 2009. - 24 с.

7. Рыбаков А.А., Филиппов С.И., Долгих В.Т., Говорова Н.В. Оптимизация интенсивной терапии при тяжелой термической травме: методические рекомендации. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2009. - 16 с.

8. Цилина С.В., Говорова Н.В., Долгих В.Т. Способ диагностики гнойно-деструктивных форм пиелонефрита у беременных на основе определения прокальцитонинового теста полуколичественным методом. – Патент РФ на изобретение.

УДК 616.12-001.31 : [616.341-611.018.73]

ДИСФУНКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА*Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Храмых Т.П.*

Омская государственная медицинская академия

Летальность при повреждениях сердца может достигать 49% [2], а согласно данным некоторых авторов, 90% [1]. В условиях экспериментального ушиба сердца вклад самого поврежденного сердца в показатель летальности реализуется через изменения центральной гемодинамики в виде синдрома малого сердечного выброса, основу которого составляет посттравматическая миокардиальная дисфункция [3]. Однако нельзя исключить, что определенный вклад в течение посттравматического периода может вносить дисфункция экстраторакальных органов, в частности, кишечника. Знание общих патологических феноменов, а также данные литературы о механизмах формирования структурно-функциональных нарушений органов и тканей при травме позволяют предполагать участие таких патогенетических факторов, как стресс-реакция, гипоксия, воспаление, в нарушении функций не только сердца при его ушибе, но и других органов, в том числе и кишечника. Изучение патогенетических факторов и механизмов формирования повреждений кишечника является важным для понимания закономерностей течения и исхода посттравматического периода ушиба сердца. Цель исследования - оценить функциональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 70 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг массы внутривенно. В эксперимент животных брали спустя 10-12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием [4].

Контрольную группу составили 10 интактных животных. В опытные группы вошло 60 животных с исследованием активности амилазы всех отделов тонкой кишки через 1, 3, 6 и 24 часа, 3 и 7 суток после моделирования тупой травмы сердца. Пристеночное пищеварение изучали методом ступенчатой десорбции фермента [6]. Методика основана на сравнении амилалитической активности 5 проб, взятых с фрагмента слизистой оболочки тонкой кишки. Первая проба (С) отражает активность панкреатической α -амилазы межворсинчатых

пространств и характеризует полостное пищеварение; последующие три пробы (D_1 , D_2 , D_3) указывают на динамику десорбции γ -амилазы щеточной каймы и характеризуют прочность ее связи с клеточной мембраной, пятая проба (Γ) отражает активность внутриклеточной фракции фермента [6]. На основании полученных данных рассчитывали коэффициент адсорбционной способности слизистой оболочки тонкой кишки и коэффициент пристеночного пищеварения по формулам:

$$K_{\text{адс.}} = \Sigma D / C \quad \text{и} \quad K_{\text{прис.}} = (\Sigma D + \Gamma) / C, \text{ где}$$

ΣD – суммарная активность десорбируемых фракций γ -амилазы;
 C – активность полостной фракции α -амилазы;
 Γ – активность внутриклеточной фракции фермента.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиану (Me), минимум (минимальное значение), максимум (максимальное значение), нижний квартиль ($LQ25$) и верхний квартиль ($HQ75$). Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. В связи с ненормальным распределением данных в контрольной и опытных группах использовали методы непараметрической статистики с расчетом критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В различные сроки посттравматического периода наблюдалось достоверное увеличение активности полостной фракции α -амилазы (C) двенадцатиперстной кишки по сравнению с контролем, при этом активность фермента нарастала в динамике посттравматического периода: через 1 ч после травмы - на 19%, через 3 ч – на 67%, через 6 ч – на 79%, а через 1, 3 и 7 суток – на 68%, 75% и 83% соответственно по сравнению с контролем. Через 3 ч, 6 ч, 1 и 3 суток после травмы отмечено достоверное увеличение активности легко десорбируемой фракции амилазы (D_1) двенадцатиперстной кишки на 90%, 74%, 95% и 86% соответственно относительно контрольных значений показателя. Через 3 ч после травмы отмечалось повышение активности средне и трудно десорбируемых фракций амилазы (D_2 , D_3) подвздошной кишки на 88% и 125% соответственно, а через 1 сутки – повышение активности трудно десорбируемой фракции двенадцатиперстной кишки на 30%. Активность внутриклеточной фракции амилазы (Γ) двенадцатиперстной и подвздошной кишки снижалась на 60% и 70% соответственно только к концу 1 ч посттравматического периода. Коэффициент пристеночного пищеварения достоверно не изменялся относительно контрольных значений на всем протяжении посттравматического периода. Коэффициент адсорбции достоверно повышался в подвздошной кишке в 2,3 раза по сравнению с контролем через 3 ч после травмы.

Выявленные функциональные изменения щеточной каймы слизистой

оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца, вероятно, связаны с нарушением нейрогуморальной регуляции и гемодинамическими сдвигами в организме травмированных животных. Прогрессирующее нарастание активности полостной и легко десорбируемой фракции α -амилазы может объясняться преобладанием парасимпатической иннервации поджелудочной железы и тонкой кишки, связанной с раздражением блуждающих нервов в ответ на закрытую травму груди. При подобной трактовке результаты исследования согласуются с данными, полученными на той же экспериментальной модели и свидетельствующими о доминирующем влиянии парасимпатической регуляции на работу сердца в условиях его тупой травмы [3].

Снижение активности внутриклеточного фермента слизистой оболочки как проксимальных, так и дистальных отделов тонкой кишки в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца, вероятно, связано с ишемией и гипоксией органов брюшной полости и, в частности, тонкой кишки, обусловленными нарушениями кровообращения в виде синдрома низкого сердечного выброса [3]. Повышение активности трудно десорбируемых фракций γ -амилазы в отдаленные сроки посттравматического периода свидетельствует о потере связей данных ферментов со щеточной каймой и в целом - о разобщении процессов полостного и пристеночного пищеварения. По данным литературы, подобные изменения связаны с реперфузионными повреждениями стенки тонкой кишки свободными радикалами с последующим повышением ее проницаемости и формированием энтероэндотоксемии [5,6].

Литература

1. *Визгалин А.Н.* Патоморфология и некоторые вопросы клиники закрытых повреждений сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1976. – 18 с.
2. *Жиго П.Г., Селезов Е.А., Поликарпов Л.С.* Клинические и электрокардиографические проявления повреждения сердца у больных с закрытой травмой груди // Сибирский медицинский журнал. - 2004. - № 3. – С. 85-88.
3. *Корпачева О.В., Долгих В.Т.* Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // Анест. и реаниматол. – 2008. - № 6. – С. 75-78.
4. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель): Патент РФ № 37427: МПК7 G 09B9/00 / *Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.В.*; опубл. 20.04.04, Бюл. № 11.
5. *Храмых Т.П., Долгих В.Т.* Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии // Общая реаниматология. – 2008. - № 5. – С. 36-39.
6. *Храмых Т.П., Долгих В.Т.* Функциональные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при геморрагической гипотензии // Политравма. – 2007. - № 3. – С. 55-58.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Гольдзон М.А.

Омская государственная медицинская академия

Высокая летальность при тяжелой термической травме вынуждает исследователей искать новые методы лечения обожженных [4, 6]. Важнейшую роль в изучении патогенеза термической травмы и разработке методов лечения обожженных играют экспериментальные исследования [3, 4]. При этом выбор модели термической травмы зависит от задач исследования [3]. Нередко исследователь вынужден разрабатывать новую модель термической травмы, адекватную цели и задачам его исследования [5, 6, 7]. Целью нашего исследования было создать легко воспроизводимую модель термической травмы у мелких лабораторных животных.

Методика. Исследования проведены на белых инбредных крысах-самцах, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг массы тела внутривенно). За сутки до эксперимента осуществляли депиляцию участка кожи предполагаемого ожога (спина и боковые поверхности туловища) 10% раствором сернистого натрия [5]. Через сутки после депиляции оценивали целостность кожного покрова и при отсутствии признаков повреждения кожи моделировали ожог различной степени.

В нашем исследовании моделировали термический ожог площадью в 20% поверхности тела. Однако ожоговая поверхность может варьировать в зависимости от задач исследования. Так, если планируется изучение вариантов местного лечения, то достаточно термической травмы в 5-10% кожного покрова. В случае же, когда необходимо оценить влияние препаратов системного действия, предпочтительно увеличивать площадь ожога до 15% и более [3, 5]. Площадь ожога рассчитывали, исходя из массы тела животного, по формуле Мее-Рубнера в модификации Lee [3]:

$S = K \cdot W^{0.60}$, где S – поверхность тела (в см²); K – коэффициент, равный для белых крыс 12,54; W – масса животного (в граммах).

Для моделирования термической травмы использовали медные пластины толщиной 5 мм нужной площади, разогретые до определенной температуры (табл. 1). Время контакта кожного покрова с термическим агентом варьировало в зависимости от необходимой глубины повреждения. Глубину термического поражения контролировали методом тканевой термометрии, предложенным Т.Я. Арьевым в лаборатории С.С. Гирголава [1]. Для этого использовали игольчатые термодатчики, вводимые подкожно и в подлежащие мышечные волокна в зоне нанесения ожога. Показания термодатчиков регистрировали вольтметром. Подкожная жировая клетчатка при ожоге II-IIIА степени прогревается до 45-50°C, а подлежащие мышечные волокна – не более 37°C [4, 5].

В нашем исследовании наносилась термическая травма II-IIIА степени площадью 20% кожного покрова с использованием пластин, разогретых до 60°C,

Таблица 1

Степень тяжести термической травмы в зависимости от температуры пластины и экспозиции

Температура прикладываемых пластин	Экспозиция термического воздействия, сек		
	10	15	30
40°C	I	I-II	II
60°C	II	II-IIIА	III
100°C	III	IIIВ-IV	IV

время контакта – 15 секунд. Для оценки системной гемодинамики в течение часа после нанесения термической травмы у крыс измеряли артериальное давление в левой общей сонной артерии, синхронно регистрировали ЭКГ в стандартных отведениях и реограмму с ее первой производной [2].

У животных, получивших термическую травму, в течение 60 минут наблюдения выявлялись следующие изменения гемодинамики (табл. 2): увеличивалась ЧСС (через 15 мин на 15%; через 60 мин на 25%), снижалось АД (через 15 мин на 34%; чрез 60 мин на 45%), уменьшался ударный объем сердца (через 15 мин на 42%; через 60 мин на 50%) и снижался сердечный выброс (через 15 мин на 33%; через 60 мин на 38%). Эти гемодинамические показатели статистически значимо отличались от контрольных значений и соответствовали литературным данным [1, 4]. Отсутствие достоверных различий в параметрах общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) свидетельствует о том, что в условиях послеожогового дефицита объема циркулирующей крови, несмотря на тахикардию, не удается компенсировать недостаточность кровообращения у животных, получивших тяжелую термическую травму.

Таблица 2

Влияние термической травмы на параметры системной гемодинамики ($M \pm m$)

Изучаемый показатель	Серии опытов	Сроки наблюдения, мин		
		15	30	60
ЧСС, мин ⁻¹	Контроль (n=10)	349±11,2	345±10,6	350±10,5
	Ожог (n=10)	402±23,4*	410±24,3*	436±24,6*
АД, мм рт.ст.	Контроль (n=10)	101±12,4	102±11,5	100±10,9
	Ожог (n=10)	67±3,5*	65±5,2*	55±5,5*
УО, мкл	Контроль (n=10)	145±5,5	150±5,6	144±5,9
	Ожог (n=10)	84±8,8*	80±8,2*	72±8,4*
МОК, мл	Контроль (n=10)	51±1,2	52±1,3	51±0,9
	Ожог (n=10)	34±1,7*	33±1,9*	31±1,8*
ОПСС, дин·с·см ³	Контроль (n=10)	160±13,2	157±12,9	156±13,4
	Ожог (n=10)	159±14,1	158±13,8	141±13,9

Примечание. * - $P < 0,05$ по сравнению с контролем

Таким образом, предлагаемый способ моделирования термической травмы легко воспроизводится и позволяет вызывать ожог определенной глубины и тяжести, при этом площадь поражения исследователя может выбирать, исходя из

задач исследования.

Литература

1. *Арьев Т.Я.* Термические поражения. - Л.: Медицина, 1966. – 704 с.
2. *Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А.* Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1986. - № 1. – С. 74-77.
3. *Кочетыгов Н.И.* О способах воспроизведения термических ожогов в эксперименте. - Л.: ВМОЛА им. С.М. Кирова, 1964. – 46 с.
4. *Кочетыгов Н.И.* Ожоговая болезнь. - М.: Медицина, 1973. – 211 с.
5. *Легеза В.И., Хребтова В.Н., Зиновьев Е.В.* Актуальные вопросы экспериментального моделирования термических ожогов кожи // Патолог. физиология. и эксперим. терапия. – 2004. - № 3. – С. 25-28.
6. *Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г.* Ожоги: Руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.
7. *Парамонов Б.А., Чеботарев В.Ю.* Метод моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т.134, № 11. – С. 593-597.

УДК 615.28:615.06:616.12

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИЗОНИАЗИДА

Гриценко Н.С.

Омская государственная медицинская академия

Туберкулез уносит больше жизней, чем любая другая инфекция: из всех смертей, которых можно было бы избежать, 25% приходится на нее [6]. Поскольку микобактерии туберкулеза отличаются высокой лекарственной устойчивостью, то возникает необходимость в повышении дозировки и увеличении времени применения противотуберкулезных препаратов, что обуславливает развитие побочных реакций, являющихся одной из главных причин недостаточной эффективности химиотерапии [6,7]. Опубликовано значительное количество работ, посвященных нежелательным и токсическим реакциям на противотуберкулезные препараты, включая изониазид, но, к сожалению, недостаточно освещены вопросы его влияния на сердечную мышцу [9,12]. Только изониазид используется в качестве монотерапии при проведении первичной и вторичной химиопрофилактики контактных по туберкулезу и инфицированных лиц, а также является главным препаратом в любой схеме лечения больных туберкулезом как наиболее эффективный [4]. Курс лечения длителен (6 мес. и более) и сопряжен из-за малой молекулярной массы и быстрой элиминации препарата из организма с необходимостью применять большие дозы, что обуславливает высокий риск развития токсических осложнений, обусловленных как самим изониазидом, так и продуктами его метаболизма [9]. В этой связи целью настоящего исследования

явилось выяснение функционально-метаболических нарушений сердца при длительном приеме изониазида с последующей оценкой возможного вклада поврежденного сердца в формирование недостаточности кровообращения.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 80 крысах-самцах линии Wistar массой $254 \pm 10,0$ г, разбитых на 4 группы. I группа - контрольные животные, не получавшие изониазид ($n=20$); II группа - животные, которым ежедневно энтерально вводили изониазид в дозе 15 мг/кг в течение 2 месяцев ($n=20$); III группа – животные, которые получали изониазид в дозе 30 мг/кг ($n=20$); IV группа – животные, получавшие изониазид в дозе 75 мг/кг ($n=20$). После 2-месячного введения изониазида животных наркотизировали тиопенталом натрия, катетеризировали сонную артерию для измерения среднего артериального давления (АД ср., мм рт. ст.). Одновременно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении, а для оценки параметров системной гемодинамики - интегральную реограмму и первую производную реограммы [3] с использованием реоплетизмографа РПГ2-02 и регистратора Н-338-6П. Рассчитывали при этом следующие показатели [10]: ударный объем (УО), ударный (УИ, мл/м²) и сердечный индексы (СИ, мл/мин·м²) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин·с·см⁻²). Сократительную функцию миокарда изучали с использованием препарата изолированного сокращающегося сердца [13]. С этой целью осуществляли торакотомию, извлекали сердце, помещая в охлажденный до 2-4°C раствор Кребса-Хензелейта. После частичного удаления левого предсердия сердце фиксировали за аорту на канюле перфузионной установки. В полость левого желудочка помещали латексный баллончик постоянного объема, соединенный с портативным монитором РМ-8000. Перфузию сердце осуществляли ретроградно через аорту тем же раствором, насыщенным карбогеном под давлением 70 мм рт.ст. при температуре 37°C, поддерживаемую ультратермостатом VT-8, и pH=7,33-7,36. Электростимуляцию сердца осуществляли прямоугольными импульсами длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с частотой 120 мин⁻¹ с помощью электростимулятора ЭС-50-1. Через 30 мин нормоксической перфузии, необходимой для стабилизации работы сердца, записывали кривую давления в левом желудочке. На основании графического материала рассчитывали систолическое (СД), диастолическое (ДД) и развиваемое давление (РД), а также скорость сокращения ($dp/dt \max$) и расслабления ($-dp/dt \max$) левого желудочка. Одновременно с регистрацией давления брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, и определяли в нем содержание глюкозы, пирувата и активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), а затем рассчитывали потребление глюкозы и пирувата на 1 г сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 г сухого миокарда за 1 мин [1].

Интенсивность процессов свободно-радикального окисления оценивали методом хемилуминесценции плазмы крови при добавлении серноокислого железа. Измерения проводились на хемилуминометре «ХЛ-003». Свечение индуцировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, ускоряющего процессы перекисного окисления липидов. Запись свечения осуществляли также в течение

10 мин. При этом регистрировали значение таких параметров как спонтанная светимость (у.е.), вспышка (у.е.) и светосумма (у.е. × мин) [2, 11]. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) определяли отдельно в плазме и на эритроцитах [8], регистрируя спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 298 нм. Расчет конечного результата ВНСММ производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс, и полученными значениями экстинкций для каждого типа определения: плазмы и эритроцитов. Отдельно рассчитывали показатели при длинах волн 238, 242 и 246 нм. Известно, что в этом спектре длин волн регистрируются вещества катаболического происхождения, ксенобиотики, продукты распада клеток тканей, микробной природы и др. [8].

Результаты и обсуждение. В группах животных, получавших изониазид, выявлена тенденция к увеличению частоты сердечных сокращений и повышению АДср. Наблюдалось снижение УИ и СИ, увеличение ОПСС (табл.1), что свидетельствовало о нарушении системного кровообращения. Исследования, выполненные на изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах, когда контролируются основные детерминанты сердечной деятельности (внутрижелудочковый объем, частота сердечных сокращений, перфузионное давление, газовый и ионный состав перфузата) [1], позволили выявить кардиотоксический эффект изониазида при длительном введении его в организм. Он проявлялся снижением силовых (систолического и развиваемого давления) и скоростных (скорости сокращения и расслабления) параметров сократительной функции миокарда левого желудочка. Выявлялся дозозависимый кардиотоксический эффект изониазида, а максимальное кардиодепрессивное воздействие оказывал изониазид в дозе 75 мг/кг; в большей степени нарушались процессы расслабления миокарда.

Таблица 1

Показатели гемодинамики экспериментальных животных (M±m)

Показатели	Контроль	Доза изониазида, мг/кг			
	(n=20)	15 (n=20)	30 (n=20)	75(n=20)	
ЧСС, мин ⁻¹	340±16	352±13,2	364±14,1	385±12,8	
АДср. мм рт. ст.	128±4,1	137±3,2	140±5,0	143±2,9	
УИ, мл/м ²	0,272±0,014	0,244±0,007*	0,235±0,009*	0,228±0,011*	
СИ, мл/мин·м ²	298±23,4	278±13,7*	273±14,7*	256±12,4*	
ОПСС, дин·с·см ²	206±10,4	234±9,1*	241±6,9*	254±10,5*	

Примечание *- достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05).

Мембранодеструктивный эффект изониазида сопровождался повышенной утечкой цитозольного фермента АсАТ в коронарный проток, и степень его потери напрямую зависела от дозы вводимого препарата. Кроме того, длительный прием препарата нарушал биоэнергетику сердца, о чем свидетельствовало увеличение в 1,5 раза потребления глюкозы на единицу выполняемой функции и повышенное содержание в коронарном перфузате пирувата, что свидетельствовало о разобщении окисления и фосфорилирования, а в конечном итоге - о

митохондриальной дисфункции (табл. 2). Таким образом, экспериментально установлен кардиотоксический дозозависимый эффект изониазида, что следует учитывать в клинике при лечении больных туберкулезом.

Таблица 2

Влияние изониазида на сократительную функцию и метаболизм левого желудочка сердца (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Доза изониазида, мг/кг		
		15 (n=20)	30 (n=20)	75 (n=20)
СД, мм рт. ст.	92,5±1,97	77,7±1,19*	62,3±1,42*^	54,2±1,86*^
ДД, мм рт. ст.	4,1±0,25	6,7±0,32*	8,00±0,61*^	9,7±0,50*^
РД, мм рт. ст.	88,4±1,87	71,0±1,11*	54,3±1,36*^	44,5±1,95*^
dp/dt max, мм рт. ст./с	1701±29,5	1542±18,2*	1304±29,1*^	959±30,5*^
-dp/dt max, мм рт. ст./с	1252±22,0	1105±34,2*	908±19,2*^	737±16,8*^
АсАТ, МЕ/мин·кг	318±14,1	323±12,3	357±15,7*	427±23,5*^
Глюкоза, ммоль/(мин·г)	242±8,9	293±8,4*	362±7,3*^	383±9,0*^
Пируват, мкмоль/(мин·г)	3,0±0,9	11,8±0,8*	17,1±1,6*^	20,9±2,2*^

Примечание *- p< 0.05 по сравнению с контролем, ^ p< 0.05 - по отношению к группе II, " p< 0.05— по отношению к группе III

В табл. 3 представлены параметры хемилюминесценции плазмы. Видно, что на фоне длительного приема препарата отмечалось снижение активности прооксидантной системы (снижение вспышки) и некоторая активация антиоксидантной системы (увеличение светосуммы), что характерно только для группы животных, получавших изониазид в дозе 15 мг/кг. При увеличении дозы вводимого препарата выявлялась интенсификация процессов свободно-радикального окисления, что могло способствовать повреждению мембран кардиомиоцитов и наиболее выраженному дисбалансу мощности прооксидантной и антиоксидантной систем в группе животных, получавших препарат в дозе 75 мг/кг.

При исследовании эндогенной интоксикации было выявлено, что крысы II, III и IV групп, по сравнению с группой контроля, имели более выраженную степень эндотоксемии, оцениваемую по уровню ВНСММ, уровень которых постепенно возрастал с увеличением дозы вводимого препарата. Так, суммарное содержание ВНСММ в плазме крыс группы I увеличилось на 34%, а на эритроцитах

Таблица 3

Показатели хемилюминесценции плазмы крови на фоне приема изониазида (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Доза изониазида, мг/кг		
		15 (n=20)	30 (n=20)	75 (n=20)
Спонтанная светимость, у. е.	0,31±0,02	0,29±0,01	0,07±0,01***	0,05±0,01***
Вспышка, у. е.	1,21±0,05	1,03±0,02	1,36±0,05	1,59±0,05
Светосумма плазмы, у.е. × мин	0,73±0,05	1,21±0,20	0,43±0,04**	0,35±0,02**

Примечание: **, *** - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,01; p<0,001)

– на 20%, в плазме III группы - на 60%, а на эритроцитах – на 52% относительно контроля. В группе IV данные показатели выросли соответственно на 164% и 104%. Содержание токсинов на эритроцитах в группах II, III и IV в 1,1; 1,5 и в 2 раза превышало контрольные значения, а веществ катаболического пула – в 1,8; 3,5 и 8,7 раза.

Необходимо отметить, что увеличение содержания ВНСММ в плазме крови было вызвано в основном увеличением концентрации веществ катаболического спектра. Так, во II группе катаболический пул ВНСММ плазмы возрос на 202%, в III группе - на 322%, а в IV группе – на 978%. Столь значительная эндотоксемия в IV группе, по всей вероятности, связана с тем фактом, что изониазид, являясь ксенобиотиком, попадет в катаболический пул веществ, оказывающих токсическое действие, и увеличивает показатель интоксикации крови. Будучи гепатотоксичным соединением [7] и уменьшая детоксикационную функцию печени, изониазид способствует еще большему нарастанию эндогенной интоксикации. Это имеет большое значение при туберкулезном процессе, так как на фоне сниженной функции печени усиливается интоксикация продуктами жизнедеятельности микобактерий туберкулеза и распада собственных тканей организма.

Таким образом, длительное энтеральное введение изониазида животным приводит к недостаточности кровообращения, в формировании которой немаловажную роль играет повреждение сердца. Кардиотоксический эффект изониазида проявляется снижением сократительной и нарушением диастолической функции миокарда, увеличением утечки из кардиомиоцитов в коронарный проток АсАТ, повышенным потреблением глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, что свидетельствует о разрушении мембран и митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов [5]. Длительный прием препарата в высоких дозировках приводит к выраженной активации процессов свободно-радикального окисления и нарастанию эндогенной интоксикации, что, несомненно, отрицательно сказывается на состоянии сердечнососудистой системы. Выявленные функционально-метаболические нарушения сердца при длительном введении изониазида необходимо учитывать в клинике и, возможно, назначать сопроводительную терапию кардиоцитопротекторами, которые позволяют уменьшить кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов.

Литература

1. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. – Омск, 2002. – 203 с.
2. Зенков Н.П., Меньщикова Е.Б. Практические замечания по регистрации хемилюминесценции фагоцитарных клеток // Бюл. СО АМН. – 1990. – № 2. – С. 72-77.
3. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Карпицкий В.В. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – № 1. – С. 74-77.
4. Колпакова Т.А. Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 42 с.

5. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – № 2 – С. 2-12.
6. Мишин В.Ю., Стрелис А.К., Чуканов В.И. и др. Лекции по физиопульмонологии. – М., 2006.- 560 с.
7. Лысов А.В., Мордык А.В, Затворницкий В.А., Кондра А.В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечение // Проблемы туберкулеза и болезней легких . - 2006 - № 6. - С. 45-48.
8. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей.- СПб., 1995. – 33 с.
9. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. - М., 2004. – 186 с.
10. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова М.А. и др. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности // Кардиология. – 1977. – № 7. – С. 85-90.
11. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. – Уфа, 1998. – 90 с.
12. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. - М., 1977. – 280 с.
13. Fallen E.T., Elliott W.G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat // J. Appl. Physiol. – 1967. – Vol. 22, № 4. – P. 836-839.

УДК 616-092:612.8

МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТРЕ

Долгих В.Т., Золотов А.Н.

Омская государственная медицинская академия

Изучение природы постреанимационных гемодинамических нарушений и механизмов дизрегуляции сердечнососудистой системы академик РАМН В.А. Неговский относит к фундаментальным проблемам патофизиологии терминальных состояний [23, 25]. Недостаточность кровообращения, возникающая в раннем периоде после оживления, во многом определяет неблагоприятный исход реанимации [24]. Глобальная ишемия мозга, развивающаяся после клинической смерти вследствие нарушения церебрального кровотока, является крайне неблагоприятным синдромом постреанимационного состояния организма. При рециркуляции после остановки кровообращения более

5 мин в мозге развиваются вторичные изменения, присоединяющиеся к первоначальным участкам поражения с образованием множества фокальных и диффузных некрозов [22]. Повреждаются популяции нейронов, обладающих активностью NO-синтазы, находящихся в центрах продолговатого мозга и вегетативных ганглиях и имеющих отношение к регуляции деятельности сердца и сосудистой системы. Образующиеся при участии NO-синтазы молекулы оксида азота блокируют симпатические влияния центрального генеза, подавляя реакции сердечнососудистой системы на симпатическую стимуляцию, повышают активность центральных нейронов блуждающего нерва, участвуя тем самым в вызываемой вагусными влияниями брадикардии, а также модулируют так называемое не прямое подавление вагусными влияниями реакций сердца на симпатическую стимуляцию [30].

Быстрое умирание (в течение 5-10 мин) от кровопотери и клиническая смерть вызывают резкую дискомплексацию и изменения количественного состава клеток передней доли гипофиза, обуславливают уменьшение объема ядер базофильных клеток, частичное опустошение секреторных гранул [3]. В корковом веществе надпочечников выявляются дисциркуляторные изменения, а также конформационные сдвиги рибонуклеопротеидов и протеинов цитоплазмы адренокортикальных клеток, отмечается некоторое снижение количества липидов и α -кетогрупп кортикостероидов в клетках пучковой зоны, повышается проницаемость мембран митохондрий и эндоплазматической сети [3].

Головной мозг длительное время рассматривался как основной объект патогенных воздействий, пассивно страдающий под влиянием факторов умирания и реперфузионных процессов. Однако его повреждение при умирании и дальнейшее нарушение функций после реанимации способствует дезинтеграции организма как целого, вызывая и усугубляя экстрацеребральную патологию. Мозг сам становится активным участником постреанимационного процесса, способным посредством нейроэндокринных механизмов вмешиваться в течение восстановительного процесса, способствовать или препятствовать реабилитации оживленного организма [22].

В настоящее время описаны феномены избирательной ранимости образований мозга и отсроченной гибели нейронов неизбирательно ранимых областей ЦНС после оживления [2]. Они отягощают нарушения межцентральных отношений, вызванных самой ишемией и реоксигенацией, определяя длительность и прогрессирующий характер нарушений этих отношений на фоне кажущейся нормализации неврологического статуса, обуславливают, с одной стороны, дисрегуляцию функций сердечнососудистой, дыхательной, эндокринной и других важнейших систем оживленного организма, а с другой - дисрегуляторные нейрогенные нарушения системной и регионарной гемодинамики, особенно в первые сутки после оживления, задерживают темп и полноту восстановления функций ЦНС. В этой связи представляет большой теоретический и практический интерес изучение природы постреанимационных дисрегуляторных расстройств, возможности их уменьшения или предотвращения на примере сердечнососудистой системы.

В экспериментах, выполненных на разных видах лабораторных животных (собаки, белые крысы), установлено, что независимо от причины, вызвавшей терминальное состояние (острая кровопотеря, фибрилляция сердца, механическая асфиксия), в постреанимационном после клинической смерти продолжительностью 4-5 мин выявляются фазные изменения функций сердечнососудистой системы [9,15]:*

1. Гипердинамическая фаза. Она длится от 5 до 15 мин и проявляется снижением индекса напряжения миокарда, увеличением внутрисистолического показателя, механического коэффициента Блюмбергера, индекса сократимости и развиваемого желудочками сердца давления, тахикардией, возрастанием венозного возврата и увеличением в 1,5-2 раза сердечного выброса, артериального давления и снижением ОПСС. Формирование гипердинамического синдрома связано с повышенным содержанием в крови катехоламинов, глюкокортикоидов [21], аденозина [50], увеличением в течение первых минут после оживления объема циркулирующей крови вследствие выхода ее из депо и возросшим венозным возвратом.

В ответ на механическое растяжение стенок правого предсердия вследствие повышенного венозного возврата электроневозбудимые фибробласты, которые в предсердиях играют роль объемного и механического сенсора, через нексусы и ненексусные контакты меняют мембранный потенциал соседних пейсмекерных клеток предсердий, индуцируя хронотропный ответ сердца [17].

2. Фаза относительной стабилизации гемодинамических показателей. Она наблюдается в интервале от 20 до 40-60 мин после возобновления сердечных сокращений у животных с благоприятным течением восстановительного периода после реанимации. Сердечный выброс, артериальное давление в магистральных сосудах, работа левого желудочка сердца, центральное венозное давление и общее сопротивление периферических сосудов возвращается к исходным значениям. Тем не менее, несмотря на удовлетворительный уровень артериального давления, даже при благоприятном течении восстановительного периода, могут сохраняться нарушения центральной гемодинамики, хотя и не столь выраженные, как в гипердинамическую фазу [12, 24].

3. Гиподинамическая фаза с развитием синдрома малого сердечного выброса. Этот синдром формируется к полутора часам и достигает максимальной выраженности в конце первых суток после оживления. Отмечается повторное ухудшение функций сердечнососудистой системы: прогрессивно снижается сердечный выброс на фоне дальнейшего роста общего периферического сопротивления сосудов, нарастают нарушения регионарного кровотока, усиливается экстравазация и депонирование крови, вследствие чего уменьшается объем циркулирующей крови в большей степени за счет уменьшения плазмы, нарастает кардиодепрессия.

При неблагоприятном течении восстановительного периода часть животных погибает в течение первых-вторых суток вследствие необратимых повреждений головного мозга, а часть – на 3-5-е сутки при резко выраженной дыхательной и сердечнососудистой недостаточности.

В развитии постреанимационной недостаточности кровообращения особое значение придают дефициту объема циркулирующей крови, метаболическому ацидозу, вторичной гипоксии, эндотоксемии, нарушению реологических свойств крови и системы гемостаза [24]. Вместе с тем, нельзя недооценивать и вклад поврежденного сердца в развитие недостаточности кровообращения [16, 32]. Характерно, что повреждения сердца, оцениваемые в условиях целого организма, оказываются умеренно выраженными, очевидно, за счет включения экстракардиальных механизмов компенсации. Однако предъявление левому желудочку сердца повышенной нагрузки сопротивлением путем пережатия на 30 секунд восходящего отдела аорты у белых беспородных крыс-самцов выявляет более значительные, чем предполагалось ранее, повреждения сердечной мышцы. Так, через 15 мин после оживления в ответ на пережатия аорты отмечается многократное снижение функционального резерва миокарда и более быстрое утомление сердечной мышцы [15]. Это связано с выраженными нарушениями их биоэнергетики и возросшей чувствительностью мембран кардиомиоцитов к повышенному давлению при высоком напряжении стенки левого желудочка, обуславливающему повреждение сарколеммы кардиомиоцитов и повышение ее проницаемости, особенно для Ca^{2+} [38].

Снижение силовых и скоростных показателей сократимости, а также повышение конечного диастолического давления в левом желудочке указывает на первичную сердечную слабость, отчетливо выраженную уже в раннем восстановительном периоде после оживления. Однако в большей степени страдает процесс расслабления миокарда, что может быть следствием нарушения его энергетического обмена или повреждения мембранных ионных насосов, в первую очередь Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулула (СПР), либо следствием сочетанного действия обоих факторов [32].

Более определенно механизм кардиодепрессии и значимость поврежденного сердца в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения можно установить, устранив воздействие экстракардиальных факторов (ЦНС, эндокринной, дыхательной и других систем) и его саморегуляцию. Это достигается в опытах на изолированных сердцах, в которых контролируются основные параметры сердечной деятельности: частота сокращений, внутрисердечный объем, перфузионное давление, температура, газовый и ионный состав перфузата [9]. Выявляемые в этих условиях нарушения со стороны сердца зависят только от достаточно стойких его повреждений, возникающих во время умирания и клинической смерти или появляющихся после оживления.

30-минутная перфузия оксигенированным раствором Кребса-Хензелята изолированных изоволюмически сокращающихся сердец, взятых в конце клинической смерти, восстанавливает систолическое давление до 85%, скорости сокращения – до 74%, а скорости расслабления – до 65% контрольного уровня [15]. Умеренно выраженные изменения структуры миокарда в виде дистонии сосудов, неравномерного их кровенаполнения и набухания эндотелия, единичных фокусов глыбчатого распада миофибрилл, миоцитолизиса, субсегментарных и сегментарных контрактур I степени, с одной стороны, носят обратимый характер,

а с другой – создают предпосылки для формирования сердечной недостаточности. Кроме того, развитию сердечной недостаточности могут способствовать вещества, образующиеся в эндотелиальных клетках коронарных сосудов при гипоксии во время умирания и клинической смерти и способные подавлять сократимость миокарда [61], а также активация Na^+/H^+ -обменника в кардиомиоцитах при реперфузии сердца, играющая важную роль в контрактильной дисфункции миокарда [45].

Энергетическое обеспечение сократительной функции изолированного сердца, взятого в конце клинической смерти, оказывается несовершенным. На единицу выполняемой функции (на 1 мм рт. ст. развиваемого левым желудочком давления) сердца затрачивают глюкозы в 4 раза больше, чем в контроле, выделяя в коронарный проток достаточно много пирувата, что свидетельствует о повреждении митохондрий и разобщении окисления с фосфорилированием [9, 39]. Это может быть следствием активации белков несопряжения [52] жирными кислотами, стимуляцией их синтеза катехоламинами и тиреоидными гормонами [40]. Белки несопряжения (UCP1, UCP3, UCP4) усиливают утечку протонов через внутреннюю мембрану митохондрий и таким образом могут разобщать окисление с фосфорилированием [40]. Ультраструктурную основу этих энергетических нарушений составляют набухшие митохондрии с частично или полностью гомогенизированными кристами, содержащие аморфные округлой формы электронноплотные включения – фосфаты кальция. Двух-трехкратное увеличение выделения изолированным сокращающимся сердцем ферментов в коронарный проток свидетельствует о генерализованном повреждении мембран кардиомиоцитов и существенном повышении их проницаемости.

Функционально-метаболические нарушения, выявляемые при перфузии изолированных сердец, взятых в конце клинической смерти, коррелируют с метаболическими изменениями в сердечной мышце в условиях целостного организма. Действительно, повреждение сердца начинается уже во время кровопускания и определяется, в первую очередь, нарушением энергетических процессов [8]. Прогрессирующее снижение pO_2 в артериальной крови и миокарде приводит к резкому ограничению транспорта электронов по дыхательной цепи и снижению сопряженного с ним ресинтеза АТФ. В результате этого окислительно-восстановительный потенциал кардиомиоцитов сдвигается к более восстановленному состоянию из-за увеличения отношения НАД/НАДН. Одновременно с этим наблюдается многократное снижение содержания креатинфосфата (КФ) и АТФ и накопление АДФ, АМФ и неорганического фосфата, что закономерно увеличивает потенциал фосфорилирования [8].

Эти начальные нарушения энергетического обмена активируют анаэробный гликолиз. Отмечается быстрое нарастание содержания лактата в сердечной мышце за счет повышения скорости гликолиза и усиления гликогенолиза. Активация гликолитических процессов во время умирания сменяется их угнетением с наступлением клинической смерти, о чем свидетельствует сохраняющийся резерв гликогена в миокарде [8]. Ингибирование ферментов цикла Кребса во время умирания ограничивает окисление свободных

жирных кислот (СЖК) за счет угнетения активности ацилкарнитинтрансферазы, необходимой для транспорта ацилКо-А в митохондриях. Об этом свидетельствует увеличение на 72% их концентрации в сердечной мышце к концу клинической смерти [8].

Нарушение энергетического обмена в кардиомиоцитах при умирании и во время клинической смерти наряду с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) обуславливает повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов и утечку тропонина Т [31,46] и ферментов (аспаратаминоматрасферазы, креатинфосфокиназы, малатдегидрогеназы и др.) в коронарный проток [32].

Снижение концентрации КФ и АТФ в кардиомиоцитах во время клинической смерти обуславливает недостаточность катионных насосов, в первую очередь Са-насоса сарколеммы и СПР, и повышение концентрации Ca^{2+} в клетке, разобщающего окислительное фосфорилирование и обуславливающего контрактурные сокращения миофибрилл [6].

Тем не менее, сердца, взятые через 5 мин после оживления, когда в целостном организме выявляются гипердинамические изменения [15], отличаются также повышенной сократимостью и достаточно высоким уровнем развиваемого давления. К этому времени в сердце повышается содержание КФ и АТФ почти до контрольного уровня, что указывает на обратимый характер повреждения миокарда и митохондрий, в частности, во время умирания и клинической смерти [9, 36].

Однако через 15-20 мин развиваемое левым желудочком давление, как основной показатель сократимости изолированного сердца, работающего в изометрическом режиме, начинает снижаться, прогрессивно уменьшается скорость сокращения и особенно скорость расслабления. Содержание АТФ в эти сроки начинает уменьшаться за счет дальнейшего усиления катаболических процессов, о чем свидетельствует нарастание концентрации АДФ, АМФ и неорганического фосфата [8,32].

Нарастают нарушения микроциркуляции: усиливается дистония коронарных сосудов, повышается их проницаемость, нарастает периваскулярный и межклеточный отек, набухают эндотелий, в капиллярах появляются сладжи, стазы и микротромбы. Сарколемма становится волнистой, локально разрыхленной и гомогенизированной. Релаксация отдельных саркомеров сопровождается разрыхлением и размытостью I-дисков, анизотропные диски местами содержат истонченные фибриллы, что закономерно снижает активность α_1 -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы сарколеммы и работу Na^+/H^+ -обменника, локализуемого главным образом во вставочных дисках в тесном соседстве с коннексином 43 миоцитов предсердий и желудочков [51].

Наружные мембраны митохондрий утрачивают четкость, выглядят «размытыми», кристы частично или полностью гомогенизируются, в матриксе накапливаются электронноплотные включения – фосфаты кальция. Аккумуляция Ca^{2+} в митохондриях оказывает существенное влияние на пространственно-временную динамику сигнальной Ca^{2+} -системы в кардиомиоците. Дисфункция

митохондрий может приводить к необратимым процессам некроза и апоптоза кардиомиоцитов [34]. Нарастает тяжесть и количество контрактур, увеличивается число «фуксиноррагических» кардиомиоцитов, отражающих тяжесть гипоксических повреждений миокарда.

Такие нарушения биоэнергетики, сократительной функции и структуры сердца свидетельствуют о том, что оно не столько повреждается во время умирания и клинической смерти, сколько в раннем периоде после оживления во время реперфузии и реоксигенации. Ведущую роль в его повреждении играют следующие факторы:

1. Первичная и вторичная гипоксия.
2. Нарушение энергетического обмена.
3. Избыточная стимуляция β -адренорецепторов катехоламинами.
4. Чрезмерная активация процессов ПОЛ, вызывающая образование в больших количествах токсичных перекисных соединений и лизофосфолипидов.
5. Метаболический ацидоз.
6. Эндогенная токсемия.
7. Нарушения в системе гемостаза.
8. Нарушение нейроэндокринной регуляции сердца.

Через 30 мин после оживления с учетом различной устойчивости крыс к гипоксии при острой кровопотере [19] отчетливо выявляется 2 подгруппы животных. У 1/3 крыс отмечаются выраженные нарушения биоэнергетики и сократительной функции миокарда, значительное накопление продуктов ПОЛ, медленное и неполное восстановление функций ЦНС, что расценивалось как неблагоприятное течение постреанимационного периода. В известной степени это связано с более тяжелыми повреждениями головного мозга и более выраженными дисрегуляторными процессами со стороны нейроэндокринной системы [2, 7, 8, 22].

Примерно в 2/3 случаев отмечается умеренно выраженные нарушения биоэнергетики и сократительной функции миокарда, а также умеренно выраженная активация процессов ПОЛ, меньший неврологический дефицит и более полное восстановление функций ЦНС. В целом течение постреанимационного периода у этих животных оценивалось как благоприятное.

Максимально выраженная депрессия сократительной функции и метаболические нарушения в миокарде животных обеих подгрупп отмечаются в течение первых суток после оживления, особенно в интервале между 1,5 и 6 часами: до минимальных значений снижается развиваемое давление, скорости сокращения и расслабления [32]. В эти же сроки отмечается максимальное потребление глюкозы на единицу выполняемой функции и максимальный выход ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток [15], что свидетельствует о деструкции мембран кардиомиоцитов и ингибировании мембранолокализованных ферментов, в том числе ферментов цикла Кребса и транспортных АТФаз.

Действительно, отрицательный инотропный эффект высокой частоты сокращений, пятикратное повышение диастолического давления в левом желудочке и трехкратное увеличение дефекта диастолы при внезапном переходе со 120 до 500 сокращений в минуту свидетельствуют о повреждении мембранных механизмов ионного транспорта. В первую очередь повреждаются Са-насос сарколеммы и СГП и Na-Ca-ионообменный механизм, ответственные за быстрый

удаление избытка Ca^{2+} из саркоплазмы и реализацию диастолического расслабления миокарда.

Это положение подтверждено опытами, в которых сердца перфузировались раствором с повышенным в 3 раза содержанием Ca^{2+} : отмечалась возросшая зависимость сократительной функции сердца после реанимации от концентрации Ca^{2+} в перфузате. Как известно, увеличение содержания Ca^{2+} во внешней среде и саркоплазме активирует Са-АТФазу сарколеммы и СПР и увеличивает темп поглощения Ca^{2+} этими мембранными структурами. Нарушение такой нормальной реакции у сердец оживленных крыс свидетельствует о повреждении Са-насоса во время клинической смерти или в раннем периоде после оживления.

Ключевая роль в повреждении сердца в первые минуты после оживления принадлежит катехоламинам [10]. Гипоксия, возникающая во время умирания и клинической смерти и сохраняющаяся в раннем периоде после оживления, вызывает длительную активацию симпатoadреналовой системы, что сопровождается повышенным выделением адреналина из надпочечников в кровь, а норадреналина - из симпатических терминалей и поступлением его в кардиомиоциты. Количественно это выражается в уменьшении на 35-40% концентрации норадреналина и в увеличении на 45-80% содержания адреналина, захватываемого сердцем из притекающей крови [33].

Кардиотоксический эффект высоких концентраций адреналина реализуется через избыточную стимуляцию β -адренорецепторов и активацию аденилатциклазной системы, цАМФ-зависимых протеинкиназ, липаз и фосфолипаз, что в конечном счете сопровождается усилением ПОЛ, повышением концентрации СЖК в крови и миокарде, гидролизом фосфолипидов и образованием лизофосфолипидов, активацией Ca^{2+} -АТФазы при участии фосфоламбана [55] и увеличением поступления Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула в саркоплазму.

Повреждающее действие катехоламинов на сердце реализуется и через продукты их хиноидного окисления, способные замедлять сердечный ритм, уменьшать амплитуду сокращений, оказывать ингибирующее действие на Са-АТФазу, Na-K-АТФазу, цитохром-с-оксидазу, снижать АД [11].

Это представление о важной роли адреналина в патогенезе постреанимационных повреждений сердца подтверждается опытами, в которых индерал, вводимый за 30 мин до клинической смерти, блокировал β -адренорецепторы и тем самым существенно уменьшал патогенное действие адреналина на сердце [59]. Это проявлялось 10-кратным уменьшением числа экстрасистол в течение первых 30 минут после оживления, ограничением интенсивности процессов ПОЛ в миокарде, о чем свидетельствовало уменьшение содержания диеновых конъюгатов и оснований Шиффа и относительно высокая активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [4, 10, 33]. Отмечался рост энергетического потенциала кардиомиоцитов, снижалось потребление глюкозы на единицу выполняемой функции, уменьшалась утечка ферментов в коронарный проток [14]. Значительно снижались структурные повреждения сердца: уменьшалось число

«фуксиноррагических» кардиомиоцитов, реже встречался миоцитоллизис и глыбчатый распад. Отмечалось лишь некоторое усиление анизотропии, а контрактуры в основном были I степени.

Предварительно вводимый индерал защищал не только сердце, а может быть, даже в большей степени - головной мозг, уменьшая постреанимационные нейрогенные дисрегуляторные нарушения. В мозге животных, получавших индерал до клинической смерти, в большей мере, чем в сердце, уменьшалось содержание токсичных перекисных соединений за счет сохранения более высокого уровня антиокислительной активности липидов. Нарушения энергетического обмена в мозге, судя по высокому содержанию АТФ, КФ и гликогена, на фоне индерала были минимальными, а продукция энергии осуществлялась в основном за счет окислительного фосфорилирования.

Кроме катехоламинов, важнейшую роль в повреждении мембранных ионных насосов сердца играют токсические перекисные соединения липидов, накапливающиеся в больших концентрациях вследствие чрезмерной и длительной активации процессов ПОЛ [7, 21]. Усилению генерации свободных радикалов и интенсификации ПОЛ после реанимации способствует ряд факторов [43]:

1. Гиперкатехоламинемия и увеличение содержания адреналина в миокарде, что сопровождается его аутоокислением с образованием семихинона, который может «сбрасывать» электрон на кислород, образуя супероксидный анион-радикал.
2. Гипоксия во время умирания и клинической смерти, обуславливающая переход НАД, НАДФ, ФАД в восстановленное состояние, а при их последующем окислении образуются супероксидные анион-радикалы.
3. Глубокий распад адениловых нуклеотидов до гипоксантина и ксантина, в ходе которого при участии ксантиноксидазы генерируются супероксидные радикалы, усиливающие интенсивность липопероксидации.
4. Усилению процессов ПОЛ способствует значительное повышение pO_2 в сердечной мышце после длительной гипоксии и повреждение мембран митохондрий, вследствие чего происходит утечка электронов из электротранспортной цепи.
5. Снижение антиокислительной активности липидов миокарда и ингибирование антиоксидантных ферментов [7, 58].
6. Активации ПОЛ благоприятствует накопление в миокарде в раннем периоде после оживления СЖК, являющихся субстратом липопероксидации [7, 43].
7. Воздействие оксида азота (NO), который, взаимодействуя с O_2 , поступающим в организм во время умеренной гипервентиляции, являющейся обязательным элементом реанимационного пособия, образует пероксинитрит – сильный оксидант, способный инициировать перекисное окисление липидов и модифицировать антиоксиданты [41].

Чрезмерная и длительная постреанимационная активация процессов ПОЛ оказывает повреждающее действие на сердечную мышцу, особенно на мембраны кардиомиоцитов [48]. Взаимодействие активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов мембран обуславливает их окислительную деградацию, что сопровождается уменьшением содержания в мембранах фосфолипидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты: фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, кардиолипина [11].

С уменьшением количества фосфолипидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, липидная фаза мембран становится более жесткой, что способствует ингибированию функциональной активности транспортных АТФаз, рецепторов и белков, окружающих ионные каналы, формированию кластеров и образованию каналов повышенной проницаемости, в частности для Ca^{2+} [44]. Очевидно, что индуцированная чрезмерной активацией ПОЛ кластеризация мембран играет существенную роль в перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} и формировании гиперконтрактур [28], фрагментации мембран и разобщении окисления с фосфорилированием в раннем периоде после оживления.

Чрезмерная активация процессов липопероксидации становится одной из причин констрикции мелких коронарных сосудов и микротромбоза, выявляемых в первые часы после оживления. Микротромбоз возникает вследствие повреждения эндотелия, агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к эндотелию коронарных сосудов, что в итоге приводит к нарушению коронарной микроциркуляции и формированию феномена «по reflow» [27].

Повреждающее действие на сердечную мышцу оказывают образующиеся в условиях метаболического ацидоза и активации фосфолипаз лизофосфолипиды, в частности лизофосфатидилхолин [29]. Патогенное действие лизофосфолипидов заключается в активации фосфолипазы A_2 , увеличении содержания в кардиомиоцитах незэтерифицированных жирных кислот, особенно арахидоновой кислоты, и концентрации Ca^{2+} [29], ингибировании Na-K-АТФазы, нарушении селективной проводимости ионных каналов. Это вызывает электрофизиологическую дестабилизацию мембран кардиомиоцитов, лежащую в основе нарушений сердечного ритма в раннем периоде после оживления и перехода экстрасистолии в желудочковую фибрилляцию [14, 33].

Для оценки значимости чрезмерной активации процессов ПОЛ в патогенезе постреанимационных повреждений сердца использовано лечебно-профилактическое введение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью и ограничивающих интенсивность липопероксидации (ионол, карнозин). Оказалось, что под влиянием этих препаратов существенно уменьшаются ультраструктурные повреждения сердца, улучшается энергетическое обеспечение сократительной функции, уменьшаются нарушения сердечного ритма, снижается выход ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток, уменьшается летальность в раннем периоде после оживления [8, 26]. Тем не менее, вряд ли можно этим достоверным защитным эффектом антиоксидантов в отношении сердца объяснить значительное (на 13,4%) снижение летальности в постреанимационном периоде.

Будучи антиоксидантом с выраженной антирадикальной активностью, ионол защищает не только сердце, но, прежде всего, головной мозг, от функционально-метаболического и ультраструктурного состояния которого во многом зависит окончательный исход реанимации [24, 25]. На фоне введенного ионола неврологический дефицит, во-первых, не достигал столь больших величин, как у животных, не защищенных ионолом, и, во-вторых, - он быстрее исчезал. Полное неврологическое восстановление отмечалось, как правило, через 3-5 суток

после оживления, что, безусловно, уменьшало в оживленном организме дисрегуляторные нарушения [8]. Ионол, проникая через гематоэнцефалический барьер, в большей степени в головном мозге, чем в сердце, уменьшал постреанимационные метаболические нарушения: уменьшался катаболизм адениловых нуклеотидов, сохранялся гликогенный резерв, существенно ограничивалась интенсивность процессов липопероксидации.

Кроме продуктов ПОЛ, детергентоподобное действие на мембраны кардиомиоцитов оказывают СЖК, уровень которых в сердечной мышце увеличивается к концу клинической смерти и продолжает нарастать после оживления, особенно при неблагоприятном течении восстановительного периода [7]. Накоплению СЖК в миокарде способствует высокий уровень СЖК в крови, опосредованный мобилизацией их из жировых депо, и экстракция СЖК кардиомиоцитами, а также ингибирование β -окисления жирных кислот в митохондриях, обусловленное накоплением таких производных жирных кислот, как ацилкарнитин и ацил-КоА.

В основе повреждающего эффекта СЖК лежит их амфифильная природа и способность включаться в липидный бислой мембран, повреждать их и тем самым способствовать накоплению Ca^{2+} в клетке [8, 49]. Избыток СЖК в миокарде усугубляет нарушения энергетического обмена вследствие их ингибирующего действия на АТФ-АДФ-транслоказу и угнетает окислительное фосфорилирование в митохондриях. Кроме того, высокие концентрации СЖК уменьшают гликолитический пул АТФ, используемый мембранными системами для сопряжения возбуждения с сокращением и расслаблением, способствуют нарушению проводимости и появлению эктопических очагов электрической активности, что в конечном итоге может привести к фибрилляции сердца [33].

Значительную роль в снижении сократительной функции миокарда играет метаболический ацидоз, достигающий максимальной выраженности через 10-15 мин после оживления, вследствие «вымывания» из тканей в кровь недоокисленных продуктов обмена [16] и нарушения функционирования Na^+/H^+ -обменника кардиомиоцитов [37]. Ацидоз непосредственно угнетает сократимость миокарда [54] за счет снижения активности Ca -чувствительной АТФазы миозина, а также подавления связи Ca^{2+} с тропонином [54]. Снижение силы и скорости сокращения миокарда при ацидозе происходит вследствие ингибирования транспортных АТФаз, ферментов цикла Кребса и разобщения окисления с фосфорилированием, отражением чего служит значительно возрастающее потребление глюкозы изолированными сердцами на единицу выполняемой функции [9].

Таким образом, метаболический ацидоз в течение довольно длительного времени (более 30 мин) создает неблагоприятные условия для работы сердца, тем более, что сердца животных, перенесших клиническую смерть, становятся более чувствительными к изменению рН.

Исключительно важную роль в повреждении сердца и снижении его сократимости играют пептиды средней молекулярной массы [16]. Так, добавление в раствор Кребса-Хензеля сыворотки крови, взятой у крыс через 30 мин после реанимации, когда отмечается ее максимальная токсичность, вызывает

выраженную депрессию сократительной функции миокарда: в 2 раза снижается систолическое давление, скорости сокращения и расслабления и постепенно нарастает диастолическое давление [16]. «Токсическая сыворотка» увеличивает потребление сердцем глюкозы на единицу выполняемой функции и повышает в 2-3 раза выделение лактата и пирувата в проток, что свидетельствует о разобщении окислительного фосфорилирования и усилении анаэробного гликолиза. Кроме того, повышается проницаемость мембран кардиомиоцитов и увеличивается выход ферментов в коронарный проток.

«Токсическая сыворотка» вызывает коронароконстрикцию, о чем можно судить по двукратному уменьшению коронарного протока уже на 10-й минуте перфузии. Таким образом, токсины, накапливающиеся в крови в раннем периоде после оживления, оказывают кардиодепрессирующее действие за счет уменьшения доставки кислорода и субстратов окисления вследствие снижения коронарного протока, ингибирования окислительного фосфорилирования, усиления гликолиза и, возможно, нарушения функционирования мембранных ионных насосов, особенно Са-насоса.

Снижение сократительной функции миокарда, вызванное энергодефицитом, чрезмерной активацией ПОЛ, кардиотоксическим действием катехоламинов способствуют развитию вторичной гипоксии миокарда в интервале от 30 до 90 мин со времени оживления. В условиях гипоксии дыхательная цепь кардиомиоцитов начинает генерировать активные формы кислорода [35], а степень такой генерации коррелирует с угнетением сократимости кардиомиоцитов вследствие гипоксии [47]. Кроме того, гипоксия и последующая реоксигенация во время реанимации могут индуцировать апоптоз кардиомиоцитов, усугубляя тем самым сердечную недостаточность в постреанимационном периоде [60].

Оказалось, что клиническая смерть и реанимация повышают чувствительность сердец оживленных животных к гипоксии. Особенно отчетливо это проявляется в опытах с гипоксической перфузией: отмечается более быстрое, чем у сердец интактных животных, снижение систолического давления, скорости сокращения и особенно скорости расслабления и прогрессирующее повышение диастолического давления, свидетельствующее о формировании контрактур миокарда. При реоксигенации не происходит полного восстановления сократительной функции миокарда [5].

Для оценки значимости гипоксии в постреанимационном повреждении сердца выполнены исследования, в которых с лечебно-профилактической целью использовались препараты, обладающие антигипоксической активностью – гутимин и γ -оксипутрат натрия (ГОМК). Антигипоксанты способствуют более раннему восстановлению функций жизненно важных органов и систем, уменьшают нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости сердца. Они ограничивают интенсивность процессов липопероксидации, улучшают энергетическое обеспечение сократительной функции, уменьшают структурные повреждения сердца [8]. Число «фуксиноррагических» кардиомиоцитов уменьшается в 4 раза, снижается количество и тяжесть контрактурных повреждений миофибрилл, большинство митохондрий сохраняет обычную

структуру. Ранняя постреанимационная летальность животных на фоне введенного ГОМК снижается в 3 раза. Можно полагать, что ГОМК, будучи тормозным метаболитом центрального действия, защищает не только сердце, а, прежде всего, головной мозг, состояние которого в высшей степени лимитирует выживаемость после перенесенной клинической смерти.

Действительно, ГОМК, введенный до кровопотери и клинической смерти, существенно уменьшал нарушение биоэнергетики головного мозга, ограничивал интенсивность свободнорадикальных процессов, сохраняя высокой активность ферментов, осуществляющих антирадикальную и антиперекисную защиту нейронов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, что в конечном итоге уменьшало тяжесть постреанимационных дисрегуляторных нарушений.

Воздействие выше перечисленных патогенных факторов обуславливает в конечном итоге перегрузку кардиомиоцитов Ca^{2+} , что является как бы общим конечным звеном патогенетической цепи ранних постреанимационных повреждений сердца [6, 20]. Аккумуляция Ca^{2+} в кардиомиоцитах начинается уже во время кровопотери и клинической смерти, что обуславливает формирование субсегментарных и сегментарных контрактур. С возобновлением сердечных сокращений, восстановлением коронарного кровотока и оксигенации сердца повреждения сарколеммы нарастают, еще больше повышая ее проницаемость для Ca^{2+} .

При повышении содержания кальция в саркоплазме он начинает поглощаться митохондриями и накапливаться в их матриксе и разобщать окислительное фосфорилирование. В итоге уже через 15 мин после оживления в кардиомиоцитах начинают преобладать митохондрии с частично гомогенизированными кристами и локально «размытыми» внешней и внутренней мембранами. Встречаются митохондрии с полностью гомогенизированными кристами. Коронарные микрогемодициркуляторные нарушения проявляются агрегацией эритроцитов, что существенно снижает выделение кислорода из микрососудов и утилизацию его кардиомиоцитами [57], сладжами, стазами на фоне полнокровия и дистонии сосудов, дистрофических изменений и десквамации эндотелиоцитов. Отмечается отечность и разволокненность базальной мембраны, очаговое плазматическое пропитывание сосудистой стенки. В отдельных сосудах выявляется тромбоз и некроз их стенки. Увеличение сосудистой проницаемости сопровождается нарастанием объема отечной жидкости вокруг сосудов.

Избыток внутриклеточного кальция активирует протеазы, разрушающие сократительный аппарат кардиомиоцитов, – появляются очаги глыбчатого распада, нарастают контрактурные изменения миофибрилл, появляются контрактуры II и III степени, отмечается сжатие и деформация ядер. При всем разнообразии патогенных воздействий высоких концентраций внутриклеточного кальция его патогенное действие реализуется вторично после того, как повреждаются встроенные в мембраны Са-транспортирующие системы и деструктурируются сарколемма и СПР.

С целью предотвращения перегрузки кардиомиоцитов Ca^{2+} нами использовались блокаторы медленных Са-каналов (изоптин и верапамил).

Введение антагонистов Ca^{2+} до клинической смерти существенно уменьшало функционально-метаболические и структурные повреждения сердца, предотвращало терминальные нарушения ритма и наджелудочковую фибрилляцию. Под влиянием препаратов в миокарде повышалось содержание АТФ и КФ, снижалась интенсивность гликогенолиза, анаэробного гликолиза и процессов ПОЛ, уменьшалась мембранодеструкция и утечка ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток [6, 20].

При благоприятном течении восстановительного периода спустя 3 часа после оживления на фоне катаболических процессов заметно повышается общая метаболическая активность в сердце: увеличивается содержание КФ и АТФ, возрастает энергетический потенциал, повышается содержание гликогена, уменьшается интенсивность анаэробного гликолиза и накопление молочной кислоты. Гиперметаболические процессы, достигающие максимального проявления к концу первой недели, через 3 недели уменьшаются, и лишь через месяц появляется тенденция к нормализации энергетического обмена [8].

В более позднем восстановительном периоде (через 1-3 недели после оживления) повышается роль иммунных факторов в повреждении сердечной мышцы [13]. Большое разнообразие антигенного состава сердечной мышцы [18], изменение структуры миозина и деструкция мембран кардиомиоцитов продуктами липопероксидации, образующимися в большом количестве во время умирания и реоксигенации, способствуют поступлению сердечных антигенов в кровь, контакту их с иммунокомпетентными клетками организма, продукции противосердечных антител и сенсибилизации Т-лимфоцитов [13]. Противосердечные антитела в крови появляются через неделю, а спустя 2-3 недели их титр заметно увеличивается. Прослеживается прямая корреляционная зависимость между титром противосердечных антител, степенью сенсибилизации лимфоцитов и выраженностью процессов липопероксидации [13].

Очевидно, что поздние деструктивные изменения кардиомиоцитов типа контрактур и глыбчатого распада, занимающие до 30% поля зрения и схожие с теми, которые обнаруживались в первые-третьи сутки после реанимации, и «свежие» сосудистые нарушения в виде полнокровия, стаза, микротромбоза, выраженного повышения сосудистой проницаемости с развитием значительного межуточного и периваскулярного отека на фоне межуточной лимфоидной инфильтрации, являются морфологическим эквивалентом иммунных повреждений сердца. На второй-третьей неделе на фоне высокого титра противосердечных антител усиливается напряженность клеточного звена иммунитета и сохраняются условия для дальнейших структурных, метаболических и функциональных нарушений сердца. Нормализации иммунологических показателей не наблюдается даже спустя месяц после оживления [13].

Неблагоприятные патогенные факторы, действующие на сердце в первый час после оживления, формируют как ранние, так и отдаленные структурные изменения в нем, характеризующиеся сочетанием сосудистых нарушений, дистрофических и деструктивных повреждений кардиомиоцитов. Однако ведущее

значение приобретают расстройства микроциркуляции, обусловленные повреждением эндотелия продуктами липопероксидации [56], воздействием группы метаболитов вазоконстрикторного (эндотелии, фактор активации тромбоцитов и др.) и вазодилаторного (оксид азота, простаглицлины и др.) действия [1, 53] и проявляющиеся изменением кровенаполнения, формированием сладжей, стазов, венозных и артериальных тромбов [27], деструкцией сосудистых стенок и повышением их проницаемости с развитием периваскулярного отека и кровоизлияний. Деструкция кардиомиоцитов как структурная основа постреанимационной недостаточности сердца проявляется преимущественно в виде контрактур, глыбчатого распада миофибрилл, миоцитоллизиса и повреждения сарколеммы и митохондрий.

Таким образом, сердце повреждается не только и даже не столько во время умирания и клинической смерти, сколько в первый час после оживления за счет включения ряда патогенных факторов, усиливающих или присоединяющихся в процессе рециркуляции и реоксигенации организма при оказании ему реанимационного пособия. На рисунке схематически представлены основные этапы формирования постреанимационной сердечной недостаточности, пусковые механизмы, ведущие патогенетические факторы повреждения сердца и возможные пути коррекции этих нарушений.

Литература

1. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы) // Ж. Акад. мед. наук Украины. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 581-596.
2. Гурвич А.М. Значение нейрофизиологических механизмов в постреанимационной патологии и постреанимационном восстановлении функции ЦНС // Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии / Под ред. В.А. Неговского. – М., 1966. – С. 23-25.
3. Джорбенадзе Т.А. Структурная организация адеиногипофиза и надпочечников после умирания от кровопотери в различных условиях // Кутаисис самед. ж. – 1999. - № 1-2. – С. 156-161.
4. Долгих В.Т. Использование индерала для предупреждения повреждений сердца при механической асфиксии, сопровождающейся клинической смертью // Паталог. физиол. и эксперим. терапия. – 1985. - № 1. – С. 18-23.
5. Долгих В.Т. Предупреждение гутимином функционально-метаболических нарушений сердца при острой смертельной кровопотере // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. 1986. - № 3. С. 23-27.
6. Долгих В.Т. Использование изоптина для предупреждения постреанимационных повреждений сердца // Анест. и реаниматол. – 1986. - № 6. – С. 34-38.
7. Долгих В.Т. Влияние острой смертельной кровопотери на перекисное окисление липидов в постреанимационном периоде // Вопр. мед. химии. – 1987. - № 6. – С. 31-37.
8. Долгих В.Т. Предупреждение постреанимационных нарушений энергетического обмена миокарда гамма-оксипутиратом натрия, ионолом и

гутимином // Вопр. мед. химии. – 1988. - № 1. – С. 33-38.

9. Долгих В.Т. Влияние острой смертельной кровопотери на функционально метаболические нарушения сердца в постреанимационном периоде // Анест. и реаниматол. – 1989. - № 3. – С. 51-56.

10. Долгих В.Т. Влияние клинической смерти и предварительно вводимого индлера на адренореактивность сердца крыс в постреанимационном периоде // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. - № 9. – С. 257-259.

11. Долгих В.Т. Влияние острой смертельной кровопотери на постреанимационные изменения фосфолипидов сердца и их предупреждение // Вопр. мед. химии. – 1991. - № 3. – С. 9-13.

12. Долгих В.Т., Корпачев В.Г. Сократительная функция миокарда и центральная гемодинамика в постреанимационном периоде // Анест. и реаниматол. – 1978. - № 2. – С. 37-44.

13. Долгих В.Т., Редькин Ю.В., Соколова Т.Ф. и др. Иммунологические аспекты постреанимационных повреждений сердца // Пат. физиол. и эксперим. терапия // 1987. - № 1. – С. 37-41.

14. Долгих В.Т., В.В. Русаков, О.В. Корпачева и др. К патогенезу и коррекции нарушений ритма сердца в раннем постреанимационном периоде // Анест. и реаниматол. – 1992. - № 5-6. – С. 36-40.

15. Долгих В.Т., Мордык А.В., Баранец Н.А. Нарушение сократимости сердца после клинической смерти, вызванной острой кровопотерей // Анест. и реаниматол. – 1996. - № 5. – С. 42-45.

16. Долгих В.Т., Шихунова Л.Г., Русаков В.В. и др. Роль нарушений метаболизма в миокарде крыс и эндотоксемии в патогенезе постреанимационной кардиодепрессии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1999. - № 2. – С. 15-19.

17. Камкин А.Г., Киселева И.С. Сердечные фибробласты, механизм возникновения их потенциалов и возможная роль в регуляции работы сердца // Успехи физиол. наук. – 1998. – Т. 29, № 1. – С. 72-102.

18. Клиническая иммунология и аллергология: В 3 томах. – Т. 3. / Под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1990.

19. Коваленко Н.Я., Мацневский Д.Д., Архипенко Ю.В. Индивидуальная устойчивость сердечно-сосудистой системы к острой кровопотере // Анест. и реаниматол. – 1999. - № 1. – С. 51-54.

20. Корпачева О.В., Долгих В.Т. Коррекция верапамилом постреанимационных повреждений сердца // Анест. и реаниматол. – 1996. - № 5. – С. 48-51.

21. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечнососудистой системы // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48-61.

22. В.В. Лобов, В.Т. Долгих Современные аспекты нейроэндокринной регуляции функций: патология терминальных состояний // Омский научный вестник. – 1999. – Вып. 6. – С.64-68.

23. Неговский В.А. Старые и вечно новые проблемы реаниматологии // Анест. и реаниматол. – 1996. - № 5. – С. 4-9.

24. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. – М.: Медицина, 1987. – 480 с.
25. Неговский В.А., Мороз В.В. Актуальные вопросы реаниматологии // Анест. и реаниматол. – 1999. - № 1. – С. 6-9.
26. Русаков В.В., Долгих В.Т. Реперфузионные повреждения биомембран миокарда после острой смертельной кровопотери и их коррекция карнозином // Биохимия. – 1992. - № 9. – С. 1393-1397.
27. Ambrosio G., Tritto I., Golino P. Reactive oxygen metabolites and arterial thrombosis // *Cardiov. Res.* – 1997. - V. 34, № 3. – P. 445-452.
28. Bhatnagar A. Hypercontracture of cardiac myocytes induced by the lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal: Dependence on external calcium energy source // *Biochem. Arch.* – 1997. –Vol. 13, № 4. – P. 215-222.
29. Chen Min, Xiao Chun-Yang, Hashizume Hiroko et al. Phospholipase A₂ is not responsible for lysophosphatidilcholine reduced damage in cardiomyocytes // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, № 5. – Pt 2. – P. H1782-H1787.
30. Chowdhray S., Townend J.N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control // *Clin. Sci.* – 1999. - Vol. 97, № 1. – P. 5-17.
31. Coudrey L. Les troponines // *Energ.-sante.* - 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 593-594.
32. Dolgikh V.T., Meerson Ph.Z., Merginsky V.E. et al. Functional metabolic heart impairment after acute lethal hemorrhage followed by resuscitation // *Resuscitation.* – 1991. – Vol. 21. – P. 181-190.
33. Dolgikh V.T., Rusakov V.V., Korpacheva O.V., Sudakova A.N. Pathogenesis and pharmacocorrection of early postresuscitation cardiac arrhythmia // *Resuscitation.* – 1992. – Vol. 23. – P. 179-191.
34. Duchen M.R. Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signaling and cell death // *J. Physiol. Proc.* – 1999. – Vol. 516, № 1. – P. 1-17.
35. Duranteau J., Chandel N.S., Kulisz A. et al. Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 19. – P. 11619-11624.
36. Evanochko W.T., Butterword E., Buchthal S.D. et al. The “PCr overshoot”: A marker for cardiac viability : Abstr. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 3rd Annu Sci. Sess., Atlanta, Ga, Jan. 21-23, 1999. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 1999. – № 4. – P. 376.
37. Feuvray D., Karmazyn M. Echangeur Na⁺/H⁺ et regulation du pH myocytes cardiaques: De la physiologie a laphysiopathologie // *Med. sci.* 1999. – № 3. – P. 322-328.
38. Fischer T.A., McNeil P.L., Khakee R. et al. Cardiac myocyte membrane wounding in the abruptly pressure-overloaded rat heart under high wall stress // *Hypertension.* - 1997. – V. 30, № 5. – P. 1041-1046.
39. Fraser H., Lopaschuk G.D., Clanachan A.S. Assessment of glycogen turnover in aerobic, ischemic and reperfused working rat hearts // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, № 5. – Pt 2. – P. H1533-1541.

40. *Himms-Hagen J., Harper M.-E.* Biochemical aspects of the uncoupling proteins: View from the chair : Pap. Symp. Uncoupling Proteins and Obesity, Nov. 20-21, 1998 // Int J. Obesity. – 1999. – Vol. 23, Suppl. № 6. – P. 30-32.
41. *Hogg N., Kalyanaraman B.* Nitric oxide and lipid peroxidation // Biochim et biophys. acta. – 1999. – Vol. 1411, № 2-3. – P. 378-384.
42. *Hussain M., Orchard C.H.* Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} content, L-type Ca^{2+} current and the Ca^{2+} transient in rat myocytes during β -adrenergic stimulation // J. Physiol. – 1997. – Vol. 505, № 2. – P. 385-402.
43. *Khajuria A.* Lipid peroxidation // Everyman's Sci. – 1997. – Vol. 32, №. 3. – P. 109-113.
44. *Lee A.G., East J.M.* The effects of phospholipid structure on function of a calcium pump // Biochem. Trans. – 1998. – Vol. 26, № 3. - P. 359-364.
45. *Maddaford T.G., Pierce G.N.* Myocardial dysfunction in associated with activation of Na^+/H^+ exchange immediately during reperfusion // Amer. J. Physiol.: Heart and Circ. Physiol. – 1997. – Vol. 42, № 5. – P. H2232-H2239.
46. *Majkic-Singh N.* Novi biohemijski markeri oštećenja miokarda // Jugosloven. med. Biochem. – 1999. – Vol. 18, № 2-3. – P. 63-70.
47. *Marshall J.M.* The integrated response to hypoxia: from circulation to cells // Exp. Physiol. – 1999. – № 3. - P. 449-470.
48. *Morris T.E., Sulakhe P.V.* Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -pump dysfunction in rat cardiomyocytes briefly exposed to hydroxyl radicals // Free Radic. Biol. and Med. 1997. – Vol. 22, № 1-2.
49. *Negretti N., Perez M.R., Walker D., O'Neill S.C.* // Inhibition of sarcoplasmic reticulum function in poly-unsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle // J. Physiol. – 2000. – Vol. 523, №. 2. – P. 367-375.
50. *Pagliaro P., Senzaki H., Paolucci N. et al.* Specificity of synergistic coronary flow enhancement by adenosine and pulsatile perfusion in the dog // J. Physiol. – 1999. – Vol. 520, № 1. – P. 271-280.
51. *Petrecca K., Atanasiu R., Grinstein S. et al.* Subcellular localization of the Na^+/H^+ exchanger NHE1 in rat myocardium // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 2, Pt 2. – P. 709-717.
52. *Ricquer D.* Uncoupling protein-2 (UCP2): Molecular and genetic studies : Pap. Symp. Uncoupling Proteins and Obesity, Quebec City, Nov. 20-21, 1998 // Int. J. Obesity. – 1999. – Vol. 23, Suppl. № 6. – P. 38-42.
53. *Rooijackers G.M., Stroes E.S.G., van Faassen E.E. et al.* Acute endothelial dysfunction by increased oxygen radical formation due to intravenous iron supplementation / Eur. J. Clin. Invest. – 2000. - Vol. 30. – Suppl. 1. – P. 23.
54. *Samaja M.* Differential depression of myocardial function and metabolism by lactate and H^+ // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 1. – Pt 2. – P. H3-H8.
55. *Simmerman H.K.B., Jones L.R.* Phospholamban: protein structure? Mechanism of action and role in cardiac function // Physiol. Rev. – 1998. – Vol. 78, № 4. – P. 921-947.
56. *Skepper J.N., Pierson R.N., Young V.K. et al.* Cytochemical demonstration of sites of hydrogen peroxide generation and increased vascular permeability in isolated

pig hearts and reperfusion // Microsc. Res. and Techn. – 1998. – Vol. 42, №. 5. – P. 369-385.

57. *Tateishi N., Suzuki Y., Maeda N.* Reduction of oxygen release from microvessels by erythrocyte aggregation // Biorheology. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P. 108.

58. *Vaage J., Antonelli M., Bufi M. et al.* Exogenous reactive oxygen species deplete the isolated rat heart of antioxidants // Free Radic. Biol. and Med. – 1997. – Vol. 22, № 1-2. – P. 85-93.

59. *Werdan K.* Notfalltherapie der acuten Herzinsuffizienz // Dtsch. med. Wochenschr. 1999. – Bd. 124, №. 2. – S. 54-63.

60. *Yang B.C., Zander D.S., Mehta J.L.* Hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in cultured adult rat myocytes and the protective effect of platelets and transforming growth factor- β_1 // J. Pharmacol. and Exp. Ther. – 1999. – Vol. 291, № 2. – P. 733-738.

61. *Yang Zhao-Kang, Draper N.J., Shah A.M.* Ca^{2+} -independent inhibition of myocardial contraction by coronary effluent of hypoxic rat hearts // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, №2. – Pt 2. – P. 623-632.

УДК 616.12-001-08-092.9:615.27

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА

Корпачева О.В.

Омская государственная медицинская академия

При тупой травме грудной клетки сердце повреждается в 9 случаях из 10. Наиболее частый вид повреждения этого органа - ушиб. Летальность при ушибе сердца может достигать 49% [1]. При проведении интенсивной терапии таким пациентам используется синдромный подход, а лечение ушиба сердца как такового отходит на второй план, уступая место мероприятиям, направленным на коррекцию жизнеугрожающих нарушений: гемодинамически значимых аритмий, блокад высоких градаций, гиповолемии и артериальной гипотензии. Патогенетически обоснованная медикаментозная терапия ушиба сердца практически не применяется [3]. Этот факт отчасти объясняется тем, что механизмы развития дисфункции миокарда в условиях его травматического повреждения до конца не выяснены.

Наряду с первично-травматическими повреждениями определенную роль в развитии посттравматической миокардиальной дисфункции могут играть повреждения, возникающие вторично, как результат ишемически/гипоксических нарушений. В условиях дефицита кислорода происходит характерное изменение энергетического метаболизма миокарда - преобладание окисления жирных кислот над окислением глюкозы [4]. Это ведет к возрастанию отношения потребления

кислорода к величине работы миокарда. Направленное изменение доступности основных энергетических субстратов - современный «метаболический» подход к регуляции энергетического обмена в условиях ишемии/гипоксии - представляется в этой ситуации патогенетически оправданным. Цель исследования - патогенетически обосновать целесообразность использования метаболической цитопротекции в условиях травматического повреждения сердца.

Материал и методы. Ушиб сердца моделировали у белых инбредных наркотизированных тиопенталом натрия (60 мг/кг внутривенно) крыс-самцов массой 250-300 г с помощью оригинального устройства [2]. Сократительную функцию миокарда оценивали на модели изолированного изовольтомически сокращающегося сердца [5] в контрольной группе через 1 час иммобилизации, а в опытных группах - через 1 час после травмы. Использовали методические приемы, позволяющие оценить его функциональные резервы: нагрузку ритмом высокой частоты и гипоксическую перфузию. В перфузионном растворе, прошедшем через коронарное русло изолированного сердца, определяли содержание глюкозы, лактата, а также активность АсАТ. Потребление 1 г сухого миокарда за 1 мин глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухого миокарда за 1 мин. Определение содержания глюкозы осуществляли глюкозооксидазным методом (GOD-PAP), лактата - энзиматическим колориметрическим методом (ферментативный колориметрический тест), активность АсАТ и АлАТ – кинетическим методом (оптимизированный УФ тест), активность КФК – кинетическим ферментативным методом. Измерения в сыворотке крови перечисленных показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» (Италия). Для контроля качества исследований использовали контрольные сыворотки «Serodos» и «Serodos plus» этой же фирмы.

Биохимические исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор Т.И. Долгих; зав. биохимическим отделом – к.м.н. Т.В. Притыкина).

Для подтверждения участия энергетического дефицита в развитии посттравматической миокардиальной дисфункции использовали триметазидин (25 мг/кг массы внутривенно за 30 мин до травмы). Препарат прямо вмешивается в энергетический обмен кардиомиоцитов, избирательно ингибируя ключевой фермент ?-окисления СЖК (длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу, 3-КАТ) и обеспечивая увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления СЖК к окислению глюкозы – более выгодному типу катаболизма в условиях ишемии и гипоксии. Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. методами непараметрической статистики с расчетом показателей Уилкоксона, Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Предварительное введение триметазида

обеспечило большую сохранность силовых и скоростных характеристик сократительной функции сердец, а также резервных возможностей в группе животных, перенесших ушиб сердца на фоне предварительного введения триметазидина по сравнению с группой травмированных сердец без использования препарата.

На фоне предварительного введения триметазидина (табл. 1) развиваемое левым желудочком давление составляло 82%, а в группе без препарата – только 60% величины этого показателя в контроле. Это происходило за счет более высоких значений систолического (82% и 64% контрольных значений) и, напротив, более низких значений диастолического давления. Диастолическое давление в группе без препарата превысило контрольные значения на 27%, а в группе с триметазидином, напротив, было на 6% ниже контрольного уровня. Достоверно выше на фоне предварительного введения триметазидина, были также максимальные скорости сокращения и расслабления миокарда (в 1,4 и 1,2 раза

Таблица 1

Силовые показатели сократимости изолированных сердец крыс через 1 ч после ушиба сердца при нагрузке ритмом высокой частоты, Ме (LQ-HQ)

Показатели	Этапы эксперимента			
	240 мин ⁻¹	300 мин ⁻¹	400 мин ⁻¹	500 мин ⁻¹
Контроль (n=10)				
СДЛЖ, мм рт.ст.	49,0 (45,0-55,0)	54,0 (48,0-60,0)*	53,5 (48,0-60,0)*	55,8 (52,0-60,0)*
ДДЛЖ, мм рт.ст.	3,3 (2,9-4,0)	3,4 (3,0-4,0)	5,5 (5,0-6,0)*	10,2 (8,0-12,0)*
РЛЖД, мм рт.ст.	45,7 (41,9-51,8)	50,6 (46,0-57,0)	48,0 (42,0-54,0)*	45,6 (42,0-50,0)
ДД, мм рт.ст.·с	-	-	7,1 (6,2-8,4)	22,1 (17,6-26,4)
Травма (n=10)				
СДЛЖ, мм рт.ст.	33,0 (28,0-39,0)^	37,6 (34,0-43,0)*^	36,4 (34,0-41,0)*^	32,0 (28,0-36,0)*^
ДДЛЖ, мм рт.ст.	5,7 (4,5-6,8)^	7,2 (5,0-9,0)^	9,2 (6,9-10,5)*^	14,2 (10,3-18,2)*^
РЛЖД, мм рт.ст.	27,3 (23,3-32,5)^	30,4 (24-37,6)^	27,2 (23,8-30,5)^	17,8 (14,7-21,2)*^
ДД, мм рт.ст.·с	-	4,9 (3,9-5,8)	17,4 (11,0-26,0)^	31,7 (27,8-38,2)^
Триметазидин + травма (n=10)				
СДЛЖ, мм рт.ст.	43,5 (37,0-52,0)""#	46,4 (39,0-54,0)*^""#	47,2 (40,0-54,0)*""#	47,3 (42,0-55,0)^""#
ДДЛЖ, мм рт.ст.	3,6(2,8-4,2)""#	5,8(4,7-6,7)""#	6,8(5,4-8,2)*#	11,0(7,7-14,9)*
РЛЖД, мм рт.ст.	39,9 (33,1-48,8)""#	40,6 (32,1-46,4)^""#	40,4 (34,7-45,8)^""#	36,3 (30,1-42,0)^""#
ДД, мм рт.ст.·с	-	4,5 (3,6-5,7)	12,9 (9,7-15,6)^#	18,5 (12,8-23,4)""#

Примечание. Здесь и в др. табл. СДЛЖ – систолическое давление в полости левого желудочка; ДДЛЖ – диастолическое давление в полости левого желудочка; РЛЖД – развиваемое левым желудочком давление; ДД – дефект диастолы; * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями; ^ – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; "" – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с травмой; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами по критерию Крускала-Уоллиса.

соответственно).

При нагрузке ритмом высокой частоты (табл. 1) систолическое давление в полости левого желудочка в группе животных, травмированных на фоне предварительного введения триметазидина, было достоверно выше, чем в группе сравнения, на всех частотах электрической стимуляции, а диастолическое – на всех, кроме 500 мин⁻¹. Тем не менее, давление, развиваемое левым желудочком, было достоверно выше на всех этапах эксперимента. Дефект диастолы формировался в сравниваемых группах на одной и той же частоте стимуляции – 300 мин⁻¹, а его величина была достоверно ниже только при частоте стимуляции 500 мин⁻¹. Приведенные данные свидетельствуют о том, что предварительное введение триметазидина обеспечивало большую сохранность миофибриллярного кальциевого насоса в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца.

Таблица 2

Влияние предварительного введения триметазидина на силовые и скоростные показатели сократимости изолированных сердец крыс через 1 ч после травмы при проведении гипоксической пробы, Me (LQ-HQ)

Показатели	Этапы эксперимента		
	Стабилизация	Гипоксическая перфузия	Реоксигенация
Контроль (n=10)			
СД/ДЖ, мм рт.ст.	51,1(46,0-57,0)	35,2(32,0-39,0)*	41,4(34,0-46,0)*
ДД/ДЖ, мм рт.ст.	3,9(3,2-4,6)	24,4(22,0-28,0)*	6,2(5,6-7,2)*
РД/ДЖ, мм рт.ст.	47,2(42,9-52,0)	10,8(7,0-14,0)*	35,2(28,6-39,0)*
+dP/dt, мм рт.ст./с	909(756-1112)	215(168-244)*	612(578-654)*
-dP/dt, мм рт.ст./с	702(614-778)	132(112-147)*	433(404-478)*
Травма (n=10)			
СД/ДЖ, мм рт.ст.	32,9(29,0-38,0)	22,5(18,0-26,0)*^	26,8(22,0-32,0)*^
ДД/ДЖ, мм рт.ст.	4,8(4,1-5,2)	17,3(14,0-21,0)*^	10,3(7,8-12,0)*^
РД/ДЖ, мм рт.ст.	28,1(23,8-34,9)^	5,2(5,0-6,0)*^	16,5(13,0-18,0)*^
+dP/dt, мм рт.ст./с	522(376-643)^	111(96-134)*^	277(234-317)*^
-dP/dt, мм рт.ст./с	357(304-412)^	78(58-96)*^	135(112-157)*^
Триметазидин + травма (n=10)			
СД/ДЖ, мм рт.ст.	42,5(32,0-48,0)^**#	32,6(27,0-38,0)***#	36,4(32,0-43,0)**#
ДД/ДЖ, мм рт.ст.	3,8(3,1-4,3)	9,0(7,0-11,0)*^**#	36,4(32,0-43,0)**#
РД/ДЖ, мм рт.ст.	38,7(29,2-43,2)^**#	23,6(20,0-7,0)*^**#	29,8(27,0-3,0)*^**#
+dP/dt, мм рт.ст./с	729(676-803)^**#	234(189-276)**#	571(523-665)**#
-dP/dt, мм рт.ст./с	428(347-478)^**#	168(123-204)*^**#	426(357-523)#

При гипоксической перфузии (табл. 2) развиваемое левым желудочком давление в группе сердец с использованием триметазидина превышало таковое в группе сравнения до начала гипоксической пробы в 1,4 раза, в конце гипоксического эпизода – в 4,5 раза, а к концу периода реоксигенации – в 1,8 раза. Более высокие значения развиваемого левым желудочком давления обеспечивались как более высокими величинами систолического, так и более низкими значениями диастолического давления в полости левого желудочка в группе животных с препаратом на всех этапах эксперимента. Примечательно, что диастолическое давление в левом желудочке на фоне предварительного введения

Влияние предварительного введения триметазида на потребление глюкозы, выделение лактата и АсАТ изолированными сердцами крыс при проведении гипоксической пробы через 1 ч после травмы, Ме (LQ-HQ)

Показатели	Этапы эксперимента		
	Стабилизация	Гипоксическая перфузия	Реоксигенация
Контроль (n=10)			
Лактат, нмоль/мин г	85(76-108)	144(132-197)*	118(106-127)*
Глюкоза, нмоль/мин г	208(176-238)	-	205(167-227)
АсАТ, МЕ/мин кг	312(276-357)	383(334-434)*	352(257-421)
Травма (n=10)			
Лактат, нмоль/мин г	156(133-207)^	235(198-256)*^	192(138-296)^
Глюкоза, нмоль/мин г	281(235-317)^	-	313(224-368)^
АсАТ, МЕ/мин кг	613(543-667)^	805(776-879)*^	787(657-987)^
Триметазидин + травма (n=10)			
Лактат, нмоль/мин г	120(112-158)^~#	177(134-223)*~#	150(123-168)^~#
Глюкоза, нмоль/мин г	236(176-256) #	-	246(215-297) #
АсАТ, МЕ/мин кг	414(289-524)~#	431(417-549)^~#	440(317-567)~#

триметазида до проведения пробы и в конце периода реоксигенации практически не отличалось от контрольных значений. Максимальная скорость сокращения миокарда левого желудочка сердец, защищенных триметазидином, к концу гипоксического периода составляло 32%, а к концу периода реоксигенации – 78% исходных значений.

В группе сердец без использования препарата эти цифры составили 22% и 53% соответственно. Максимальная скорость расслабления миокарда левого желудочка в группе с триметазидином также снижалась менее значительно, а восстанавливалась более полноценно, чем в группе без препарата, составляя 39% и 99,6% соответственно против 22% и 38% в группе сравнения. Примечательно, что степень снижения скоростных параметров сократимости на этапе гипоксии была меньшей, а степень восстановления на этапе реоксигенации – большей, чем даже в контроле. Величины максимальной скорости расслабления составили – 39% и 22% исходных значений на этапе гипоксии и 99,6% и 38% - на этапе реоксигенации. При этом скорость расслабления миокарда к концу периода реоксигенации в группе с триметазидином практически не отличалась от таковой в контроле.

Предварительное ведение триметазида оптимизировало энергетический обмен миокарда (табл. 3). Об этом косвенно свидетельствовало меньшее потребление глюкозы на единицу развиваемого давления, причем как на этапе стабилизации, так и на этапе реоксигенации (в 1,2 раза), и меньший выход лактата в проток на всех этапах эксперимента (в 1,3 раза на этапе стабилизации и гипоксии и в 1,5 раза на этапе реоксигенации). Меньшим, по сравнению с группой травмированных сердец без использования триметазида, был выход в проток АсАТ на всех этапах проведения пробы (в 1,4–1,8 раза), что косвенно свидетельствовало о большей сохранности мембранных структур на фоне применения препарата.

Закключение. В основе посттравматической миокардиальной дисфункции

при ушибе сердца лежат гипоксические механизмы повреждения сократительного миокарда и связанные с ними нарушения энергетического обмена. Метаболическая цитопротекция является патогенетически обоснованным терапевтическим подходом при травматическом повреждении сердца.

Литература

1. *Жиго П.Г., Селезов Е.А., Поликарпов Л.С.* Клинические и электрокардиографические проявления повреждения сердца у больных с закрытой травмой груди // Сибирский медицинский журнал. - 2004. - № 3. - С. 85-88.

2. *Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.Ю.* Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) Пат. № 37427 РФ // Бюл. изобретений 2004; 11.

3. *Селезов Е.А., Белобородов А.А., Поликарпов Л.С.* Осложнения и летальность при закрытой травме сердца // Сибирское медицинское образование. - 2007. - № 1. - С. 19-22.

4. *Apstein C.S.* Изменение основного энергетического субстрата миокарда как способ защиты от ишемического повреждения: результаты, полученные в эксперименте и клинике // Медикография. - 1999. - Т. 21, № 3. - С. 13-20.

5. *Fallen E.L., Elliot W.C., Richard G.* Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart // J. Appl. Physiol. - 1967. - Vol. 22, № 4. - P. 836-839.

УДК 621.391.1+519.2+616.1+616.16-008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В НАРУШЕНИИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКХ СОСТОЯНИЯХ

*Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Чеснокова М.В.,
Притыкина Т.В., Петрова Ю.А., Вербицкая В.С., Синеоков С.А.*

Омская государственная медицинская академия
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Нарушения микрогемоциркуляции и эндотелиальная дисфункция - важнейшие патогенетические факторы критического состояния. Быстротечность повреждения эндотелия капилляров в условиях централизации кровообращения и вазоконстрикции объясняет быстроту развития синдрома «капиллярной утечки», что потенцирует прогрессирование гемодинамических расстройств [2]. Повреждение эндотелия при критических состояниях во многом связано с активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО). Повреждению эндотелия способствует нарушение реологических свойств крови [3] и избыток в сыворотке крови Fe^{2+} [9]. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической значимости нарушенного обмена железа в

расстройствах микроциркуляции и развитии эндотоксемии при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом и тяжелой механической травмой.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых крысах-самцах в возрасте 5-6 месяцев через 10-12 часов после еды при свободном доступе к воде. В первой серии опытов для формирования вторичного иммунодефицита 40 крысам массой 222 ± 14 г вводили преднизолон в дозе 25 мг/кг в течение 16 суток. После иммуносупрессии крыс инфицировали живой культурой *Pseudomonas aeruginosa* путем внутрибрюшинного введения 2,5 мл взвеси в дозе 3×10^9 по оптическому стандарту мутности МакФарланда. Спустя 3 часа от момента введения живой культуры крыс выводили из эксперимента путем наркотизации этиловым эфиром. У всех крыс моделировали синегнойный перитонит. В первой группе опытов ($n=10$) с целью связывания Fe^{2+} за 2 часа до введения живой культуры *Ps. aeruginosa* вводили дефероксамин из расчета 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора, а во второй группе ($n=10$) - плацебо (5 мл физиологического раствора). Животным третьей группы ($n=10$) вводили только культуру синегнойной палочки в дозе 3×10^9 по оптическому стандарту мутности Мак Фарланда. Контрольную группу составили 10 интактных иммунизированных животных.

Во второй серии опытов использовано 40 крыс-самцов массой 208 ± 20 г. Животных наркотизировали эфиром до достижения хирургической стадии обезболивания и производили перелом двух бедренных костей. В результате нанесенной травмы отмечено формирование большой межмышечной гематомы и нарушение целостности диафиза бедренной кости. Во второй группе (10 животных) предварительно за 2 часа до нанесения травмы в брюшную полость вводился дефероксамин в дозе 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора. В третьей группе (10 животных) травма была нанесена с предварительным (за 2 часа до травмы) забрюшинным введением плацебо (5 мл физиологический раствор). 10 животных составили четвертую группу (контроль). Исследовали концентрацию сывороточного железа с помощью набора реактивов компании «ДИАСИС» (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс», трансферрина - имунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20», используя реактивы фирмы «SENTINEL» (Италия), ферритина с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin (Франция). Через 3 часа после моделирования критического состояния животным проводили срединную лапаротомию и осматривали брюшинную полость и внутренние органы на предмет возможных визуальных изменений. После этого катетеризировали воротную вену и производили забор крови для определения концентрации ВНСММ и олигопептидов. Содержание ВНСММ исследовалось отдельно в плазме и на эритроцитах крови воротной вены по методике М.Я. Малаховой. Содержание олигопептидов в плазме крови животных определяли по методике O.N. Lowry. Вязкость крови определяли на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+Pro при разных скоростях сдвига. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев (Манна-Уитни), пакета прикладных программ

Biostat и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены результаты, отражающие обмен железа при моделировании различных критических состояний. Единственным отличием в сравниваемых группах была существенная разница в концентрации сывороточного железа, которая у животных с травмой была значительно ниже за счет гематом в области перелома, чем у животных, где моделировали сепсис. Однако при этом у животных первых групп, у которых моделировалась травма либо абдоминальный сепсис, выявлялось снижение концентрации трансферрина более чем на 50% по сравнению с контролем.

Аналогичная ситуация со снижением концентрации трансферрина прослеживалась и в группах животных, которым перед моделированием критического состояния (травма, либо абдоминальный сепсис) вводилось плацебо. Концентрация ферритина, являющегося основным депо микроэлемента в организме млекопитающих, изменялась одинаково при различных критических состояниях. И при травме, и при абдоминальном сепсисе регистрировалось достоверное по сравнению с контролем увеличение концентрации ферритина: в первом случае - на 77%, во втором - на 75%. Аналогичное увеличение ферритина отмечалось и в группах животных, получавших плацебо. Так при моделировании травмы рост ферритина (по сравнению с контролем) составил 75%, а в случае абдоминального сепсиса - 72%.

Таблица 1

Содержание сывороточного железа и трансферрина в сыворотке крови крыс при различных критических состояниях (M±m)

Критическое состояние	Группы	Сывороточное железо, мкмоль/л	Трансферрин, мг/дл	Ферритин, мкг/л
Травма	I группа	14,3±2,21 [^]	0,74±0,13 [^]	2,9±0,14 [^]
	II группа	15,8±1,92 [^]	1,68±0,22* [^]	0,86±0,09* [^]
	III группа	12,4±1,72 [^]	0,77±0,11 [^]	2,7±0,16 [^]
	IV группа	49,3±3,63	1,71±0,11	0,66±0,08
Сепсис	I группа	121,8±11,5 [^]	0,88±0,11 [^]	3,1±0,17 [^]
	II группа	64,6±4,1* [^]	1,58±0,66* [^]	0,94±0,11* [^]
	III группа	115,2±9,7 [^]	0,92±0,17 [^]	2,8±0,13 [^]
	IV группа	55,2±2,7	1,66±0,08	0,78±0,07

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с данными группы I и III; [^] - $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Напротив, в группах животных, где перед моделированием критического состояния вводился дефероксамин в дозе 80 мг/кг, концентрация трансферрина достоверно не отличалась от контроля. Уровень ферритина был в 2 раза ниже, чем в группах I и III, но превышал контрольные значения на 17-22%. Необходимо отметить, что положительный эффект от профилактического введения дефероксамина был достигнут в эксперименте при развитии массивных кровотечений [9], аналогичных тем, что имеют место при травмах бедра и костей таза.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что концентрация сывороточного железа никак не связана с концентрациями трансферрина и ферритина, осуществляющих связывание и утилизацию железа. Это подтверждается одинаковым снижением концентраций трансферрина при различных критических состояниях, связанных в первом случае с массивной кровопотерей, а во втором - с развитием абдоминального сепсиса. Логично предположить, что в обеих ситуациях имеет место трансферриновая недостаточность, которая может быть обусловлена либо недостаточной белковообразующей функцией печени [6], перенесшей гипоперфузию/реперфузию, либо с повышенной тратой трансферрина на связывание свободного железа [5]. Вероятность второго варианта развития трансферриновой недостаточности у экспериментальных животных подтверждается тем, что при различных моделях критических состояний предварительное введение дефероксamina способствовало достоверному увеличению концентрации трансферрина практически до нормы, чего не было отмечено в группах животных, получавших плацебо.

Увеличение при различных критических состояниях концентрации ферритина в 4 раза против контроля, безусловно, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника, когда ферритин меняет валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и может связывать свободное железо вместо трансферрина. Однако увеличение концентрации ферритина, как и любой защитный механизм в организме, приводит к декомпенсации, так как с увеличением количества ферритина увеличивается его вазодилатирующий эффект. Увеличение концентрации белка, депонирующего железо, направлено и на защиту от бактериального фактора, благодаря чему нивелируется уровень эндотоксемии (табл. 2).

Таблица 2

Изменение концентрации ВНСММ и олигопептидов в воротной вене экспериментальных животных при моделировании абдоминального сепсиса ($M \pm m$)

Критическое состояние	Группы	ВНСММ, усл. ед	Олигопептиды, мг/мл
Травма	I группа	$8,29 \pm 1,02^{\wedge}$	$0,601 \pm 0,091^{\wedge}$
	II группа	$2,33 \pm 0,12^{* \wedge}$	$0,167 \pm 0,032^{* \wedge}$
	III группа	$7,55 \pm 0,87^{\wedge}$	$0,691 \pm 0,054^{\wedge}$
	IV группа	$0,76 \pm 0,09$	$0,044 \pm 0,008$
Сепсис	I группа	$7,68 \pm 0,98^{\wedge}$	$0,755 \pm 0,087^{\wedge}$
	II группа	$2,08 \pm 0,17^{* \wedge}$	$0,215 \pm 0,022^{* \wedge}$
	III группа	$5,33 \pm 0,26^{\wedge}$	$0,623 \pm 0,064^{\wedge}$
	IV группа	$0,88 \pm 0,09$	$0,035 \pm 0,007$

Примечание. * - $p < 0,05$ в сравнении с данными группы I и III; $\wedge$ - $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Как следует из табл. 2, изменения параметров эндотоксемии так или иначе связано с обменом железа. У животных, которым при различных моделях критического состояния предварительно вводили дефероксамин в дозе 80 мг/кг, концентрация ВНСММ и олигопептидов превышала контрольные значения в 3,0

и 3,7 раза соответственно при травме и в 2,3 и 6,0 раз – при абдоминальном сепсисе, что можно интерпретировать как системный воспалительный ответ. В группах животных, где профилактика не проводилась, а также вводилось плацебо, рост исследуемых показателей увеличился в 10 и 13 раз (три травмы) и в 8 и 21 раз (при абдоминальном сепсисе), что можно интерпретировать как прогрессирование системного воспалительного ответа. Таким образом, присутствие избытка железа в тканях и сосудистом русле потенцируют развитие эндотоксемии по причине прямой зависимости бактериальной микрофлоры от железа.

При исследовании параметров вязкости крови при различных критических состояниях также нами получены интересные данные. Как известно, любое критическое состояние сопровождается централизацией кровообращения и нарушением реологических свойств крови за счет относительной и/или абсолютной гиповолемии. В проведенных экспериментах воспроизведены два указанных варианта. Из данных, представленных в табл. 3, видно, что у животных обеих I групп, независимо от этиологии критического состояния, отмечалось снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (отражает кровоток в крупных сосудах), что свидетельствует о компенсаторной гемодилюции [7].

Таблица 3

Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при моделировании критических состояний (M±m)

Скорость сдвига	Группы животных			
	I	II	III	IV
Механическая травма				
150 с ⁻¹	1,47±0,07 [^]	1,81±0,09* [^]	1,42±0,07 [^]	1,63±0,07
100 с ⁻¹	1,46±0,19 [^]	2,41±0,24* [^]	1,52±0,19 [^]	2,45±0,08
50 с ⁻¹	3,04±0,11 [^]	4,33±0,41* [^]	2,93±0,11 [^]	4,36±0,19
20 с ⁻¹	3,31±0,12 [^]	2,42±0,18* [^]	3,32±0,12 [^]	2,48±0,09
Сепсис				
150 с ⁻¹	1,33±0,09 [^]	1,65±0,09* [^]	1,27±0,09 [^]	1,61±0,08
100 с ⁻¹	1,44±0,12 [^]	2,51±0,13* [^]	1,36±0,14 [^]	2,52±0,06
50 с ⁻¹	3,08±0,11 [^]	4,61±0,21* [^]	1,36±0,14 [^]	4,42±0,08
20 с ⁻¹	3,24±0,09 [^]	2,48±0,15* [^]	3,33±0,13 [^]	2,51±0,07

Примечание. * - p<0,05 в сравнении с данными группы I и III; ^ - p<0,05 в сравнении с контролем.

Так при скоростях сдвига 150 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 50 с⁻¹ параметры вязкости уменьшались по сравнению с контролем на 12%, 40% и 30%. При низкой скорости сдвига (20 с⁻¹) они, напротив, возрастали по сравнению с контролем на 25%. Полученные данные свидетельствует о нарушениях микроциркуляции за счет гемоконцентрации и, возможно, повреждения эндотелия капилляров. На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора – централизации кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т.д.), что, в свою очередь, является следствием выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и хеморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствуют не только временному увеличению

объема циркулирующей крови (ОЦК) и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и гипоперфузии в других органах и тканях и, следовательно, локальной гипоксии и локальному ацидозу. Все вместе взятое создает агрессивную среду (в первую очередь - ацидоз) для эритроцитов [1], которая способствует повреждению их мембраны, проникновению воды и натрия в клетку, увеличению размера эритроцита [8], внутрисосудистому гемолизу и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа (Fe^{+2}) [8]. Механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза приводит к синтезу супероксидного радикала, который в присутствии Fe^{+2} «включает» реакцию Хабера-Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Подтверждение нашей гипотезы реализовалось следующим образом.

У животных обеих II групп (травма и абдоминальный сепсис) при различных критических состояниях после предварительного введения дефероксамина в одинаковых дозах (80 мг/кг) регистрировались параметры вязкости крови, практически соответствующие данным контроля при различных скоростях сдвига, что свидетельствует об отсутствии реологических расстройств. Данное обстоятельство позволяет предположить патогенетическую значимость свободного железа в механизмах нарушения микроциркуляции при критических состояниях различной этиологии, если учесть факт связывания дефероксатином только свободного железа [3, 6, 9]. Напротив, у животных, получавших с профилактической целью плацебо, показатели вязкости крови практически не отличались от данных, полученных у животных I групп, но при этом достоверно ($p < 0,05$) отличались от данных групп контроля при разных критических состояниях.

Закключение. Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают участие нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при различных критических состояниях, таких, как тяжелая костная травма, сопровождающаяся массивным кровотечением, и абдоминальный сепсис с характерной для него гиповолемией. В обоих случаях механизм нарушений в микроциркуляторном русле сопровождается развитием декомпенсированной гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствуют накоплению Fe^{2+} с последующей инициацией СРО и манифестацией ПОЛ, что было нами выявлено ранее [4]. Кроме того, при различных критических состояниях механизм активации эндотоксемии связан с обменом железа, что подтверждает зависимость бактериальной флоры от наличия той или иной концентрации железа, что дает определенные перспективы лечения септических состояний в период возрастания устойчивости патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция относится к свободно-радикальной патологии, а активатором СРО являются ионы свободного железа, то использование дефероксамина как хелатора железа является патогенетически обоснованным при различных критических состояниях. Полученные в ходе экспериментов данные открывают широкие

перспективы для профилактики реперфузионного синдрома и эндотоксемии, что на сегодняшний день является одной из основных задач медицины критических состояний.

Литература

1. *Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 12. – С. 36-40.
2. *Галкин А.А., Демидова В.С.* Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием // Успехи современной биологии. – 2011. – № 1. – С. 62-78.
3. *Лубянова И.П.* Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 1998. – № 3. – С. 514-529.
4. *Орлов Ю.П., Ершов А.В.* Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе // Общая реаниматология. – 2007. – Т.III, № 4. – С. 106-109.
5. *Beaumont C., Vaulont S.* Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis // Eur. Sc. Hematologes. – 2006. – Vol. 33. – P. 393-405.
6. *Coskun P.T.* The effect of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance // Prostagland., Leukotrienes end Essent. – 2006. – Vol. 74, № 6. – P. 379-383.
7. *Daly J.J., Haesler M.N., Hogan C.J., Wood E.D.* Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis // Brit. J. Haematol. – 2006. – Vol. 134. – P. 553-558.
8. *Huang F.R., Xi G., Keer R.F.* Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 96. – P. 287-293.
9. *Rana M.W., Shapiro M.J., Ali M.A.* Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model // Shock. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 339-342.

УДК 616.12+[616.714/716+616.831]-001.5

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ И МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЦА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Русаков В.В.

Омская государственная медицинская академия

Расстройства системной гемодинамики, наряду с нарушениями функций дыхательной системы, имеют особое значение среди всех экстракраниальных нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ). По данным И.В.

Братищева с соавт. [1], гемодинамические нарушения выявляются у пострадавших с ЧМТ уже с момента поступления в стационар. При этом большинство авторов, описывая нарушения мозгового кровотока, системной гемодинамики и периферического кровообращения, а также электрокардиографические изменения в остром периоде тяжелой ЧМТ, объясняют их нарушением интегрирующей роли головного мозга и изменением вегетативной регуляции функций сердца и сосудов [7, 11]. Целью нашего исследования явилась оценка значимости функционально-метаболических нарушений сердца в развитии посттравматических расстройств гемодинамики, а также выявление механизмов миокардиальных повреждений при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материал и методы. На 346 наркотизированных эфиром белых беспородных крысах-самцах массой $202 \pm 1,4$ г моделировали тяжелую ЧМТ посредством удара по средней линии теменной области головы животного свободно падающим грузом вычисленной массы [5]. Изменения показателей системной гемодинамики после травмы изучали с помощью метода тетраполярной реографии. Сократительную функцию миокарда в сроки 1 ч, 1, 7, 30 суток посттравматического периода исследовали, используя модель изолированного изоволюмически сокращающегося сердца по E.T. Fallen et al. [12]. Функциональные резервы сердца при ЧМТ оценивали с помощью следующих методических приемов: гипоксическая проба с последующей реоксигенацией, гипо- и гиперкальциевая, гипернатриевая и ацидотическая пробы, а также нагрузка ритмом высокой частоты, при которой частота стимуляции сердца внезапно увеличивалась с 240 до 300, 400 и 500 мин⁻¹. В контрольные группы вошли 49 животных. Биохимические исследования сыворотки крови включали определение активности КФК-МВ и АсАТ, содержания лактата и общей антиоксидантной способности методами, описанными ранее [10]. Активность процессов свободно-радикального окисления оценивали методом хемилюминесценции сыворотки крови при добавлении сернокислого железа. Измерения проводили на хемилюминометре “ХЛ-003” с пакетом программ. В коронарном протоке определяли концентрацию глюкозы, лактата и активность АсАТ. Потребление 1 г сухого миокарда за 1 мин глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухого миокарда за 1 мин. Биохимические исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (зав. – д.м.н., профессор Т.И. Долгих).

Результаты и обсуждение. Проведенные эксперименты уже через 1 ч после ЧМТ выявили уменьшение на 25,5% скорости расслабления миокарда левого желудочка, коррелирующее с выраженностью посттравматической гиперферментемии (КФК-МВ – $r = -0,74$, $P < 0,01$; АсАТ – $r = -0,71$, $P < 0,01$). Сердца травмированных крыс характеризовались снижением устойчивости к дефициту кислорода и глюкозы, а также к реоксигенационным повреждениям. Это проявлялось более выраженным, по сравнению с контролем, изменением сократимости и метаболизма сердец при проведении гипоксической пробы и последующей реоксигенации. Более информативными были изменения

скоростных показателей, а из последних – скорость расслабления миокарда левого желудочка.

Прогрессирование травматической болезни головного мозга сопровождалось увеличением выраженности нарушений сократительной функции изолированных сердец травмированных крыс. Наиболее значительные нарушения сократимости миокарда и его реакции на гипоксию выявлялись спустя 1 сутки после травмы в группе животных с неблагоприятным течением посттравматического периода. Через 7 суток после ЧМТ сохранялось изменение сократимости и снижение устойчивости сердец к действию патогенных факторов, преимущественно проявлявшееся нарушением диастолической функции сердец. Улучшение силовых и скоростных показателей сократимости изолированных сердец травмированных крыс через 30 суток после ЧМТ и их метаболизма сочеталось с возросшей зависимостью сердец от обеспечения кислородом и субстратами, а также от предъявляемой нагрузки.

Полученные нами результаты в совокупности с данными литературы позволяют определить основные пути формирования нарушений функций и метаболизма сердец крыс после тяжелой изолированной ЧМТ. Начиная с первых часов посттравматического периода, развивается гипоксия с сопровождающей ее гиперлактацидемией. Наряду с другими видами кислородного голодания, формируется и тканевая (биоэнергетическая) гипоксия, одним из проявлений которой является развитие окислительного стресса [6]. При дефиците кислорода нарушение работы дыхательной цепи митохондрий сопровождается увеличением продукции супероксида. Он может реагировать с железосодержащими центрами с высвобождением Fe^{2+} , либо взаимодействовать с оксидом азота, образуя пероксинитрит, обладающий высоким окислительным потенциалом [2]. Оба процесса способствуют индукции перекисного окисления липидов (ПОЛ), признаки которого нами были обнаружены через 1 ч после травмы при хемилюминесцентном анализе сыворотки крови травмированных крыс.

Как известно, активация свободно-радикального окисления является стимулом для индукции защитных систем организма, таких как ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP и другие белки срочного ответа, которые синтезируются при стрессе различной природы. Поэтому дефицит эндогенных антиоксидантов или истощение их запасов (в том числе, вследствие модификации антиоксидантов пероксинитритом) является одним из факторов, способствующих дальнейшему нарастанию интенсивности свободно-радикальных процессов [6]. Активации процессов ПОЛ в сердце уже через 1 ч после ЧМТ, по нашим данным, способствует снижение общей антиоксидантной способности сыворотки крови травмированных животных.

Одной из основных мишеней при активации процессов ПОЛ являются тиоловые группы белков. Окисление тиоловых групп АДФ/АТФ-обменника способствует набуханию матрикса митохондрий, разрыву внешней мембраны и образованию в ней больших белковых пор и выходу из митохондрий цитохрома с. Потеря митохондриями цитохрома с вызывает торможение дыхательной цепи и усиление образования супероксида, что является причиной развития гипоксергоза

и формирует порочный круг, способствующий дальнейшей интенсификации процессов ПОЛ [2]. При этом ингибирование дыхательной цепи в результате процессов липопероксидации может быть связано не только с потерей митохондриями цитохрома с, но также с прямым действием продуктов ПОЛ на перенос электронов.

Чрезмерная активация процессов ПОЛ, оказывая повреждающее действие на сердечную мышцу, вызывает наиболее значительные изменения со стороны мембран кардиомиоцитов [3]. Происходит модификация мембранных фосфолипидов, что сопровождается уменьшением текучести мембраны, мембранного потенциала, увеличением проницаемости мембраны для различных ионов [13]. Косвенным признаком повреждения мембран кардиомиоцитов в наших экспериментах было увеличение активности в сыворотке крови КФК-МВ и возрастание потери АсАТ в коронарный проток миокардом травмированных животных.

Увеличение проницаемости внутренней мембраны митохондрий способствует входу в них катионов, прежде всего K^+ , который является основным катионом цитоплазмы. Наряду с одновременным входом фосфата через специальный переносчик во внутренней мембране это приводит к увеличению осмотического давления в матриксе и его набуханию с последующим нарушением функционирования дыхательной цепи [2].

Изменение проницаемости сарколеммы приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Это может быть связано также с нарушением функций механизмов транспорта Ca^{2+} , выявленным нами в экспериментах на изолированных сердцах травмированных крыс с использованием нагрузки ритмом высокой частоты, гипо- и гиперкальциевой проб. Возрастание содержания Ca^{2+} в клетке может иметь и другой генез. В условиях дефицита кислорода концентрация ионов Na^+ в кардиомиоцитах быстро увеличивается за счет активации Na^+/H^+ -обмена под действием внутриклеточного ацидоза и снижения выведения Na^+ посредством АТФ-зависимого Na^+/K^+ -насоса [4]. Последующий выход ионов Na^+ с помощью Na^+/Ca^{2+} -обменника приводит к перегрузке клетки ионами Ca^{2+} .

В избыточных количествах катион вызывает активацию Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипазы A_2 . Формирующийся неконтролируемый протеолиз может стать причиной острого повреждения кардиомиоцитов. Фосфолипаза A_2 , воздействуя на мембранные фосфолипиды, высвобождает арахидоновую кислоту, метаболизм которой приводит к образованию простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и свободных радикалов. Названные соединения либо непосредственно воздействуют на структурные компоненты клетки, либо опосредуют свое патогенное действие через агрегацию тромбоцитов и ангиоспазм. Дальнейшее повреждение клеточных мембран может являться следствием связанной с избыточным накоплением Ca^{2+} дестабилизации лизосомальных мембран с последующим выходом в цитозоль кислых гидролаз, в том числе, протеиназ и липаз [9].

Кроме этого, при повышении содержания Ca^{2+} в саркоплазме он начинает поглощаться митохондриями, аккумулироваться в их матриксе и разобщать

окисление с фосфорилированием, нарушая биоэнергетику кардиомиоцитов. О нарушении функций митохондрий после ЧМТ может свидетельствовать увеличение потребления миокардом травмированных животных глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого левым желудочком давления. Изменение энергетического обмена кардиомиоцитов при перегрузки их Ca^{2+} может быть также связано с активацией катионом гидролиза фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий. Причем запускает этот процесс Ca^{2+} снаружи, а не изнутри митохондрий [2].

Таким образом, нарушение энергетического обмена в кардиомиоцитах закономерно формируется как следствие гипоксии с активацией энергетически невыгодного анаэробного гликолиза и увеличения интенсивности процессов ПОЛ. Кроме этого, формирование гипозергоза может быть связано с выявленной в наших опытах посттравматической эндогенной интоксикацией, так как известно, что отдельные фракции веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) способны вызывать расстройства микроциркуляции и нарушать тканевое дыхание. В свою очередь, нарушение биоэнергетики кардиомиоцитов может поддерживать увеличенную интенсивность липопероксидации мембранных фосфолипидов, так как в ходе глубокого распад адениловых нуклеотидов до гипоксантина и ксантина при участии ксантиноксидазы генерируются супероксидные радикалы [3].

Тяжелая ЧМТ, являясь мощным стрессором, вызывает типичную нейроэндокринную реакцию со значительным увеличением концентрации в плазме катехоламинов, которые, наряду с выявленными нами нарушениями углеводного обмена, могут вызывать повреждение миокарда. Это обусловлено тем, что избыток адреналина способствует модификации мембран и ферментов кардиомиоцитов вследствие активации ПОЛ. Увеличение содержания в миокарде адреналина сопровождается его аутоокислением с образованием семихинона, который может «сбрасывать» электрон на кислород, образуя супероксидный анион-радикал. Высокие концентрации адреналина также увеличивают транспорт в клетки миокарда из межклеточного пространства ионов кальция, вызывающих активацию Ca^{2+} -зависимых гидролаз, что усугубляет повреждение кардиомиоцитов. Кроме этого, вызываемое адреналином повышение клеточного метаболизма отличается низкой «энергопродукцией», в том числе, из-за смещения лимитирующего звена гликолиза с фосфофруктокиназной реакции к альдолазной и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной [8]. Повреждающее действие катехоламинов на сердце реализуется и через продукты их хиноидного окисления, способные уменьшать амплитуду сокращений, оказывать ингибирующее действие на Ca^{2+} -АТФазу, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФазу, цитохром-с-оксидазу.

Таким образом, нам представляется, что основными патогенетическими факторами нарушений функций и метаболизма сердца при тяжелой ЧМТ являются гипоксия, окислительный стресс, гипозергоз, нарушение гомеостаза Ca^{2+} , тесная взаимосвязь которых не вызывает сомнений.

Литература

1. *Братищев И.В., Буров Н.Е., Каверина К.П.* Оценка тяжести состояния и принципы коррекции нарушенных функций при внутрибольничной

транспортировке больных с черепно-мозговой травмой // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 50-53.

2. *Владимиров Ю.А.* Дизрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Дизрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / под ред. *Г.Н. Крыжановского*. – М.: Медицина, 2002. – С. 127-156.

3. *Долгих В.Т.* Механизмы повреждения и дизрегуляции работы сердца после острой смертельной кровопотери // Дизрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / под ред. *Г.Н. Крыжановского*. – М.: Медицина, 2002. – С. 441-461.

4. *Писаренко О.И., Студнева И.М., Серебрякова Л.И. и др.* Защита миокарда крыс селективным ингибитором Na^+/H^+ -обмена и ишемическим preconditionированием // Кардиология. – 2005. – № 2. – Р. 37-44.

5. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов периферической крови у крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму / *Ю.В. Редькин, Л.В. Полуэктов, М.П. Тагильцева и др.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – Т. 99, № 1. – С. 17-19.

6. *Кармен Н.Б.* Состояние процессов ПОЛ и антирадикальной защиты в ликворе пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 403-405.

7. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: Т.1 / Под ред. *А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова*. – М.: Антидор, 1998. – 550 с.

8. *Литвицкий П.Ф.* Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – № 2. – С. 2-12.

9. *Романов Б.К.* Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, Вып. 6. – С. 634-642.

10. *Русаков В.В., Долгих В.Т.* Чувствительность сердец крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, к изменению электролитного состава перфузионного раствора // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 6. – С. 639-643.

11. *Садчиков Д.В., Колесов В.Н., Лежнев А.Г.* Нарушение компонентов церебрального гомеостаза у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Анест. и реаниматол. – 2003. – № 2. – С. 49-51.

12. *Fallen E.T., Elliott W.G., Gorlin R.* Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat // J. Appl. Physiol. – 1967. – Vol. 22, № 4. – P. 836-839.

13. Ion transport systems as targets of free radicals during ischemia reperfusion injury / *J. Lehotsky [et al.]* // Gen. Physiol. Biophys. – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 31-37.

**ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ В КРОВИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС ПРИ
ПЕРИТОНИТЕ, ВЫЗВАННОМ *Ps. aeruginosa***

Синеоков С.А., Храмых Т.П., Чеснокова М.Г

Омская государственная медицинская академия

Перитониты, вызванные полирезистентной нозокомиальной микрофлорой, чаще всего развиваются в послеоперационном периоде у больных, переживших критические состояния, на фоне вторичного иммунодефицита. Течение такого перитонита отличается стертой клинической картиной, быстрым развитием полиорганной дисфункции и формированием рефрактерного к проводимой терапии эндотоксикоза [2]. Микробный спектр госпитальных возбудителей в хирургических отделениях, а также отделениях реанимации и интенсивной терапии МУЗ ОГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова представлен как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями практически в равных долях. Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее часто встречается именно *Ps. aeruginosa*, играющая патогенетическую роль в развитии перитонита у ослабленных пациентов.

Вполне вероятно, что экзотоксин синегнойной палочки, в больших количествах образующийся в брюшинной полости, может оказывать повреждающее действие на внутренние органы, что закономерно приводит к формированию эндотоксемии. Для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, мы изучили динамику веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в крови воротной вены на ранних сроках экспериментального перитонита, вызванного *Ps. aeruginosa*. Цель исследования - изучить динамику параметров эндогенной интоксикации в крови воротной вены крыс при перитоните, вызванном *Ps. aeruginosa*.

Материал и методы. Исследования проведены на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, выращенных в виварии ЦНИЛ Омской государственной медицинской академии. В эксперимент брали животных, спустя 10-12 ч после еды при свободном доступе к воде. У 10 крыс моделировали синегнойный перитонит. Нами была разработана оригинальная модель экспериментального синегнойного перитонита. Для формирования иммунодефицита у крыс внутрибрюшинно вводили преднизолон в дозе 25 мг/кг через один день (8 инъекций). Выбор данной методики обусловлен тем, что в высоких дозировках глюкокортикоиды оказывают мощное иммуносупрессирующее действие, причем интенсивность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации преднизолона в крови, нарастая практически линейно вплоть до уровней, в 100 раз превышающих физиологические. После проведенной иммуносупрессии крыс инфицировали живой культурой синегнойной палочки путем внутрибрюшинного введения 2,5 мл взвеси культуры *Ps. aeruginosa*

в $LD_{100}=3 \times 10^9$ по оптическому стандарту мутности Мак Фарланда. Спустя 3 часа от момента введения живой культуры крыс выводили из эксперимента путем наркотизации этиловым эфиром (ОАО «Синтез» Курган, Россия). Контрольную группу составили 10 животных, подвергнутых иммуносупрессии преднизолоном по схеме основного эксперимента.

Через 3 часа после моделирования синегнойного перитонита животным опытной группы проводили срединную лапаротомию и осматривали брюшинную полость и внутренние органы на предмет возможных изменений. После этого катетеризировали воротную вену и забирали кровь для определения концентрации ВНСММ. Содержание данных веществ исследовали отдельно в плазме и на эритроцитах по методу М.Я. Малаховой [3]. Для этого крупномолекулярные белки плазмы крови и эритроциты осаждали 15% раствором трихлоруксусной кислоты и регистрировали спектральную характеристику супернатанта в зоне длин волн от 238 до 298 нм. Регистрация спектра при 238-298 нм в зоне ультрафиолетовой части позволяет провести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 различных веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме. Суммарное содержание ВНСММ рассчитывали путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинкций для каждого типа определения плазмы и эритроцитов.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием статистических функций, опций «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» в Microsoft Excel 2002 и пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» [6]. Результаты обработаны методами вариационной статистики, включая расчет средней арифметической (M), ошибки средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий средних величин определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t -критерий).

Результаты и обсуждение. У 6 животных из брюшинной полости был получен геморрагический экссудат в объеме 2,5-3 мл, что свидетельствовало о разлитом перитоните. У 10 крыс визуализировались изменения печени, почек и селезенки, а именно: увеличение органов в объеме в сравнении с таковыми у интактных животных и полнокровие сосудов. Печень и почки имели темно-бурый цвет, на поверхности печени четко выделялась сосудистая сеть в виде звездочек, а у 7 крыс ее поверхность имела зернистый характер. Селезенка была значительно увеличена в размерах, имела практически черный цвет. Такая макроскопическая картина может наблюдаться при неравномерном наполнении органов и тканей кровью, в частности брюшины, кишечника, печени и почек. У всех животных наблюдалось вздутие всех отделов желудочно-кишечного тракта, при вскрытии желудка определялось кишечное содержимое.

Мезентериальные сосуды были также расширены и полнокровны. Данная картина свидетельствует о парезе кишечника, который возникает вследствие развития разлитого перитонита и усугубляет его течение формированием энтерозндотоксемии [4]. После центрифугирования крови, взятой у животных опытной группы из воротной вены, плазма имела розовый цвет, что указывало на гемолиз, вызванный экзотоксином *Ps. aeruginosa*. Доказательством массивной

бактериальной контаминации брюшинной полости и ее внутренних органов явилось высевание из содержимого брюшинной полости и гомогенатов печени и почек *Ps. aeruginosa* в количестве 3×10^7 .

На следующем этапе экспериментов мы оценивали динамику параметров эндогенной интоксикации в плазме и на эритроцитах крови крыс с синегнойным перитонитом. Показатели, характеризующие эндогенную интоксикацию у контрольных животных, соответствовали литературным данным [2]. Следовательно, этиловый эфир не вызывал достоверных изменений содержания ВНСММ в крови воротной вены животных контрольной группы.

При метаболических нарушениях, формирующихся на фоне синегнойного перитонита, на первый план выступают количественные и качественные изменения пула ВНСММ, которые нашли свое отражение в показателях, представленных в «профиле» спектрограмм супернатантов плазмы крови и эритроцитов. В целом, через 3 часа после моделирования синегнойного перитонита достоверного повышения содержания ВНСММ в плазме крови воротной вены по сравнению с контролем не наблюдалось. Однако качественный состав ВНСММ в плазме крови воротной вены уже характеризовался значительным увеличением доли катаболической составляющей на длинах волн 238-248 нм в 3-3,4 раза по сравнению с контролем.

В это же время на эритроцитах крови воротной вены наблюдалось достоверное снижение содержания ВНСММ. Так суммарная концентрация ВНСММ на эритроцитах крови воротной вены уменьшилась по сравнению с контролем на 47%. Снижение спектра поглощения к 3 часам синегнойного перитонита наблюдалось практически на всем протяжении спектрограммы, начиная с длины волны 242 нм ($p < 0,001$).

Таким образом, на фоне синегнойного перитонита в крови воротной вены выявляется не только повышение содержания ВНСММ, но и перераспределение между плазмой и эритроцитами. Можно предположить, что снижение содержания ВНСММ на эритроцитах связано с переходом основной массы токсичных продуктов с эритроцитов в плазму. Освобождение матрикса эритроцитов от некоторых фракций ВНСММ можно объяснить изменением химических свойств самих токсических веществ. Это косвенно доказывает изменение структуры спектрограмм при синегнойном перитоните, а также изменение свойств мембран эритроцитов и появление в крови веществ, не относящихся к группе ВНСММ и конкурентно замещающих их на эритроцитах, или сочетанием всех выше перечисленных факторов. Кроме данных предположений, не стоит забывать и о повреждении мембран эритроцитов экзотоксином синегнойной палочки с закономерным развитием ДВС-синдрома.

При расчете катаболического пула ВНСММ в плазме и эритроцитах крови воротной вены оказалось, что катаболический пул данных веществ в 2 раза превышал контрольные показатели в плазме и, напротив, был достоверно снижен практически в 3 раза в эритроцитах (табл.).

Катаболический пул ВНСММ в крови воротной вены

Группы животных	Исследуемый материал	Катаболический пул ВНСММ, усл. ед.
Контрольная	Плазма крови	3,85
	Эритроциты	9,46
Опытная (перитонит)	Плазма крови	7,66*
	Эритроциты	3,19*

Примечание. * - $p < 0,05$ - достоверность различий по отношению к контролю.

Учитывая тот факт, что в ВНСММ плазмы крови воротной вены преобладал катаболический пул, можно предположить, что именно в плазме крови идет накопление нерегуляторных олигопептидов, т.е. поступивших из полости кишечника токсинов и эндотоксинов, образовавшихся в результате повреждения органов брюшной полости экзотоксином синегнойной палочки.

Выводы

1. Разработанная в эксперимент оригинальная модель синегнойного перитонита подтверждена результатами посева геморрагического экссудата, полученного из брюшинной полости животных.

2. Изменения брюшины и внутренних органов брюшной полости соответствуют картине разлитого перитонита.

3. Динамика ВНСММ в крови воротной вены свидетельствует о катаболических процессах в организме крыс в ранние сроки синегнойного перитонита, при этом разрушение эритроцитов приводит к освобождению некоторых фракций ВНСММ в плазму.

Литература

1. Еськов А.П., Каюмов Р.И., Соколов А.Е. Механизм повреждающего действия бактериального эндотоксина // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 71-74.

2. Козлов В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – Киев: АННА-Т, 2007. – 296 с.

3. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 61-64.

4. Скальский С.В. Фармакоэпидемиология нозокомиальной инфекции в хирургической клинике // Омский научный вестник. – 2003. - № 2 (23). – С. 57-59.

5. Фадеева Т.В. Актуальные проблемы госпитальной инфекции: реинфицирование, суперинфицирование и резистентность возбудителей к антимикробным препаратам // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. - № 5 (51). – С. 298-301.

6. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. - М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ***Сукач М.С.*

Омская государственная медицинская академия

По темпам роста заболеваемости острый панкреатит опережает все другие неотложные заболевания органов брюшной полости. Среди больных острым панкреатитом пациенты с панкреонекрозом составляют в среднем 15-25% [3]. Летальность при панкреонекрозе может достигать 85% [2]. У 73% выживших больных возникает стойкая утрата трудоспособности [8]. При панкреонекрозе развивается печеночная недостаточность, которая усугубляет развитие эндогенной интоксикации, что снижает белоксинтезирующую и детоксикационную функцию органа. Функциональная недостаточность печени развивается в 18-83,9% случаев при деструктивных формах острого панкреатита, что значительно отягощает течение заболевания и в 40-90% наблюдений заканчивается гибелью больных [5]. Цель исследования – выявить функционально-метаболические нарушения печени при экспериментальном панкреонекрозе.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 48 беспородных крысах-самцах массой 294±2 г, наркотизированных эфиром. В I группе (контроль, n=27) проводили срединную лапаротомию, ревизию органов брюшной полости и ушивание раны, что позволяло учитывать влияние операционной травмы на исследуемые показатели. В группе II (опытная, n=21) моделировали панкреонекроз путем введения в поджелудочную железу аутожелчи из расчета 0,15 мл/кг с последующей перевязкой общего желчного протока непосредственно перед местом впадения в двенадцатиперстную кишку (патент РФ № 2290702 «Способ моделирования панкреонекроза»). Через 48 часов у животных контрольной и опытной групп забирали кровь из портальной и печеночной вены. Детоксикационную функцию печени оценивали путем сравнения концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в крови печеночной вены и в крови портальной вены (отдельно в плазме и на эритроцитах), а также в смывах из брюшной полости и по влиянию печени на содержание про- и антиоксидантов. Для оценки вклада разрушенных эритроцитов в развитие эндотоксемии определяли осмотическую резистентность по количественной оценке степени их гемолиза в гипотонических растворах хлорида натрия. Содержание ВНСММ определяли по М.Я. Малаховой [4] на спектрофотометре СФ-46. Отдельно рассчитывали показатели при длинах волн 238, 242 и 246 нм, которые являются спектром катаболического пула ВНСММ. Соотношение прооксидантной и антиоксидантной систем исследовали методом хемилюминесценции (ХЛ). Регистрацию ХЛ осуществляли аппаратом «Хемилюминометр-003» с компьютерным обеспечением по методу Р.Р.

Фархутдинова [7]. Для оценки деструктивных процессов в поджелудочной железе и печени определяли активность ферментов в крови: общей амилазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы Statistica 6.0 с использованием критерия Манна-Уитни, т.к. распределение значений в выборках было неправильным. Величина доверительного интервала, который принят за статистически достоверный в данном исследовании, 95% (уровень значимости p принят равным 0,05).

Результаты и обсуждение. При панкреонекрозе в плазме крови воротной вены отмечалось повышение содержания ВНСММ на 17%, а в плазме крови печеночной вены на 84%. У крыс I группы отмечалось снижение уровня катаболического пула ВНСММ в плазме крови печеночной вены на 50% по отношению к аналогичному показателю крови портальной вены. Во II группе, наоборот, наблюдалось его повышение на 35% (табл. 1). Это свидетельствовало о значительном снижении обезвреживания печенью продуктов распада клеток, тканей, токсических соединений.

Таблица 1

Показатели эндотоксемии при экспериментальном панкреонекрозе

Исследуемый показатель	Вена	Группы животных	
		Контрольная (n=27)	Опытная (n=21)
ВНСММ плазмы, у.е./л	Воротная	1,18±0,09	1,54±0,17*
	Печеночная	1,27±0,13	2,0±0,07*^
ВНСММ эритроцитов, у.е./л	Воротная	2,83±0,23	3,43±0,30*
	Печеночная	2,09±0,10^	3,06±0,11*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^ - $p_{вп-пв} < 0,05$.

Содержание ВНСММ на эритроцитах печеночной вены по сравнению с их содержанием на эритроцитах портальной вены у крыс контрольной группы оказалось меньшим ($2,09 \pm 0,10$ у.е. против $2,83 \pm 0,23$ у.е.). При панкреонекрозе этот показатель уменьшился с $3,43 \pm 0,30$ до $3,06 \pm 0,11$ у.е. Выявлялись также изменения качественного состава ВНСММ. Это проявлялось различиями в распределении экстинций ВНСММ плазмы в интервале длин волн от 258 до 270 нм в группе контрольных животных, при панкреонекрозе – от 262 до 282 нм.

Нами было обнаружено, что при панкреонекрозе накапливаются токсины не только в общем кровотоке, но и в брюшной полости. Так в смывах из нее у животных II группы повышалось содержание ВНСММ на 83%, катаболического пула - на 88%, олигопептидов - на 90%. Содержание олигопептидов в плазме общего кровотока при панкреонекрозе повышалось на 35%, а на эритроцитах - на 18%.

Результаты исследования хемилюминесценции (табл. 2) показали, что в смывах из брюшной полости крыс II группы наблюдалось резкое преобладание

веществ с прооксидантной активностью, о чем свидетельствовало увеличение вспышки и светосуммы в несколько раз. Кроме этого, отмечалось изменение соотношений активности про- и антиоксидантов, наиболее выраженное в плазме крови воротной вены. Вероятно, это объясняется избыточным поступлением из брюшной полости токсинов, обладающих антиоксидантными свойствами, что способствовало уменьшению светосуммы как в плазме воротной вены, так и в плазме печеночной вены. При панкреонекрозе значение вспышки при исследовании плазмы воротной и печеночной вены оставалось на одном уровне, что может свидетельствовать о снижении детоксикационной функции печени.

Таблица 2

Показатели ХЛ плазмы исследуемых групп ($M \pm m$)

Группы	ХЛ плазмы		
	Спонтанная светимость, усл. ед.	Вспышка, усл. ед.	Светосумма, усл. ед.х мин
Контрольная(n=27)	0,31±0,02	1,21±0,05	0,73±0,05
Опытная (n=21)	0,59±0,03*	1,73±0,02*	5,23±0,20*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

При панкреонекрозе возникает гипертензия в панкреатических протоках и их разрыв, в результате чего происходит выход амилазы из клеток и аутолиз паренхимы поджелудочной железы. У животных II группы активность амилазы в воротной вене возрастала на 33% (табл. 3). В отличие от животных контрольной группы, где активность амилазы в печеночной вене снижалось по сравнению с таковой в портальной вене, при панкреонекрозе, наоборот, наблюдалось повышение ее активности на 49%. Гиперферментемия объясняется снижением возможности печени инактивировать амилазу, поступающую из поджелудочной железы, а также попаданием энзима в общий кровоток из разрушенных гепатоцитов, так как известно, что амилаза секретируется не только клетками поджелудочной железы, но и присутствует в печени.

При панкреонекрозе по сравнению с группой контроля наблюдалось повышение активности АлАТ в воротной и печеночной венах на 25% и 31%, а АсАТ - на 23% и 35% соответственно. Увеличение активности маркеров повреждения гепатоцитов косвенно свидетельствовало о деструкции мембран печеночных клеток при панкреонекрозе. Кроме этого, у крыс II группы нами была выявлена тенденция к снижению активности ГГТ в крови портальной вены и печеночной вены.

Осмотическая резистентность эритроцитов в группе контроля составляла 0,35% NaCl. При панкреонекрозе она снизилась до 0,55% NaCl. Возможно, снижение прочности мембран эритроцитов связано с накоплением ферментов печени и поджелудочной железы, ВНСММ и олигопептидов на эритроцитах. Их усиленный гемолиз на фоне сниженной детоксикационной функции печени, в свою очередь, мог увеличивать степень эндогенной интоксикации.

Активность ферментов в воротной (ВВ) и печеночной (ПВ) вене при панкреонекрозе (М±т)

Исследуемый показатель	Вена	Группы животных	
		Контрольная (n=27)	Опытная (n=21)
Амилаза, МЕ/л	Воротная	1636±61,2	1593±142,1
	Печеночная	1598±73,2	2377±237,7*^
АлАТ, МЕ/л	Воротная	50±3,8	67±8,5*
	Печеночная	55±3,9	80±7,6*
АсАТ, МЕ/л	Воротная	131±8,5	169±6,4*
	Печеночная	212±24,3^	326±37,5*^
ГГТ, МЕ/л	Воротная	3,2±0,7	1,3±0,3
	Печеночная	2,5±0,2	2,1±0,5

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^ - $p_{\text{вв-пв}} < 0,05$.

Таким образом, при панкреонекрозе у крыс происходит резкое повышение содержания в крови токсинов, ферментов и продуктов распада ткани поджелудочной железы. Однако при этом патологическом процессе также наблюдается значительное повреждение гепатоцитов, о чем свидетельствует увеличение содержания в сыворотке крови АлАТ и АсАТ. В результате снижается детоксикационная функция печени, что проявляется увеличением содержания катаболического пула ВНСММ, ВНСММ на эритроцитах и олигопептидов в крови печеночной вены по сравнению с контролем и приводит к развитию эндотоксемии.

Литература

1. *Вашетко Р.В.* Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей. - СПб: Издательство «Питер», 2000. - 320 с.
2. *Данилов М.В., Федоров В.Д.* Хирургия поджелудочной железы. - М., 1995. - 512 с.
3. *Костюченко А.Л., Филин В.И.* Неотложная панкреатология. - СПб.: СпецЛит, 2000. - 480 с.
4. *Малахова М.Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 1. - С. 61-64.
5. *Мумладзе Р.Б.* Антиоксидантная терапия острого панкреатита // Анналы хирургии. - 1997. - № 1. - С. 67-70.
6. *Савельев В.С.* Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии. Интенсивная терапия в хирургии // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 9. - С. 367-373.
7. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. - Уфа, 1998. - 90 с.

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ***Храмых Т.П.*

Омская государственная медицинская академия

Синдром эндогенной интоксикации неизбежно сопровождает развитие геморрагического шока и представляет собой сложный многокомпонентный процесс, обусловленный формированием и накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов [0]. При развитии эндотоксемии в организме действует источник токсинов, биологические барьеры, через которые происходит прорыв токсинов за пределы источника токсинов, механизмы переноса токсичных продуктов к «мишеням» через лимфу и кровь, механизмы депонирования, нейтрализации и выделения токсинов, а также эффекторные механизмы интоксикации. Известно, что основной вклад в развитие системной эндотоксемии на ранних сроках геморрагической гипотензии вносят внутренние органы, расположенные под диафрагмой, поскольку испытывают ишемию в период централизации кровообращения. Это закономерно приводит к неконтролируемой активации процессов свободно-радикального окисления и в последующем к формированию эндотоксемии в крови воротной вены. Возникающий реперфузионный синдром приводит к тяжелой полиорганной недостаточности, морфологическим субстратом которой являются прогрессирующие изменения дистрофического характера, в первую очередь, в жизненно важных органах. Наряду с этим, возникают трудности с определением реального вклада в эндотоксемию каждого органа в отдельности. Цель настоящего исследования – выявить механизмы формирования эндогенной интоксикации при геморрагической гипотензии.

Материал и методы. Исследования выполнены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Животных в эксперимент брали спустя 10-12 ч после еды, имея свободный доступ к воде. Крыс наркотизировали тиопенталом натрия (ОАО «Синтез» Курган, Россия) их расчета 25 мг/кг внутривенно, катетеризировали левую общую сонную артерию. Для предупреждения свертывания крови вводили гепарин-натрий («Биохеми», Австрия) из расчета 500 МЕ/кг. У 20 животных моделировали геморрагическую гипотензию острым кровопусканием и поддерживали артериальное давление на уровне 40 мм рт. ст. (патент РФ на полезную модель № 49442 от 27 ноября 2005 г.). На 15-й и 30-й минутах геморрагической гипотензии забирали печень, селезенку, легкие, тонкий и толстый отделы кишечника и готовили из них гомогенаты.

Содержание молекул средней массы (МСМ) в гомогенатах оценивали по методу Н.И. Габриэлян. Кровь забирали из воротной вены и сонной артерии. Концентрацию олигопептидов (ОП) в плазме крови определяли по методу Лоури, а содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах - по М.Я. Малаховой [2, 3]. Интенсивность свободно-

радикального окисления в гомогенатах и крови, а также фагоцитарную активность лейкоцитов в крови оценивали методом хемилюминесценции (ХЛ) [4]. Контрольную группу составили 10 наркотизированных и гепаринизированных крыс с перевязанной левой общей сонной артерией. Результаты обработаны методами вариационной статистики, включая расчет средней арифметической (М), ошибки средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий средних величин определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t-критерий) [1].

Результаты исследования. Уже на 15-й мин геморрагической гипотензии выявлялось существенное увеличение содержания МСМ в гомогенатах тонкого и толстого отделов кишечника на 27% и 57% соответственно по сравнению с контрольными показателями. В этот же период регистрировалось уменьшение концентрации МСМ на 14% относительно контрольного уровня в гомогенате селезенки, а в гомогенатах печени и легких содержание МСМ достоверно не изменялось (табл. 1).

Таблица 1

Содержание МСМ в гомогенатах внутренних органов в различные сроки геморрагической гипотензии (М $\pm$ m)

Этапы исслед.	Тонкая кишка		Толстая кишка		Селезенка		Печень		Легкие	
	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%
Контроль	0,39 $\pm$ 0,02	100	0,24 $\pm$ 0,03	100	0,47 $\pm$ 0,02	100	0,61 $\pm$ 0,04	100	0,33 $\pm$ 0,02	100
Геморрагическая гипотензия										
15 мин	0,50 $\pm$ 0,02*	127	0,37 $\pm$ 0,01*	157	0,41 $\pm$ 0,04*	86	0,58 $\pm$ 0,05*	96	0,35 $\pm$ 0,04*	107
30 мин	0,80 $\pm$ 0,02*	203	0,61 $\pm$ 0,01*	259	0,34 $\pm$ 0,02*	71	0,54 $\pm$ 0,04*	89	0,36 $\pm$ 0,02*	111

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Функциональные нарушения в кишечнике закономерно влияли на изменение состава крови воротной вены, а в последующем и сонной артерии, что убедительно демонстрируют данные, полученные при исследовании содержания ВНСММ в плазме и на эритроцитах крови, взятой из этих сосудов. Так, на 15-й мин геморрагической гипотензии наблюдался значительный прирост ВНСММ в плазме крови воротной вены - на 47% от контрольного уровня и увеличение содержания ОП на 28% относительно контрольных значений. Напротив, на эритроцитах отмечалось понижение концентрации ВНСММ на 61% относительно контрольных показателей (табл. 2). В плазме крови общей сонной артерии регистрировалось повышение содержания ВНСММ на 31% и ОП на 25%, а содержание ВНСММ на эритроцитах значительно уменьшалось и составляло 57% относительно контрольных значений (табл. 2).

В эти же сроки геморрагической гипотензии отмечалось значительное повышение параметров хемилюминесценции в гомогенатах тонкого и толстого отделов кишечника и селезенки (табл. 3). В тонкой кишке светосумма увеличилась на 69%, а вспышка (контроль - 0,47 $\pm$ 0,05; 15 мин - 1,41 $\pm$ 0,03, $p < 0,001$) превысила контрольные значения в 3 раза. В толстой кишке значения светосуммы увеличились в 3,4 раза, вспышки - в 2,1 раза (контроль - 0,76 $\pm$ 0,02; 15 мин - 1,63 $\pm$ 0,07, $p < 0,001$), а спонтанной светимости - в 1,8 раза по сравнению с контролем. В гомогенате

Таблица 2

Динамика ВНСММ и ОП в крови общей сонной артерии (А) и воротной вены (В) крыс в различные сроки геморрагической гипотензии (М±m)

Этапы эксперимента		ВНСММ (усл. ед.)				Олигопептиды, мг/мл	
		Плазма	%	Эритроциты	%	Плазма	%
Контроль (n=10)	В	9,42±0,98 12,03±1,45	100	18,07±0,51 20,43±0,81	100	0,20±0,01 0,33±0,02	100
<i>Геморрагическая гипотензия</i>							
15 мин (n=10)	А	12,37±1,38*	131	10,37±0,76*	57	0,25±0,02*	125
	В	17,64±0,11*	147	7,90±0,38*	39	0,42±0,03*	128
30 мин (n=10)	А	14,35±1,07*	152	26,98±0,89*	149	0,33±0,03*	165
	В	16,72±0,73*	139	16,60±0,31*	81	0,46±0,03*	139

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05).

селезенки также регистрировались повышенные показатели хемилюминесценции. Напротив, в гомогенатах печени и легких выявлялось достоверное снижение всех показателей ХЛ по сравнению с контролем. В печени значения светосуммы были понижены на 32%, вспышки – на 67% (контроль - 2,71±0,02; 15 мин – 0,90±0,04, p<0,001), а спонтанной светимости – на 60%. В легких достоверно были понижены лишь показатели вспышки (контроль - 0,99±0,06; 15 мин – 0,21±0,04, p<0,01) и спонтанной светимости – на 79% и 85%.

Таблица 3

Параметры ХЛ гомогенатов внутренних органов крыс в различные сроки геморрагической гипотензии(М±m)

Гомогенаты внутренних органов (n=10)	Контроль		15 мин		30 мин	
	Свето- сумма, у.е. х мин	Спонтанная светимость, у.е.	Свето- сумма, у.е. х мин	Спонтанная светимость, у.е.	Свето- сумма, у.е. х мин	Спонтанная светимость, у.е.
Тонкая кишка	1,31±0,07	0,34±0,05	2,21±0,06*	0,43±0,06	2,28±0,12*	0,52±0,03*
Толстая кишка	0,95±0,14	0,75±0,11	3,28±0,17*	1,34±0,09*	1,21±0,03*	0,24±0,02*
Печень	4,05±0,07	1,50±0,03	2,78±0,09*	0,60±0,08*	3,76±0,03	0,45±0,05*
Селезенка	1,16±0,12	0,67±0,11	2,75±0,11*	1,35±0,05*	3,93±0,05*	1,91±0,11*
Легкие	1,07±0,09	0,70±0,11	1,31±0,02	0,11±0,01*	2,74±0,08*	1,58±0,07*

Примечание: * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05).

В цельной крови воротной вены отмечалось существенное повышение как спонтанной (в 6,6 раза), так и люминолзависимой ХЛ (в 2,6 раза) по сравнению с контролем (табл. 4). Значения вспышки увеличились на 23%, а светосуммы, напротив, уменьшились на 37% относительно контрольных значений. Однако в эти же сроки в цельной крови и плазме общей сонной артерии выявлялось уменьшение всех показателей хемилюминесценции: люминолзависимая светимость снизилась на 55%, значения вспышки – на 45%, а светосуммы – на 31 % по сравнению с контрольными показателями.

Параметры ХЛ цельной крови и плазмы общей сонной артерии (А) и воротной вены (В) крыс в различные сроки геморрагической гипотензии (М±m)

Этапы эксперимента		ХЛ цельной крови, у.е. х мин		ХЛ плазмы		
		Светосумма, (до инкуб.)	Светосумма, (после инкуб.)	Спонтанная светимость, у.е.	Вспышка, у.е.	Светосумма, у.е. х мин
Контроль (n=10)	А	3,14±0,08	7,50±0,09	0,82±0,02	1,55±0,03	0,37±0,09
	В	1,26±0,06	2,18±0,09	0,23±0,02	0,52±0,02	1,24±0,04
<i>Геморрагическая гипотензия</i>						
15 мин (n=10)	А	2,84±0,04	3,41±0,04*	0,65±0,05	0,83±0,06*	0,25±0,06
	В	8,42±1,26*	5,72±0,74*	0,17±0,02	0,64±0,01*	0,78±0,08*
30 мин (n=10)	А	0,88±0,11*	2,29±0,02*	1,87±0,05*	0,66±0,04*	0,46±0,03
	В	1,14±0,42	1,77±0,21*	0,38±0,03*	0,60±0,03*	0,80±0,16*

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05).

На 30-й мин геморрагической гипотензии наблюдался значительный прирост содержания МСМ в тканях тонкого и толстого отделов кишечника: в 2 и 2,5 раза по сравнению с контрольным уровнем. В ткани легкого концентрация МСМ повышалась только на 11% относительно контрольных показателей, а в печени и селезенке, напротив, отчетливо выявлялась тенденция к понижению содержания МСМ на 11% и 29% (табл. 1). В эти же сроки прирост ВНСММ и ОП в плазме воротной вены составлял 39% и понижение концентрации данных веществ на эритроцитах на 19% относительно контрольных показателей (табл. 2). В плазме крови общей сонной артерии концентрация ВНСММ превышала контрольные значения на 52%, а в эритроцитах - на 49%. Содержание ОП в плазме крови общей сонной артерии увеличилось на 65% (табл. 2).

На 30-й мин геморрагической гипотензии в гомогенатах тонкой кишки и селезенки сохранялись высокие показатели хемилюминесценции, а в легких отмечалось значительное их повышение - в 2,5 раза относительно контрольных значений (табл. 3). В гомогенате печени, по-прежнему, регистрировались низкие показатели вспышки (контроль - $2,71 \pm 0,03$; 30 мин - $0,41 \pm 0,02$, $p < 0,001$) и спонтанной светимости - 15% и 30% по сравнению с контролем. В толстой кишке значения вспышки (контроль - $0,76 \pm 0,02$; 30 мин - $0,41 \pm 0,06$, $p < 0,01$) и спонтанной светимости были значительно понижены и составляли 54% и 32% от контрольного уровня.

Параллельно регистрировалось уменьшение люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови воротной вены на 19% на фоне значительного снижения спонтанной светимости до контрольного уровня (табл. 4). Показатели вспышки в плазме, по-прежнему, превышали контрольные значения на 16%, светосумма была сниженной на 36%. Примечательно, что в этот период регистрировалось увеличение спонтанной светимости плазмы на 64%. В цельной крови общей сонной артерии показатели спонтанной и люминолзависимой светимости были существенно понижены на 70% от контрольного уровня. В плазме крови общей сонной артерии значения вспышки были низкими, а спонтанной светимости и светосуммы возросли в 2,3 и 1,2 раза по сравнению с контролем.

Обсуждение. В наших исследованиях максимум прироста МСМ при моделировании геморрагической гипотензии наблюдался в гомогенатах тонкого и толстого отделов кишечника, причем, в большей степени - последнего. Действительно, экспериментальными исследованиями подтверждена возможность транслокации микрофлоры из просвета и стенки тонкой кишки в мезентериальные лимфатические узлы и кровь воротной вены, что связано с деструктивными изменениями в кишечной стенке. Степень повреждения тканей кишечника напрямую зависит от продолжительности гипоксии и последующей реперфузии. На основании этого можно констатировать, что кишечник принимает непосредственное участие в формировании и последующем развитии эндотоксемии при геморрагической гипотензии, что обусловлено низкой устойчивостью стенки органа к гипоперфузии в период централизации кровообращения.

Прогрессивный прирост преимущественно катаболического пула ВНСММ и нерегуляторных ОП в крови воротной вены обусловлен, по-видимому, изменением проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокацией с последующим повреждением печени и нарушением ее функций [5]. Изменения концентрации МСМ в селезенке и печени могут характеризовать, во-первых, их обезвреживающую функцию на ранних сроках геморрагической гипотензии, когда наблюдалась компенсаторная повышенная утилизация МСМ; во-вторых, устойчивость данных органов к гипоперфузии, что необходимо для поддержания жизнедеятельности других органов, в частности головного мозга, и, в-третьих, высокую способность их к репаративной регенерации.

В легких постепенное увеличение концентрации МСМ свидетельствовало о накоплении токсинов, поступающих с кровью, а в более поздние сроки они сами становились источником, участвуя в формировании системной эндотоксемии. Высокая концентрация ВНСММ закономерно активизирует процессы свободно-радикального окисления в тканях внутренних органов и крови, что согласуется с полученными результатами активности про- и антиоксидантных систем. В результате выраженного уменьшения перфузии непарных органов брюшной полости превалирование прооксидантной системы и одновременно недостаточность систем антиоксидантной защиты значительно усиливаются [6].

Действительно, увеличение показателей светосуммы в гомогенатах кишечника и селезенки при геморрагической гипотензии свидетельствует об активации прооксидантной системы, что подтверждается и высокими показателями вспышки. При этом в цельной крови воротной вены, оттекающей от кишечника и селезенки, также активируются ферменты прооксидантной системы с одновременным снижением антиоксидантной активности и способности лейкоцитов к активации и невозможностью полноценно осуществлять фагоцитоз. Отсутствие прироста и дальнейшее уменьшение показателя фагоцитарной активности лейкоцитов свидетельствует об угнетающем действии на него токсинов крови. Очевидно, что увеличение содержания продуктов перекисидации в крови происходит за счет их вымывания из ранее ишемизированных тканей в лимфу и кровь [0]. Кроме того, усиление процессов перекисного окисления липидов с

накоплением токсичных продуктов, повреждающих клеточные мембраны, способствует развитию эндогенной интоксикации.

В легких повышение антиоксидантной активности на 15-й минуте геморрагической гипотензии сменяется ее угнетением уже к 30-й минуте, о чем свидетельствуют высокие показатели светосуммы и вспышки. В плазме крови общей сонной артерии к 30-й минуте геморрагической гипотензии повышенные показатели вспышки и спонтанной светимости свидетельствуют о снижении антиоксидантной активности и вымывании из легких в кровь продуктов пероксидации и эндотоксинов, что не противоречит данным литературы [0].

Заключение. В целом результаты выполненных исследований позволяют заключить, что максимальная концентрация эндотоксинов регистрируется в ранние сроки геморрагической гипотензии, в первую очередь, в крови воротной вены. Динамика эндотоксемии складывается из способности эритроцитов фиксировать и освобождать с мембраны некоторые фракции ВНСММ в плазму в разные сроки геморрагической гипотензии. Основным источником эндотоксинов в крови воротной вены является кишечник. При этом эндотоксины из кишечника поступают в печень, а существенная разница между содержанием ВНСММ в крови воротной вены и сонной артерии может быть обусловлена нарушением антиоксидантной функции самой печени. Синдром эндогенной интоксикации при геморрагической гипотензии формируется на фоне процессов активации и угнетения свободно-радикального окисления, не совпадающими в различных внутренних органах. Определение динамических показателей хемилюминесценции позволяет объективно оценить состояние про- и антиоксидантных систем в органах и тканях организма при геморрагической гипотензии, что необходимо учитывать в медицине критических состояний.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. - Москва: Практика, 1999. - 459 с.
2. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 1. - С. 61-64.
3. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 3-14.
4. Фархутдинов Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. - Уфа, 1998. - 90 с.
5. Sato H., Kasai K., Tanaka T. et al. Role of Tumor Necrosis Factor- α and interleukin-1 β on lung dysfunction following hemorrhagic shock in rats // Med. Sci. Monit. - 2008. - Vol. 14, № 5. - P. 79-87.
6. Rushing G.D., Britt L.D. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective / Ann Surg. - 2008. - Vol. 247, № 6. - P. 929-937.

МЕХАНИЗМЫ КАРДИТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИТРИПТИЛИНА

Чекмарев Г.В.

Омская государственная медицинская академия

Первые случаи острого отравления психотропными препаратами отмечены в 50-е годы прошлого столетия [0]. В последнее время отмечается рост числа отравлений новыми препаратами с психотропным эффектом: амитриптилином, азалептином, финлепсином. Они занимают одно из ведущих мест в общей структуре отравлений лекарственной этиологии, составляя, по данным Всемирной организации здравоохранения, от 10% до 15% [0]. Токсичность амитриптилина, как и всех трициклических антидепрессантов, обусловлена, в первую очередь, их высокой способностью связываться с белками крови (до 96%), а также длительным периодом полувыведения из организма, который для амитриптилина составляет, по данным литературы, от 31 до 46 часов [0]. Цель настоящего исследования - оценить прямое токсическое действие амитриптилина на миокард.

Материал и методы. Исследования проведены на модели изолированных изоволюмически сокращающихся сердец белых крыс [0]. По данным литературы, средняя терапевтическая концентрация амитриптилина в крови при назначении терапевтических доз составляет 250 нг/мл [0]. Проведено две серии экспериментов: в одной серии в раствор Кребса-Хензелята добавляли амитриптилин в дозе 250 нг/мл (I группа), в другой - 1250 нг/мл (II группа). Проведение подобных экспериментов позволило оценить непосредственное влияние амитриптилина на сократимость и метаболизм изолированного сердца.

Эксперименты выполнены на 30 белых инбредных крысах-самцах массой 210–250 г, наркотизированных тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривенно). Через 15 минут после наркотизации животного производили срединную торакотомию, сердце быстро извлекали из грудной клетки и погружали в охлажденный до 2–4°C раствор Кребса-Хензелята. Предсердия частично удаляли, сердце фиксировали, надев аорту на канюлю установки, межпредсердную перегородку прошивали с целью устранения спонтанного сердечного ритма. Через частично резецированное левое предсердие в левый желудочек вводили латексный баллончик постоянного объема, заполненный раствором Кребса-Хензелята. Перфузию сердца осуществляли ретроградно через аорту раствором Кребса-Хензелята (рН 7,33–7,36), подогретым до 37°C и насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) под давлением 70 мм рт. ст.

Навязывание ритма осуществляли прямоугольными импульсами, длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с частотой 240 мин⁻¹, используя электрокардиостимулятор ЭС-50-1. Латексный баллончик соединяли с датчиком монитора Mindray MEC-1200 для регистрации давления в левом

желудочке. На основании графического материала рассчитывали комплекс силовых (систолическое, диастолическое и развиваемое давление) и скоростных ($+dp/dt \max$ – максимальная скорость увеличения и $-dp/dt \max$ – максимальная скорость снижения внутрижелудочкового давления) показателей, а также дефект диастолы, что позволяло оценивать сократительную функцию сердца [0].

Помимо регистрации давления в левом желудочке, на различных этапах эксперимента забирали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, с определением в них содержания глюкозы, лактата, пирувата, а также активности АлАТ, ЛДГ и миокардиальной фракции КК-МВ. Полученные результаты обрабатывали методами системного анализа с использованием программы «Statistica-6». Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего значения (m). Достоверность различий средних величин определяли с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни (для несвязанных пар) и Вилкоксона (для связанных пар) и параметрического t -критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Через 15 минут перфузии с добавлением амитриптилина в раствор Кребса-Хензелята отмечалось выраженное угнетение сократительной функции миокарда левого желудочка, что выражалось в снижении показателей систолического и развиваемого давлений (табл. 1). Так в I группе систолическое давление в желудочке снизилось на 49%, а развиваемое давление – на 61% по отношению к контролю. Во II группе степень снижения данных показателей была менее значительной: на 41% и 54% соответственно. Также наблюдался достоверный рост внутриполостного диастолического давления: в 2,6 раза и 2,5 раза соответственно, а также выявлялось снижение скоростей сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Скорость сокращения снизилась к концу стабилизации в I группе на 16,4%, скорость расслабления – на 39,8%. Во II группе скорость сокращения уменьшилась на 34,8%, скорость расслабления – на 34% (табл. 1).

Помимо этого, методика эксперимента на изолированном изоволюмически сокращающемся сердце позволяет оценить коронарный проток (табл. 2). При исследовании объемной скорости коронарной перфузии было отмечено уменьшение интенсивности протока под влиянием амитриптилина. Так уже к концу 15-й мин перфузии раствором, содержащим амитриптин, объемная скорость перфузата через изолированные сердца в I группе уменьшилась на 33% по отношению к контролю, а во II группе снизилась почти вдвое (табл. 1). Снижение объемной скорости при перфузии изолированных сердец раствором Кребса-Хензелята, содержащим амитриптин, вероятнее всего, связано с влиянием амитриптилина на тонус гладкомышечных клеток коронарных артерий с развитием относительного дефицита оксида азота и спазма [0, 0].

Для выяснения причин нарушений сократительной функции миокарда проводили пробы с навязыванием ритма высокой частоты (300, 400, 500 мин⁻¹) на фоне продолжавшейся перфузии амитриптилином. Сердца животных опытных групп отвечали выраженным отрицательным инотропным эффектом (табл. 1). При

Влияние перфузии амитриптилином на сократимость миокарда, Ме [LQ;HQ]

Группа	Показатель	Стабилизация	15 мин амитриптин	300 мин-1	400 мин-1	500 мин-1
Контроль (n=10)	СД, мм рт.ст.	66,0 [57,0;78,0]	66,0 [57,0;78,0]	71,5 [65,0;80,0]	79,5 [74,0;87,0]	81,0 [76,0;90,0]
	ДД, мм рт.ст.	3,0 [2,0;4,0]	3,0 [2,0;4,0]	5,0 [4,0;6,0]	8,0 [5,0;10,0]	11,5 [10,0;13,0]
	РД, мм рт.ст.	64,0 [54,0;74,0]	64,0 [54,0;74,0]	65,5 [58,0;77,0]	71,5 [65,0;79,0]	69,0 [66,0;78,0]
	dp/dt, мм рт.ст./с	1765 [1680;1900]	1765 [1680;1900]	Дефект диастолы, мм рт. ст. х с		
	-dp/dt, мм рт.ст./с	1550 [1450;1650]	1550 [1450;1650]			9,9 [8,9;10,4]
250 нг/мл (n=10)	СД, мм рт.ст.	60,0 [41,0;65,0]	34,0 *^ [30,0;43,0]	38,0 *^ [33,0;41,0]	33,0 *^ [32,0;42,0]	29,0 *^ [25,0;41,0]
	ДД, мм рт.ст.	4,0 [3,0;6,0]	8,0 * [5,0;16,0]	8,0 * [5,0;15,0]	8,0 [6,0;13,0]	13,0 *^ [7,0;14,0]
	РД, мм рт.ст.	56,0 [38,0;64,0]	25,0 *^ [15,0;35,0]	26,0 *^ [18,0;34,0]	28,0 *^ [24,0;29,0]	20,0 *^ [19,0;28,0]
	dp/dt, мм рт.ст./с	1650 [1450;1770]	1380 * [1300;1670]	Дефект диастолы, мм рт. ст. х с		
	-dp/dt, мм рт.ст./с	1860 [1670;2050]	1120 * [1030;1150]		8,5 * [5,4;9,6]	25,4 * [18,2;32,4]
1250 нг/мл (n=10)	СД, мм рт.ст.	62,5 [46,0;64,0]	39,0 *^ [35,0;54,0]	44,0 *^ [38,0;57,0]	24,5 *^ [23,0;31,0]	15,0 *^ [13,0;18,0]
	ДД, мм рт.ст.	5,0 [4,0;5,0]	7,5 * [5,0;9,0]	8,5 [6,0;11,0]	9,0 [5,0;12,0]	13,5 *^ [12,0;19,0]
	РД, мм рт.ст.	57,0 [42,0;69,0]	29,5 *^ [27,0;49,0]	33,5 *^ [31,0;48,0]	19,5 *^ [16,0;20,0]	7,5 *^ [6,0;11,0]
	dp/dt, мм рт.ст./с	1727 [1625;1775]	1127 *^ [992;1255]	Дефект диастолы, мм рт. ст. х с		
	-dp/dt, мм рт.ст./с	1242 [1197;1287]	820 *^ [729;898]	6,5 * [4,4;7,6]	35,9 * [25,8;40,5]	59,6 * [55,4; 70,4]

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контролю; ^ - $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню.

частоте стимуляции 500 мин⁻¹ в обеих опытных группах происходило выраженное снижение систолического (на 65% и 81,5%) и развиваемого (на 71%, и 90%) давлений относительно показателей контрольной группы (табл. 1). При этом наиболее выраженное снижение как систолического, так и развиваемого давлений наблюдалось во II группе. Диастолическое давление в I группе увеличивалось относительно исходных значений в 1,6 раза (табл. 1), во II группе - в 1,8 раза по отношению к исходным значениям.

При навязывании ритма высокой частоты в опытных группах дефект диастолы начинал появляться при повышении частоты стимуляции до 300 мин⁻¹, а при частоте 500 мин⁻¹ наблюдался в 100% случаев и был увеличен по сравнению с контролем. Так в I группе дефект диастолы увеличился в 2,6 раза, во II группе - в 6 раз больше, чем в группе контроля (табл. 1).

Для выяснения возможных механизмов кардиодепрессии при остром отравлении различными дозами амитриптилина нами были проведены исследования, позволившие оценить эффективность использования миокардом глюкозы как субстрата для синтеза АТФ, а также выход ферментов в коронарный проток. Как следует из табл. 2, изолированные сердца животных при добавлении к раствору Кребса-Хензелята амитриптилина в разных дозах значительно больше потребляли глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, т.е. на единицу выполняемой функции. Потребление глюкозы увеличивалось пропорционально возрастанию дозы амитриптилина. Это означает, что для обеспечения даже более низкой функции (по сравнению с контролем) кардиомиоцитам сердец отравленных

Таблица 2

Влияние амитриптилина на потребление глюкозы, выделение лактата пирувата и ферментов в коронарный проток изолированными сердцами крыс при гипоксической перфузии, Ме [LQ: HQ]

Группа	Показатель	Стабилизация	15 минут амитриптилин
Контроль	Глюкоза, ммоль/мин кг	142 [135;145]	
	Лактат, ммоль/мин кг	41,0 [39,0;46,0]	
	Пируват, ммоль/мин кг	2,0 [1,0;3,1]	
	АСТ, ммоль /мин г	1,9 [1,5;2,6]	
	ЛДГ, ммоль / мин г	0,5 [0,3;1,0]	
	КК-МВ, МЕ	1,4 [1,0;1,7]	
250 нг/мл	Глюкоза, ммоль/мин кг	155,2 [138;169]	205 [^] [198;210]
	Лактат, ммоль/мин кг	65,5 [43,2;76,1]	88,5* [^] [84,1;92,1]
	Пируват, ммоль/мин кг	4,4 [2,9;6,4]	18,1* [^] [15,4;19,1]
	АСТ, ммоль /мин г	1,5* [1,1;2,4]	2,4* [^] [2,3;2,4]
	ЛДГ, ммоль / мин г	0,2 [0,1;0,3]	1,0* [^] [0,9;1,1]
	КК-МВ, МЕ	1,5 [1,3;2,1]	1,7* [^] [1,6;1,9]
1250 нг/мл	Глюкоза, ммоль/мин кг	155 [141;160]	270* [^] [250;2980]
	Лактат, ммоль/мин кг	46,1 [41,2;51,4]	220,10* [^] [198;245]
	Пируват, ммоль/мин кг	3,4* [2,1;4,1]	34,1* [^] [33,1;37,1]
	АСТ, ммоль /мин г	1,5 [0,9;1,8]	3,5* [^] [3,4;3,6]
	ЛДГ, ммоль / мин г	1,7 [1,1;2,5]	2,3* [^] [2,1;2,4]
	КК-МВ, МЕ	1,1 [0,90;1,80]	1,9* [^] [1,8;2,0]

Примечание. * - p<0,05 по отношению к контролю; ^ - p<0,05 по отношению к исходному уровню.

животных требуется гораздо больше энергетических субстратов [0]. При этом данные таблицы 2 наглядно иллюстрируют дозозависимый эффект развившихся повреждений миокарда.

Повышенное выделение изолированными сердцами в проток лактата на 15-й минуте перфузии амитриптилином (в 2,1 и 5,2 раза по сравнению с контрольными значениями) свидетельствует о выраженном нарушении процессов утилизации глюкозы в цикле Кребса. Выделение в проток больших количеств пирувата, в свою очередь, подтверждает факт нарушения утилизации глюкозы кардиомиоцитами сердец животных [0]. Таким образом, амитриптин в высоких дозах усиливает анаэробный гликолиз в кардиомиоцитах, а также приводит к нарушениям молекулярных механизмов транспорта энергии в клетках миокарда путем ингибирования отдельных ферментов креатинкиназного челночного механизма [0]. Кроме того, повышенный выход пирувата в коронарный проток косвенно свидетельствует о повреждении митохондрий кардиомиоцитов под влиянием амитриптилина [0].

Перфузия изолированных сердец различными дозами амитриптилина вызывает не только нарушения энергетического обмена миокарда, но и увеличивает выход ферментов (АсАТ, ЛДГ, КК-МВ) в коронарный проток (табл. 2). Утечка ферментов в коронарный проток находится также в прямой зависимости от введенной дозы препарата. В период перфузии амитриптилином дозозависимо возрастал выход ферментов в коронарный проток. К 15-й минуте перфузии в обеих экспериментальных группах выход АСТ возрос в 1,3 раза и в 1,8 раза по отношению к контролю. Содержание ЛДГ увеличилось в 2,0 и 4,6 раза, а КК-МВ фракции - в 1,2 раза и 1,35 раза по отношению к контролю. Как известно, увеличение выхода в коронарный проток ферментов различной ультраструктурной локализации указывает на повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов [0].

Заключение. Таким образом, в опытах на изолированных сердцах крыс в период перфузии амитриптилина отмечается снижение сократительной функции миокарда, наблюдающееся в период стабилизации и усугубляющееся при навязывании ритма высокой частоты и при гипоксической перфузии, что проявляется выраженным снижением скоростных и силовых показателей сократимости и ростом диастолического давления в левом желудочке. Помимо этого, в этот период выявлялись существенные нарушения метаболизма миокарда, выразившиеся в изменении концентрации метаболитов углеводного обмена в коронарном перфузате при повышении потребления глюкозы на 1 мм рт. ст. и увеличении выхода ферментов в коронарный проток.

Литература

1. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. – Омск, 2002. – 203 с.
2. Хальфин Р.А., Сенцов В.Г. Эпидемиология острых отравлений и некоторые медико-социальные аспекты организации специализированной токсикологической помощи в свердловской области. – Екатеринбург, 1999. – 154 с.

3. *Kisely S.* An epidemiologic study of psychotropic medication and obesity-related chronic illnesses in older psychiatric patients // *Can. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 269-274.

4. *Miyamoto S.* Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // *Mol. Psychiatry.* – 2005. – № 10. – P. 79-104.

5. *Zemrak W.R., Kenna G.A.* Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation // *Am. J. Health Syst. Pharm.* - 2008. – Vol. 65, № 11. – P. 1029-1038.

УДК 616.714/.716+616.83]-001-003.282-008.331.1

**ЛИКВОРНОЕ ДАВЛЕНИЕ И КРАНИОСПИНАЛЬНЫЙ
КОМПЛАЙНС У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ
ТРАВМОЙ**

Говорова Н.В.

Омская государственная медицинская академия

Одним из важнейших вторичных патогенетических факторов повреждения мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ) является внутричерепная гипертензия [5, 7]. Комплекс механизмов компенсации при внутричерепной гипертензии определяется свойством податливости, т.е. способности краниоспинальной системы адаптироваться к увеличению объема [1, 7, 10]. Первым ответом на появление и распространение дополнительного объема является использование резерва эластичности мозгового вещества и свободных пространств внутри черепной коробки. Податливость краниоспинальной системы также обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости. Именно преобладание резорбции позволяет освободить дополнительные пространства для отекающего мозга, сдерживая развитие микроциркуляторных нарушений. По мере истощения резерва краниоспинального комплайна эффективное церебральное перфузионное давление обеспечивается за счет повышения системного давления, что позволяет преодолевать возросшее периферическое сопротивление кровотоку. Система ауторегуляции мозгового кровообращения противодействует этому за счет резерва вазодилатации. Таким образом, краниоспинальный комплайнс является первой линией защиты при внутричерепной гипертензии. Повышению внутримозгового давления предшествует достаточно продолжительная стадия компенсации, в течение которой происходит прогрессивное уменьшение внутричерепного комплайна [1, 2]. В литературе отсутствуют публикации, посвященные оценке динамики краниоспинального комплайна и ликворного давления на фоне различных вариантов инфузионной терапии. Цель исследования - оценить динамику ликворного давления (ЛД) и краниоспинального комплайна (КСК) у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой на фоне различных вариантов инфузионной терапии.

Материал и методы. Обследовано 88 пациентов с тяжелой ЧМТ. Критерии отбора: нарушение сознания 8 и менее баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) в течение первых суток, отсутствие фоновой и сопутствующей патологии. Обследовали лиц обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. В зависимости от проводимой инфузионной

терапии пациенты были разделены на две группы. В I группу вошло 54 больных с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ, получавшие инфузионно-трансфузионную терапию на основе солевых растворов, и свежзамороженную плазму без инфузии препаратов гидроксиптилкрахмала (ГЭК). Во II группу вошло 34 больных с благоприятным исходом тяжелой ЧМТ, в составе инфузионной терапии у которых использовался при наличии показаний раствор гипдоксиэтилированного крахмала 450/0,7 (препарат «Стабизол» с молекулярной массой 450 кД и коэффициентом замещения 0,7). Больные получали комплексную интенсивную терапию в соответствии с существующими протоколами и рекомендациями [3, 6]. Всем больным проводили спинальную инвазивную внутричерепную манометрию с расчетом краниоспинального комплайнса и коэффициента «давление-объем». Исследование выполняли с помощью аппарата ИиНД 500/75 «Тритон» (фирма «Тритон ЭлектроникС», Екатеринбург) в соответствии с рекомендованным протоколом [4]. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Statistica 5.0». Различия между зависимыми выборками оценивали с помощью t-критерия для зависимых выборок и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA), степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность сравниваемых величин оценивали при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Использование стабизола (группа II) оказало статистически значимое влияние на динамику показателей, характеризующих внутричерепное давление и плотность мозга. По данным дисперсионного анализа ANOVA (Фридман), между группами I и II статистически значимое различие было выявлено по величине ликворного давления ($n=88$, $df=1$, $\chi^2 = 15,74$, $p < 0,0001$), коэффициенту давление/объем ($n=88$, $df=1$, $\chi^2 = 9,04$, $p = 0,003$) и краниоспинальному комплайнсу ($n=88$, $df=1$, $\chi^2 = 39,13$, $p < 0,0001$). Из трех исследованных показателей коэффициент давление/объем оказался наименее информативным (табл.).

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа динамики показателей ликворного давления (P_0), коэффициента давление-объем и краниоспинального комплайнса у пациентов группы I (без стабизола) и II (со стабизолом) в посттравматическом периоде

Сравниваемые параметры	Показатели анализа по Спирмену		
	r	t (N-2)	p
<i>Пациенты без стабизола (группа I)</i>			
Ликворное давление-комплаинс	-0,25	-3,18	0,002
Комплаинс- коэффициент давление/объем	0,70	11,85	<0,0001
<i>Пациенты со стабизолом (группа II)</i>			
Комплаинс - ликворное давление	-0,68	-8,94	<0,0001
Комплаинс - коэффициент давление/объем	0,88	18,17	<0,0001
Ликворное давление – коэффициент давление/объем	-0,65	-8,27	<0,0001

Это объясняется тем, что внутричерепное содержимое представляет собой комплекс физически и механически неоднородных компонентов, поэтому давление в одном из компонентов может не соответствовать давлению в остальных.

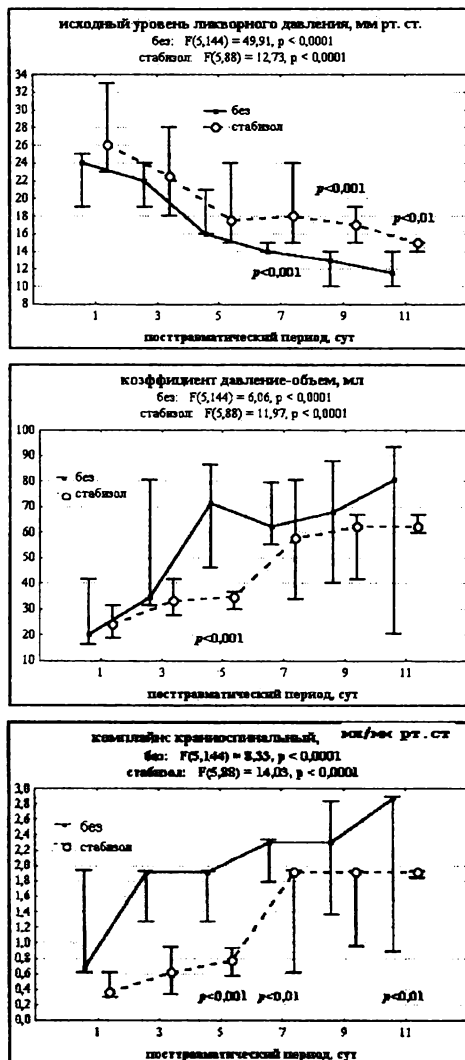


Рис. 1. Ликворное давление, коэффициент давление-объем и краниоспинальный комплаинс у пациентов группы I (без стабизола) и II (стабиол).

В динамике посттравматического периода ликворное давление в обеих группах снижалось с 24-26 мм рт. ст. (медиана) при поступлении до 11-15 мм рт. ст. через 11 суток после травмы (рис. 1). При этом краниоспинальный комплайнс увеличивался от 0,4-0,6 до 2-2,8 мл/мм рт. ст. Такая величина ликворного давления (24-26 мм рт. ст.) соответствует выраженной внутричерепной гипертензии, при которой приоритетную роль в поддержании механизмов церебральной защиты играет краниоспинальный комплайнс [1, 2]. Однако при этом определенную роль играет и ауторегуляция мозгового кровотока. В случае ее сохранения включается резерв вазодилатации, что позволяет поддержать перфузию головного мозга на прежнем уровне [2].

Парный сравнительный анализ по срокам показал, что наиболее чувствительным является изменение краниоспинального комплайнса. В группе II этот показатель становился ниже такового в группе I уже через 5 суток после начала лечения. Значимые различия по ликворному давлению выявлялись только через 7 суток посттравматического периода. В более отдаленном периоде (9- и 11-е сутки) различия между группами сохранялись, что свидетельствует о достаточно стойком эффекте стабизола (рис. 1).

Проведенный корреляционный анализ также показал наличие различий по характеру и степени связи между изученными показателями. Зависимость между краниоспинальным комплайном и ликворным давлением у пациентов, для лечения которых использовали стабизол, существенно выше. Таким образом, эффект стабизола заключался в том, что именно снижение ликворного давления приводило к клинически значимому увеличению комплайнса, и, следовательно, к увеличению компенсаторных возможностей механизмов церебральной защиты.

Заключение. Таким образом, использование стабизола, с одной стороны, позволяет эффективно корректировать гиповолемию, а с другой, несколько увеличивает ликворное давление и снижает краниоспинальный комплайнс, что уменьшает компенсаторные возможности механизмов церебральной защиты. Однако последний эффект необходимо рассматривать во временном аспекте и, вероятно, с учетом уровня внутричерепной гипертензии. На фоне использования стабизола снижение ликворного давления до 18-20 мм рт. ст. в период 5-7 суток приводит к более значительному увеличению комплайнса, чем в группе пациентов без стабизола. Более сильную связь между комплайном и ликворным давлением при использовании стабизола выявил также корреляционный анализ.

Литература

1. *Белкин А.А.* Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью // Интенсивная терапия. – 2005. – №1(1). – С. 33-37.
2. *Белкин А.А., Зислин Б.Д., Доманский Д.С.* Мониторинг краниоспинального комплайнса при церебральной недостаточности // Анест. и реаниматол. - 2010. - № 2. – С. 34-36.
3. *Зислин Б.Д., Чистяков А.В., Белкин А.А. и др.* Мониторинг низких давлений // Вестник интенсивной терапии. – 2001. - № 3. – С. 38-41.

4. Молчанов И.В. Принципы интенсивной терапии изолированной черепно-мозговой травмы // Анест. и реаниматол. – 2002.- № 3. – С. 12-17.
5. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга (методологические основы). – СПб., 1999. – 253 с.
6. Царенко С.В. Современные подходы к интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Анест. и реаниматол. – 2003. – № 2. – С.45-49.
7. Царенко С.В. Нейрорезанатомия. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: Медицина, 2005. – 352 с.

УДК 618.3+616.523

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ АКТИВАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Долгих Т.И., Шелев М.В., Минакова Е.Ю.

Омская государственная медицинская академия

Неблагоприятная экологическая обстановка, рост вирусных инфекций, снижение иммунорезистентности и уровня социальной защиты способствуют существенному увеличению числа больных герпесвирусными инфекциями в России [5, 7]. Одними из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека, занимающих ведущие места в структуре вирусных заболеваний, являются герпетическая инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса человека 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Это определяется повсеместным распространением вирусов и постоянным ростом инфицирования популяции. Наиболее тяжелые формы вызывает вирус герпеса, для которого характерна иммунотропность, пожизненная персистенция в организме и резистентность к существующим методам терапии [9]. Взаимодействие вирусов семейства *Herpesviridae* с иммунной системой человека определяет разнообразие клинических форм [4]. Герпесвирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания со смертельным исходом.

Установлена роль герпесвирусов в формировании врожденной и приобретенной патологии, оценивается их вклад в перинатальные потери на различных территориях [1, 3, 8, 12]. В настоящее время герпетические инфекции рассматриваются в качестве ведущего фактора формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте [2], определяя в дальнейшем здоровье ребенка [6, 11]. В г. Омске за последние 10 лет отмечается высокий уровень антенатальной смертности (среднепогодеглетний показатель 4,9 на 1000 беременных) и рост заболеваемости внутриутробными инфекциями (преимущественно за счет герпесвирусных инфекций) доношенных новорожденных (Тпр.=9,0%). По данным этиологической расшифровки, в формирование перинатальной патологии значительный вклад вносят вирусы семейства *Herpesviridae*. Неадекватность иммунного ответа и клиническая манифестация инфекционной патологии чаще всего происходит вследствие реактивации герпесвирусов, что определяет направление поисков предикторов

развития инфекции. Используемый в настоящее время стандартный подход к диагностике ЦМВ- и ВПГ-инфекций, основанный на выявлении специфических антител классов IgM и IgG, показал свою низкую клиническую эффективность. Внедрение в практику теста на определение авидности ЦМВ-IgG несколько расширило диагностические возможности в отношении ЦМВ-инфекции [10], однако не повлияло на установление фазы инфекционного процесса при ВПГ-инфекции. Выше изложенное обосновывает необходимость совершенствования диагностического алгоритма, прежде всего, в группах высокого риска по реализации внутриутробной инфекции и развитию герпесвирусных инфекций на фоне вторичного иммунодефицита.

Целью исследования явилась оптимизация диагностики герпесвирусных инфекций на основе определения IgA к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов.

Материал и методы. С целью оценки клинической эффективности стандартного алгоритма проведен анализ результатов обследования 20781 пациента из групп высокого риска в возрасте от периода новорожденности до 60 лет за период 2009-2011 годы. Основным материалом для исследования служили: кровь (сыворотка, плазма, лейкоцитарно-моноцитарная взвесь), моча и соскобы из предполагаемого очага инфекции. Использованы следующие методы:

- иммуноферментный анализ (ИФА), направленный на выявление специфических антител классов IgM и IgG на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.), а ВПГ-IgA – на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия);

- биочип для выявления ЦМВ-IgA – на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия);

- молекулярно-генетический метод - полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на обнаружение ДНК ВПГ-1,2 и ЦМВ с применением наборов «АмплиСенс» с детекцией по конечной точке (ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва);

- реакция иммунофлюоресценции (РИФ) для выявления антигенов – «ранних белков» ВПГ и ЦМВ на наборах «Vircell S.L.» (Испания).

Анализ данных осуществлялся с использованием лабораторной информационной системы «Алтэй» (Москва) и с помощью авторской программы «Статистический анализ клинико-лабораторных данных для прогнозирования риска развития патологии R_MED» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011614225). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с использованием двухвыборочного t-теста для групп с разными дисперсиями, при ненормальности распределения использовался критерий Манна-Уитни. Для анализа номинальных данных применяли критерий Фишера и χ^2 Пирсона, для определения достоверности различия долей при частотном анализе модифицированный метод Макнамара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Первый фрагмент работы посвящен оценке

распространенности ЦМВ-инфекции в различных возрастных категориях. Результаты исследований 11475 случаев, представленных в табл. 1, показали следующее. В возрасте от 5 дней до года жизни ребенка ЦМВ-инфекция в острой форме, верифицированная по наличию специфических IgM, встречалась в 14,5% случаев. При этом при исследовании клеток крови ДНК вируса обнаружена лишь в 3,4% случаев, т.е. в 4,3 раза реже ($p<0,05$) по сравнению с синтезом IgM, а антигены «ранних белков» ЦМВ - в 5,7% случаев, т.е. в 2,5 раза ($p<0,05$) реже по сравнению с результатами серологического теста, но в 1,7 раза чаще ($p<0,05$), чем при использовании ПЦР. Иммуноглобулины класса IgG встречались у 78,0% детей первого года жизни, что снижало диагностическую значимость теста ввиду их трансплацентарной передачи. В связи с этим проведено выявление IgA к ЦМВ. Интерес к данному классу иммуноглобулинов обусловлен тем, что они не проникают через плаценту (в отличие от IgG-антител, для которых характерна трансплацентарная передача) и являются антителами, синтезируемыми в организме плода и ребенка.

При обследовании 294 детей с подозрением на инфекцию IgA к ЦМВ встречались в 14,2% случаев, что подтверждало наличие активной инфекции. Персистенция ЦМВ (с учетом его избирательности по отношению к почечному эпителию) установлена при исследовании мочи методом ПЦР у 35,7% и методом РИФ – у 42,6% детей первого года жизни. Выше перечисленное свидетельствует о целесообразности параллельного использования прямых методов (ПЦР и РИФ) и тестов на наличие ЦМВ-IgM и IgA. При обследовании детей от года до трех лет жизни IgM выявлялись в 22,0%, IgA - у 18,3%, ДНК вируса в крови - в 4,16%, а антигены «ранних белков» - в 16,6% случаев. Результаты тестирования мочи на наличие антигенов (положительный результат - в 45,7% случаев) либо ДНК (выделена у 64,7% детей) свидетельствуют о рациональности использования этих тестов на первом уровне диагностики, учитывая неинвазивность метода и доступность для амбулаторно-поликлинической сети, с последующим исследованием крови (при необходимости) для уточнения фазы инфекционного процесса.

Обследование детей дошкольного возраста показало целесообразность использования ИФА для выявления IgM (их синтез доказан в 28,4%) и IgA к ЦМВ, которые дополнительно были обнаружены у 10,0% детей, что коррелировало с наличием «ранних белков» - обнаружены в 21,0% случаев ($r=0,68$ и $r=0,75$ соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что именно в этом возрасте происходит заражение детей ЦМВ вследствие расширения контактов с внешним миром. У детей данной возрастной группы в соскобах со слизистой полости рта выявлены антигены и ДНК (в 19,4% и 37,5% случаев соответственно).

В возрасте от 7 лет до 14 лет латентное течение ЦМВИ встречалось в 62,7% случаев. Острая фаза инфекции подтверждена обнаружением IgM в 20,2%, а ДНК вируса – в 4,8% случаев. В 14,0% случаев присутствовали специфические IgA, а в 15,5% случаев - «ранние белки» вируса. Именно в подростковом периоде инфицированность ЦМВ увеличивалась до 90,3%. О реактивации инфекции свидетельствовала продукция специфических IgA у 13,3% пациентов. «Ранние

белки» вируса в клетках крови в данной возрастной группе определялись в 4,8%, а при исследовании соскоба со слизистой полости рта в 5,5 раза чаще ($p<0,01$).

Положительные результаты на наличие IgA при тестировании крови пациентов группы высокого риска в возрасте от 18 лет до 30 лет подтвердило частоту реактивации ЦМВ (на фоне снижения частоты синтеза специфических IgM). При этом антиген в соскобах со слизистой полости рта выявлен у 30,0% пациентов. В возрастных группах от 30 до 40 лет, от 40 лет до 50 наблюдалась аналогичная ситуация. Прямые методы (ПЦР и РИФ) выявили активность ЦМВ в 27% и 32% случаев. У пациентов старше 50 лет реактивация вирусной инфекции, подтвержденная синтезом IgM и IgA, встречалась в 23,7% случаев, при этом «ранние белки» ЦМВ в лейкоцитарной взвеси были обнаружены в 9,1% случаев, а в клетках со слизистой оболочки полости рта – в 17,3% случаев.

Второй фрагмент работы был посвящен изучению маркеров активности ВПГ-инфекции в различных возрастных категориях. Анализ 9306 случаев, представленных в табл. 2, показал следующее. У детей в возрасте от 5 дней до 1 года, обследованных с подозрением на инфекцию, специфические IgM к ВПГ и ДНК вируса в лейкоцитарной взвеси выявить не удалось, а антигены были детектированы в 5,3% случаев, что свидетельствует о целесообразности использования данного теста в диагностическом алгоритме. Заражение детей ВПГ было подтверждено по синтезу IgA у 3,4% детей. При этом иммуноглобулины класса IgG встречались у 78,7% пациентов и, очевидно, у детей первых месяцев жизни были получены ребенком трансплацентарно.

При обследовании детей в возрасте от года до трех лет IgM выявлялись в 1,9%, IgA - в 2,5%, а «ранние белки» ВПГ были выявлены в 3,84% случаев, что также свидетельствовало о низкой инфицированности детей. Обследование детей дошкольного возраста (4-6 лет) показало целесообразность выявления IgM (были положительными в 6,25% случаев) и IgA (определены в 31,0% случаев) для подтверждения реактивации. В данной возрастной группе в полости рта антигены вируса обнаруживался в 26,3% случаев. У детей в возрасте от 7 до 14 лет латентное течение ВПГ встречалось в 62,5% случаев, специфические IgA - в 41,6%, антигены «ранних белков» - в 2,63%. В подростковом периоде инфицированность ВПГ составляла 65,0%. При этом по содержанию IgA реактивация инфекции подтверждена у каждого второго наличием в соскобах со слизистой оболочки полости рта антигенов вируса в 32,2% случаев и коррелировала с наличием клинических проявлений ($r=0,69$).

У лиц в возрасте от 18 лет до 30 лет реактивация ВПГ подтверждена синтезом IgA и наличием антигена в очаге инфекции (32,0%). Выявление ДНК и антигенов в слизистой оболочке полости рта позволяли верифицировать диагноз у 27,0% и 32,0% пациентов, а у лиц более старшего возраста реактивация вирусной инфекции подтверждена продукцией IgM в 13,3% случаев, а IgA - в 59,1% случаев (в 4,4 раза чаще; $p<0,01$). Антигены ВПГ обнаружены в 25,7% случаев в лейкоцитарной взвеси и в 39,5% случаев - при исследовании соскобов со слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали

Таблица 1

Частота лабораторных маркеров ЦМВ-инфекции в различных возрастных группах

110

Возраст	n	Исследование																	
		IgA, абс (%)		IgM, абс (%)		IgG, абс (%)		ДНК-кровь, абс (%)		ДНК-зев, абс (%)		ДНК-моча, абс (%)		Ag кровь, абс (%)		Ag рот, абс (%)		Ag моча, абс (%)	
		обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.
0-1	1882	294	42 (14,2%)	110	16 (14,5%)	89	69 (78,0%)	352	12 (3,4%)	28	1 (3,6%)	14	5 (35,7%)	565	32 (5,7%)	6	0	424	181 (42,6%)
1-3	1078	60	11 (18,3%)	301	69 (22,9%)	118	79 (66,9%)	48	2 (4,16%)	7	1 (14,2%)	34	22 (64,7%)	210	35 (16,6%)	31	6 (19,3%)	269	123 (45,7%)
4-6	557	20	2 (10%)	176	50 (28,4%)	76	58 (76,3%)	19	0	16	6 (37,5%)	8	1 (12,5%)	114	24 (21,0%)	36	7 (19,4%)	109	49 (44,9%)
7-14	543	57	8 (14,0%)	143	29 (20,2%)	94	59 (62,7%)	21	1 (4,76%)	15	1 (6,66%)	2	1 (50,0%)	90	14 (15,5%)	48	15 (31,2%)	73	33 (45,2%)
15-18	179	30	4 (13,3%)	33	4 (12,1%)	31	28 (90,3%)	13	0	7	0	1	0	21	1 (4,76%)	34	9 (26,4%)	9	3 (33,3%)
19-20	178	29	6 (20,6%)	33	4 (12,1%)	39	32 (82,0%)	35	0	9	0	1	0	9	0	20	6 (30,0%)	3	2 (66,6%)
21-30	3741	461	71 (15,4%)	847	71 (8,38%)	1112	969 (87,1%)	492	2 (0,4%)	113	4 (3,53%)	18	1 (5,55%)	367	17 (4,63%)	311	83 (26,6%)	20	9 (45,0%)
31-40	2368	324	35 (10,8%)	500	36 (7,2%)	682	621 (91,0%)	313	2 (0,63%)	86	0	20	0	214	8 (3,73%)	216	60 (27,7%)	13	7 (53,8%)
41-50	603	123	15 (12,1%)	76	5 (6,57%)	121	114 (94,2%)	79	1 (1,26%)	44	1 (2,27%)	0	0	31	3 (9,67%)	125	41 (32,8%)	4	1 (25,0%)
51-60	346	80	9 (11,2%)	40	5 (12,5%)	61	58 (95,0%)	39	1 (2,56%)	25	0	2	0	22	2 (9,09%)	75	13 (17,3%)	2	1 (50,0%)
Итого	11475	1478	203 (13,7%)	2259	289 (12,8%)	2423	2087 (86,1%)	1411	21 (1,49%)	350	14 (4,0%)	100	30 (30,0%)	1643	136 (8,3%)	902	240 (26,6%)	926	409 (44,1%)

Таблица 2

Частота лабораторных маркеров ВПГ-инфекции в различных возрастных группах

Возраст	n	Исследование													
		IgA, абс (%)		IgM, абс (%)		IgG, абс (%)		ДНК-кровь, абс (%)		ДНК-зев, абс (%)		Ag кровь, абс (%)		Ag рот, абс (%)	
		обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.	обсл.	обн.
0-1	1161	148	5 (3,37%)	75	0	66	52 (78,7%)	346	1 (0,28%)	38	0	487	26 (5,33%)	1	0
1-3	253	40	1 (2,5%)	54	1 (1,85%)	50	21 (42,0%)	34	0	6	0	52	2 (3,84%)	17	4 (23,5%)
4-6	165	29	9 (31,0%)	32	2 (6,25%)	40	22 (55,0%)	7	0	11	1 (9,09%)	27	1 (3,7%)	19	5 (26,3%)
7-14	268	60	25 (41,6%)	48	1 (2,08%)	56	35 (62,5%)	18	0	9	0	38	1 (2,63%)	39	8 (20,5%)
15-18	126	28	14 (50,0%)	16	3 (18,7%)	20	13 (65,0%)	11	0	5	0	15	2 (13,3%)	31	10 (32,2%)
19-20	157	28	12 (42,8%)	27	1 (3,7%)	35	28 (80,0%)	23	0	11	2 (18,1%)	11	1 (9,09%)	22	7 (31,8%)
21-30	3699	518	291 (56,1%)	799	44 (5,5%)	1060	991 (93,4%)	401	1 (0,24%)	119	6 (5,04%)	479	41 (8,55%)	323	102 (31,5%)
31-40	2424	362	235 (64,9%)	467	16 (3,42%)	654	630 (96,3%)	282	1 (0,35%)	99	2 (2,02%)	306	26 (8,49%)	254	82 (32,2%)
41-50	692	156	105 (67,3%)	75	5 (6,66%)	113	109 (96,4%)	84	0	51	3 (5,88%)	73	11 (15,0%)	140	39 (27,8%)
51-60	361	93	55 (59,1%)	30	4 (13,3%)	47	45 (95,7%)	34	0	26	1 (3,84%)	35	9 (25,7%)	96	38 (39,5%)
Итого	9306	1462	752 (51,4%)	1623	77 (4,7%)	2141	1946 (90,8%)	1240	3 (0,24%)	375	15 (4,0%)	1523	120 (7,87%)	942	295 (31,3%)

высокую диагностическую значимость выявления IgA к ЦМВ и ВПГ во всех возрастных группах, что позволяет расширить потенциал лабораторной службы в диагностике врожденной и приобретенной герпесвирусной инфекции. Для верификации диагноза целесообразно использовать комплекс лабораторных тестов, включающий наряду с определением специфических IgM и IgA детекцию ДНК или антигенов («ранних белков» ЦМВ и ВПГ), что позволяет улучшить диагностику за счет выявления активных форм инфекций.

Литература

1. Азаркова Л.А., Бухарина И.Ю., Габитова Н.А. Опыт использования современных алгоритмов диагностики и лечения перинатально значимых инфекций у женщин с невынашиванием беременности // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – С. 11-14.
2. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. - № 6. – С. 34-39.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – Москва, 2010. – Т. 9. №3. – С. 61-71.
4. Гервазиева В.Б., Самойликов П.В. Взаимодействие вирусов семейства Herpesviridae с иммунной системой человека // Аллергология и иммунология. – 2010. - Т. 11, № 1. – С. 31-41.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2006. – 301 с.
6. Ким Е.И., Лучанинова В.Н., Бурмистрова Т.Н. Влияние внутриутробных инфекций на состояние здоровья детей раннего возраста // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - № 2. – С. 74-76.
7. Кудин А.П., Германенко И.Г., Астапов А.А. Роль Herpes simplex в патологии человека // Медицинские новости. – 2004. - № 5. – С. 11-14.
8. Подколзова Н.М., Скворцова М.Ю., Мельникова Н.И., Острейков И.Ф. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 27-32.
9. Халдин А.А., Комратова О.Н., Гетия Т.Б. Иммунная профилактика простого герпеса: от стандарта к индивидуальному подходу // Герпес. – 2008. – № 2. – С. 20-22.
10. Dangel V., Bader U., Enders G. Improvement of cytomegalovirus avidity testing by adjusting the concentration of CMV-specific IgG in test samples // J. Clin. Virol. - 2006. - № 3. – P. 303-309.
11. Kimberlin D.W. Herpes Simplex Virus Infections of Newborn // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. – 2009. - № 39. - P. 7-23.
12. Murth V., Kennea N.L. Antenatal infection inflammation and fetal tissue injury // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 479-489.

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Жёлтикова Е.Н., Ахмедов В.А.

Омская государственная медицинская академия

Мировая цивилизация вплотную столкнулась с проблемами, вызванными атеросклерозом, начиная с середины XX века. По данным ВОЗ, в настоящее время во всем мире от сердечнососудистых заболеваний ежегодно умирает около 17 млн. человек. Предполагается, что в 2020 году общая численность умерших от сердечнососудистых заболеваний может достигнуть 25 млн. человек. Эпидемиологические и клинические наблюдения показали, что ИБС в настоящее время является одной из основных причин инвалидизации населения в экономически развитых странах. Это медико-социальная проблема номер один как в России, так и во всем мире. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в РФ почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС.

На протяжении последних двух десятилетий на территории Омской области также отмечается неуклонный рост частоты сердечнососудистых заболеваний. Данная группа заболеваний на протяжении многих лет сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения нашей области. Основным патогенетическим фактором ИБС является нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде вследствие атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Используемые антиангинальные препараты, снимая болевой синдром, не защищают кардиомиоциты от последствий ишемии. Это и предопределило актуальность нового подхода в лечении больных ИБС, заключающегося в противодействии метаболическим проявлениям ишемии [3]. По этой причине в настоящее время в кардиологии наряду с традиционными антиангинальными, антиагрегантными и антикоагулянтными средствами [2] у пациентов со стенокардией и острым коронарным синдромом с достаточной эффективностью стали использовать миокардиальные цитопротекторы [4].

Под термином «кардиопротекторы» понимают лекарственные вещества, устраняющие нарушение, в первую очередь, метаболизма и функций мембран и предупреждающие его необратимые последствия, т.е. препятствующие гипоксии. По механизму возникновения все гипоксии подразделяют на гипоксическую (любые расстройства дыхательного аппарата), циркуляторную (возникает при нарушении транспорта кислорода кровотоком), гемическую (связана с недостатком гемоглобина или его неспособностью связывать кислород) и тканевую (неспособность тканей утилизировать кислород в связи с поражением ферментной системы) [2].

Кардиопротекторы оптимизируют энергетический обмен миокарда в

условиях ишемии, что повышает его жизнеспособность [4]. Классические кардиопротекторы (цитопротекторы) осуществляют защиту кардиомиоцита от ишемии/реперфузии на уровне клетки и, таким образом, оказывают положительное влияние на гемодинамику. Выделяют две группы лекарственных препаратов с кардиопротекторным эффектом: прямого действия (уменьшают выраженность влияния экзо- и эндогенных факторов непосредственно на кардиомиоциты в норме и при патологии сердечной мышцы) и непрямого (уменьшают нагрузку на сердечную мышцу, влияя на другие органы и системы) [3].

Эффект прямых кардиопротекторов обусловлен как местным (стабилизация мембран, влияние на обмен веществ, сосудорасширяющий эффект), так и центральным действием (нейрогенная регуляция сосудистого тонуса). К кардиопротекторам относят препараты прямого действия (уменьшают нагрузку на миокард, снижая, таким образом, вероятность развития или предупреждая нарушения метаболизма в сердечной мышце) и непрямого (уменьшают нагрузку на сердечную мышцу, влияя на другие органы и системы) [3, 4].

Учитывая основные точки приложения, прямые кардиопротекторы можно отнести к трем основным классам лекарственных средств: модулирующие функцию клеточной мембраны; стабилизирующие клеточные мембраны; влияющие на обмен веществ в миокарде. Позитивным эффектом модуляторов функций клеточной мембраны является разобщение процессов возбуждения и сокращения (снижение силы и частоты сердечных сокращений). Кроме того, вследствие угнетения фермента АТФазы снижается утилизация макроэргических фосфатов и потребление кислорода; предотвращается неблагоприятное накопление ионов кальция в митохондриях.

В основе защитного действия препаратов, стабилизирующих мембраны кардиомиоцитов, лежит уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов, что способствует более эффективному использованию углеводов в качестве источника энергии, стабилизации мембран митохондрий, лизосом. Кардиопротекторный эффект препаратов, влияющих на обмен веществ в миокарде, связан с сохранением в нем пула креатинфосфата, повышением содержания АТФ вследствие угнетения окисления жирных кислот и использования в качестве источника энергии глюкозы.

Если рассматривать цитопротекторы как антигипоксантами, то выделяют субстратные антигипоксантами, регуляторные антигипоксантами и пластические регуляторы обменных процессов на фоне гипоксии. Субстратные антигипоксантами должны обеспечивать сохранение, если не восстановление запасов АТФ, которые быстро расходуются в активно функционирующей, но гипоксичной ткани миокарда. Ведущее место по экстренности воздействия на фоне развитой картины тканевой гипоксии занимают субстратные антигипоксантами. Регуляторные антигипоксантами рассматриваются как средства блокады избыточной тироксиновой активности, возникающей на фоне гипоксии и связанного с ней стресса.

Пластические регуляторы обменных процессов - еще одна группа антигипоксантов, эффект которых объясняется перестройкой обменных процессов под влиянием наработки структурных белков и ферментов, определяющих

энергообеспечение тканей [2]. Уменьшение степени метаболического повреждения, возникающей при ишемии, является альтернативным подходом к лечению ИБС [2]. За счет принципиально иного механизма действия препараты, влияющие на метаболизм миокарда, открывают новый подход к лечению пациентов с ИБС [4]. Известно, что при достаточном поступлении кислорода энергетический метаболизм в сердечной мышце обеспечивается за счет окисления глюкозы и свободных жирных кислот. В условиях ишемии окисление глюкозы замедляется, а свободных жирных кислот - усиливается [5].

Медикаментозные средства, обладающие кардиопротекторным эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран, препятствуя развитию необратимого их повреждения и реперфузии [1]. Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, при этом возникают нарушение перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода ведет к изменениям метаболизма кардиомиоцитов. При ишемии миокарда отмечают недостаточное снабжение миокарда кислородом, нарушение структуры левого желудочка; переключение с аэробного на анаэробный гликолиз для продукции АТФ. Последнее обуславливает истощение запаса АТФ и креатинфосфата в клетке, усиление внутриклеточного ацидоза [6], что также способствует возникновению дисфункции ионных каналов, повышению уровня натрия, кальция, снижению калия, активации нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Эти сдвиги способствуют еще большему образованию свободных радикалов и повреждению мембран, нарушению микроциркуляции [5].

Клеточный ацидоз уменьшает синтез АТФ и приводит сначала к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда, электрофизиологическим нарушениям (выражающимся в изменениях зубца Т и сегмента ST на ЭКГ) и к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемический каскад» [2].

Метаболические процессы в сердце поддерживаются за счет энергии, которая образуется при расщеплении двух основных субстратов - глюкозы и свободных жирных кислот. При нормальном поступлении кислорода окисление жирных кислот является наиболее важным источником АТФ в сердечной мышце. При дефиците кислорода в миокарде равновесие в использовании двух субстратов нарушается: на ишемизированном участке начинают накапливаться недоокисленные производные свободных жирных кислот. В свою очередь накопление свободных жирных кислот приводит к ишемическому повреждению миокарда. В состоянии ишемии кислород используется в основном для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к ингибированию окислительного декарбоксилирования. Накопление недоокисленных жирных кислот вызывает снижение образования АТФ. Ингибирование окислительного декарбоксилирования ведет к нарушению сократительной функции миокарда вследствие избыточного накопления ионов Са, к клеточному ацидозу, вызванному накоплением лактата и ионов Н.

Таким образом, изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии

рассматриваются как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности, с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на клеточный метаболизм.

Литература

1. *Акимов А.Г., Полумисков В.Ю.* Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // *Terra medica nova*. – 2005. - № 4. – С. 6-9.

2. *Маколкин В.И., Глезер М.Г., Жарова Е.И. и др.* Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // *Кардиология*. – 2000. - № 9. – С. 106-119.

3. *Гуревич М.А.* Цитопротективные препараты, оптимизирующие метаболизм миокарда // *Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца*. - Изд. 3-е, перераб. и доп. - М., 2006. - С. 247-258.

4. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Цитопротекторы: внутренние болезни. Сердечнососудистая система : учеб. пособие для системы послевузов. подготовки врачей. - М., 2007. - С. 420-422.

5. *Essop M., Opie L.* Metabolic therapy for heart failure // *Eur Heart J*. – 2004. – Vol. 25. – P. 1765-1768.

6. *Lee L., Horowitz J., Frenneaux M.* Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // *Eur Heart J*. – 2004. – Vol. 25. – S. 634-641.

УДК 618.3-008.6:612.118.24

МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

Есипович Т.В., Баинов С.В., Долгих В.Т.

Омская государственная медицинская академия

Ежегодно у 200 млн. женщин в мире наступает беременность, у 137,6 млн. из них она заканчивается родами. Каждый год около 585 тыс. женщин умирает от причин, связанных с осложнениями беременности [1, 7]. В России гестоз и эклампсия занимают одно из первых трех мест среди причин материнской смертности, периодически уступая первенство кровотечениям и септическим осложнениям [3]. В структуре причин перинатальной смертности и заболеваемости лидирует гестоз [8]. Частота развития гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 15,5% до 30,5% от общего количества родов [4, 11]. Более того, в последние годы отмечается увеличение частоты гестоза, особенно сочетанных и стерто протекающих форм заболевания. Известно, что, чем раньше формируется гестоз во время беременности, тем более тяжелым и неблагоприятным в плане исходов для матери и плода бывает его течение [6, 9].

Рост частоты гестоза объясняется, с одной стороны, улучшением диагностики ранних, доклинических форм, а с другой – увеличением числа беременных группы высокого риска по развитию данного осложнения, неблагоприятными социальными факторами, недостаточным и нерациональным

питанием, несоблюдением рекомендаций врача [2]. По данным ряда исследований, частота сочетанных гестозов возросла до 70-85% [8]. Для сочетанных гестозов характерны ранние клинические проявления и более тяжелое течение, при этом обычно преобладают симптомы экстрагенитального заболевания, на фоне которого развился гестоз. Наблюдается существенный рост тяжелых и атипичных форм гестоза [6]. При этом необходимо отметить важную особенность - течение гестоза на современном этапе часто характеризуется несовпадением клинической картины с истинной тяжестью патологических изменений, происходящих в организме. Установлено, что в основе гестоза лежит нарушение функции эндотелия. Таким образом, гестоз – это эндотелиоз, возникающий сначала в сосудах бассейна маточно-плацентарного кровотока, а в дальнейшем распространяющийся на всю сосудистую систему. Ухудшение условий микроциркуляции индуцирует активацию тромбоцитов и коагуляционного каскада в целом. Это обстоятельство на фоне гиперкоагуляции, свойственной беременности, и нарушение антикоагулянтной защиты эндотелия способствует развитию хронической формы ДВС-синдрома. Цель исследования: изучить возможность диагностики степени тяжести гестоза беременности с помощью пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии и оценить степень достоверности данного маркера.

Материал и методы. Работа выполнена на базе родильного дома Областной клинической больницы и Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии Росздрав. Для решения поставленных задач было обследовано 90 женщин, разделенных на две группы: контрольную (I группа) и основную (II группа). Обе группы были представлены первобеременными женщинами. Контрольную группу составили 26 беременных (средний возраст $26,2 \pm 1,6$ лет). Критериями включения служили: физиологическое течение беременности, срок беременности 30 недель и более, отсутствие симптомов гестоза, отсутствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения, плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода во время настоящей беременности, отсутствие сердечнососудистых заболеваний, нейроэндокринных и аутоиммунных заболеваний, заболеваний печени, почек и поджелудочной железы, отсутствие гестоза в анамнезе, добровольное письменное согласие на участие в исследовании. В основную группу включено 64 беременных. В зависимости от степени тяжести гестоза основная группа была разделена на подгруппы [7], сопоставимые по возрасту: III₁ – средний возраст $25,7 \pm 1,2$ лет, III₂ и III₃ подгруппы – $24,9 \pm 1,5$ и $27,3 \pm 2,3$ лет соответственно. Критерии включения: отсутствие сердечнососудистых, нейроэндокринных и аутоиммунных заболеваний, заболеваний печени, почек и поджелудочной железы, наличие гестоза различной степени тяжести во время настоящей беременности, добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Нами проанализирована информация о семейном, наследственном анамнезе, трудовой деятельности, образовании, перенесенных заболеваниях, менструальной функции, уточнены данные о течении беременности. Эндотелийзависимую дилатацию сосудов оценивали, используя пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии [5] и аппарат «Aloka SSD-3500»

(Япония). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ «Biostat», «MedCalc» и Statistica 6.0 [10]. Проверке статистических гипотез предшествовало определение характера распределения. Определяли основные параметры статистики (показатели центральной тенденции и рассеяние). В зависимости от характера распределения и равенства дисперсий использовали или параметрические (t-критерий Стьюдента, ANOVA, корреляционный анализ по Пирсону), или непараметрические (критерий Манна-Уитни или Колмогорова-Смирнова для парного сравнения независимых выборок, ANOVA Краскела-Уоллиса для множественного сравнения, корреляционный анализ по Спирмену) методы проверки статистических гипотез. Мощности статистического исследования и необходимое количество наблюдений в сравниваемых группах пациентов для получения достоверных результатов, профилактики появления ошибок первого и второго рода определяли с помощью соответствующих инструментов из пакета Statistica 6.0 bkb MedCalc. Сравнение относительных величин проводили с помощью точного критерия Фишера двустороннего или критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение. В подгруппе беременных с гестозом легкой степени в 53,1% случаев осложнение беременности возникло в сроке более 38 недель, в 3,1% – при переносенной беременности, в сроках 36-38 недель - в 31,3% случаев, в сроках 34-36 недель – в 9,4% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Сроки начала гестоза у беременных различных подгрупп основной группы

Сроки начала гестоза	Подгруппа II ₁		Подгруппа II ₂		Подгруппа II ₃	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
До 28 недель	0	0	1	5,55	5 (p=0,001) [#]	35,7
28-32 недель	0	0	2	11,11	3 (p=0,02) [#]	21,4
32-34 недель	1	3,1	4 (p=0,05) [^]	22,23	2	14,3
34-36 недель	3	9,4	6	33,33	2	14,3
36-38 недель	10	31,3	4	22,23	2	14,3
> 38 недель	17	53,1	1 (p=0,002) [^]	5,55	0 (p=0,002) [#]	0
> 42 недель	1	3,1	0	0	0	0
Всего	32	100	18	100	14	100
Сравнение всех подгрупп ($\chi^2=44,18$, Df=12, p<0,0001) [*]	Сравнение подгруппы III ₁ и III ₂ ($\chi^2=21,35$, Df=6, p<0,002) [*]		Сравнение подгруппы III ₁ и III ₃ ($\chi^2=29,31$, Df=6, p<0,0001) [*]		Сравнение подгруппы III ₂ и III ₃ ($\chi^2=6,81$, Df=5 p=0,24)	

Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы при множественных межгрупповых сравнениях по всем срокам начала гестоза при p<0,05 (тест χ^2). ^ (II₁ и II₂), # (II₁ и II₃) - различия между подгруппами статистически значимы при парных межгрупповых сравнениях по одному сроку при p?0,05 (точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса). Между подгруппой II₂ и II₃ статистически значимых различий нет.

В клинической картине гестоза легкой степени среднее систолическое АД составило 122,1±5,7 мм рт.ст., диастолическое 79,1±3,8 мм рт.ст. Среднее АД соответствовало цифрам 93,7±3,1 мм рт.ст. При этом в 25% случаев АД находилось в пределах нормы. При оценке функции почек в 71,9% случаев выявлена протеинурия от 0,033 до 0,132 г/л (табл. 2). У всех пациенток наблюдался отечный

синдром той или иной степени выраженности. Прибавка массы тела за период беременности составила $12,6 \pm 3,2$ кг.

Начальные клинические проявления при гестозе средней степени тяжести выявлялись в 5,55% случаев беременности до 28 недель, в 28-32 недели – в 11,11% случаев, в 32-34 недели – в 22,23% случаев, в 34-36 недель – в 33,33% случаев, в 36-38 недель – в 22,23% случаев и в сроке беременности более 38 недель – в 5,55% случаев. При анализе клинической симптоматики гестоза средней степени тяжести в сравнении с показателями гестоза легкой степени тяжести отмечалось увеличение систолического АД на 11,6%, диастолического – на 12,3% ($p > 0,05$), уровень протеинурии находился от 0,132 г/л до 1,0 г/л в 16,6% случаев ($p = 0,042$).

Таблица 2

Клиническая характеристика беременных основной группы в зависимости от тяжести гестоза ($M \pm m$)

Критерии	Основная группа		
	Гестоз легкой степени (n=32)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжелой степени (n=14)
Систолическое АД, мм рт.ст.	$122,1 \pm 5,7$	$138,2 \pm 4,3^*$	$141,2 \pm 4,2$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$79,1 \pm 3,8$	$90,3 \pm 3,2^*$	$93,7 \pm 3,9$
САД, мм рт.ст.	$93,7 \pm 3,1$	$103,8 \pm 4,2^*$	$124,2 \pm 5,1^*$
Отсутствие артериальной гипертензии, абс./(%)	8 (25)	1 (5,6)	0 (0)
Уровень протеинурии, абс. (%):	23 (71,9)	12 (66,6)	
- 0,033-0,132 г/л	-	3 (16,7)	1 (7) ($p = 0,001$) [*]
- 0,132-1,0 г/л	-	1 (5,6)	8 (57,1) ($p = 0,027$) [*]
- 1,0-3,0 г/л	-	-	5 (35,7) ($p = 0,043$) [*]
Отсутствие протеинурии, абс./(%)	9 (28,1)	2 (11,1) [*]	0 (0)
Выраженность отечного синдрома:			
- отеки I степени	20 (62,5)	10 (55,6) [*]	2 (14,4) ($p = 0,043$) [*]
- отеки II степени	12 (37,5)	6 (33,3)	6 (42,8)
- отеки III степени	-	2 (11,1) [*]	($p = 0,049$) [*]
Отсутствие отеков	-	-	0
Общая прибавка веса за беременность, кг	$12,6 \pm 3,2$	$14,1 \pm 3,9$	$17,6 \pm 4,7$
Классическая триада симптомов, абс. (%)	10 (31,3)	14 (77,8) [*]	14 (100)
Средний возраст, лет	$25,7 \pm 1,2$	$24,9 \pm 1,5$	$27,3 \pm 2,3$

Примечание: * – различия статистически значимы между подгруппами при $p < 0,05$ (количественные признаки: t-критерий Стьюдента, критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для парного сравнения; качественные признаки: точный критерий Фишера двусторонний при $p < 5$ и критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Выраженный отечный синдром был выявлен в 61,2% случаев, при этом отеки III степени отмечались в 22,3% случаев ($p = 0,013$), прибавка массы тела на момент поступления составила $14,1 \pm 3,9$ кг, что статистически значимо не различалась в сравниваемых подгруппах беременных. Проведенная оценка клинических симптомов у беременных подгруппы II₃ в сравнении с группой II₂

показала, что САД было выше на 20,3%, уровень протеинурии – на 32,5%, возрастала выраженность отеочного синдрома. Таким образом, на основании клинических симптомов провести дифференциальную диагностику гестоза легкой и средней степени несколько затруднительно.

В нашем исследовании был применен способ диагностики степени тяжести гестоза с помощью пробы с временным пережатием плечевой артерии. Для этого на уровне верхней трети плеча накладывалась манжета, в ней создавалось давление выше исходного систолического на 30 мм рт. ст. Давление сохранялось в течение 5 минут и затем быстро стравливалось. Изменение диаметра плечевой артерии и параметров кровотока регистрировалось при ультразвуковом исследовании с помощью дуплексного сканирования. Оценивались параметры в исходном состоянии, через 1, 3, 5, 8 и 12 минут после проведения пробы. Регистрировалось время возвращения диаметра сосуда к исходным величинам.

При оценке результатов пробы у группы сравнения нами было выявлено, что через 1 минуту после декомпрессии отмечалась вазодилатация исследуемого сосуда, а через 3-5 мин сосуд возвращался к исходному диаметру, что являлось свидетельством адекватного выброса эндотелиоцитами релаксирующих и констрикторных факторов. У пациенток с гестозом легкой степени на 1-й минуте наблюдался вазоспазм, а к 5-8-й минуте он сменялся вазодилатацией с последующей нормализацией диаметра сосуда.

У беременных подгруппы III₂ к 5-й минуте декомпрессии отмечалось уменьшение просвета артерии, сохранявшееся на протяжении всего периода пробы. При гестозе тяжелой степени длительный вазоспазм начинался уже на 3-й минуте и не имел тенденции к обратному развитию в течение 14 минут.

Таким образом, мы получили возможность диагностировать переход состояний «нормальная беременность > гестоз легкой степени > гестоз средней степени > гестоз тяжелой степени» на основании пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии. На основании клинической картины поставить диагноз гестоза в ряде случаев затруднительно вследствие субъективной оценки симптомов. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии является достоверным методом диагностики степени тяжести гестоза. Данный метод является высокочувствительным именно для диагностики гестоза легкой степени на доклинической стадии. Диагностика гестоза легкой степени на доклинической стадии позволит своевременно провести медикаментозное лечение и предупредить утяжеление гестоза.

Литература

1. Башмакова Н.В., Крысова Л.А., Ерофеев Е.Н. Современные подходы к профилактике гестоза // Акушерство и гинекология. – 2006. - № 5. – С. 45-47.
2. Ветров В.В. Эфферентная терапия в акушерском стационаре (шестилетний опыт работы) // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 53-59.
3. Кулаков В.И. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии. – М.: Трида-Х, 2000. - 306 с.
4. Медвинский И.Д. Современная концепция полиорганной

недостаточности при гестозе. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери и новорожденного. – Екатеринбург, 1999. – С. 25–32.

5. *Моисеева И.В., Краснова Н.А.* Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза // Вестник СамГУ. – 2006. – Т. 6, № 2. – С. 65–71.

6. *Решетняк Ю.Г., Пикалов И.В., Маринкин Ц.О.* Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при гестозах различной степени тяжести // Сибирский консилиум. – 2004. – № 4. – Р. 11–13.

7. *Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З.* Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 3–5.

8. *Серов В.Н.* Гестоз – современная лечебная тактика // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 13. – С. 2–6.

9. *Сидорова И.С., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А.* Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике // Гинекология. – 2005. – Т.7, № 2. – С. 45–49.

10. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

11. *Greer I.A.* Endothelin, elastase, and endothelial dysfunction in preeclampsia // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – Р. 558–565.

УДК: 616-001-008.9:541.515

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Иванов А.В., Лукач В.Н., Долгих В.Т., Глуценко А.В., Орлов Ю.П.

Омская государственная медицинская академия

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Большинство критических состояний протекает в условиях активации свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одним из факторов, обеспечивающих увеличение продукции активных форм кислорода, является увеличение пула катаболически активных ионов металлов переменной валентности, и в частности Fe^{2+} [1]. При травматической болезни (ТБ), когда имеются множественные переломы длинных трубчатых костей и костей таза, происходит излитие крови во внесосудистое пространство с формированием межтканевых, внутриполостных (гематоракс) и забрюшинных гематом, в составе которых эритроциты подвергаются гемолизу [3]. В результате гемолиза эритроцитов освобождается большое количество железа (в 1000 мл крови – 606 мг), но система транспорта и утилизации может перенести только 50–98 мг железа [5]. Таким образом, можно предположить, что при ТБ возможно резкое увеличение концентрации каталитически активных ионов Fe^{2+} в результате их

резорбции из гематом. Цель исследования - изучить роль ионов железа в механизмах, влияющих на интенсивность свободно-радикального окисления при травматической болезни.

Материалы и методы. Исследование проведено у 15 пациентов с ТБ (7 женщин и 8 мужчин) в возрасте $35,1 \pm 5,4$ лет, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии для гнойно-септических больных Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска. Все пациенты поступали в период до 3 часов с момента получения травмы (сочетание переломов бедра, костей таза, ребер, что сопровождалось формированием межмышечных и забрюшинных гематом). Тяжесть состояния оценивалась по шкале тяжести APACHE II и соответствовала на момент госпитализации $18,5 \pm 3,2$ баллов. Пациенты получали объем инфузируемых препаратов с учетом имевшейся кровопотери и тяжести травматического шока.

В разные сроки (1-, 3- и 5-е сутки) у пациентов исследовали стандартными методами концентрацию общего и свободного гемоглобина (СГ), сывороточного железа (СЖ), общую железосвязывающую способность сывотки (ОЖСС), концентрацию билирубина, активность АЛАТ и АсАТ. Концентрацию трансферрина определяли имунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Konelab-20» с реактивами фирмы «SENTINEL», Италия. Общую антиоксидантную активность (ОАА) сывотки крови изучали с помощью микропланшетного колориметрического теста и реактивов фирмы «Labor Diagnostica Nord GmbH», веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) по М.Я. Малаховой (1995), олигопептидов по Лоури (1951). Интенсивность процессов свободно-радикального окисления СРО изучали методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (Fe^{2+} -ХЛ) по Р.Р. Фархутдинову (1995). В группу контроля были включены данные 10 доноров с аналогичным блоком исследований.

Экспериментальное исследование проведено на 30 белых крысах линии Вистар массой 170 ± 20 г. Крыс наркотизировали этиловым эфиром. Животным наносилась травма в средней трети бедра с обеих сторон путем компрессии в тисках фирмы «Ellix» (Индия), в результате которой отмечено формирование межмышечной гематомы и полное нарушение целостности диафиза бедренной кости. Эквивалентная травма у человека сопровождается кровопотерей 1500-2000 мл и развитием травматического шока [3]. Животным первой группы травма нанесена без использования хелатора комплексов железа десферала, во второй группе ($n=10$) с предварительным (за 1 час до нанесения травмы) внутривентральным введением десферала в дозе 80 мг/кг. 10 животных составили группу контроля. Забор крови проводили спустя 2 часа после травмы. У животных исследовали концентрацию трансферрина и вязкость крови на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+Pro при разных скоростях сдвига. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических методов (t-критерий Стьюдента), непараметрических критериев (Манна-Уитни), пакета прикладных программ Biostat и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При поступлении у всех пациентов имела место постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжелой степени (табл. 1) с максимальным развитием к третьим суткам. При этом отмечалось 7-кратное, по сравнению с контролем, увеличение концентрации свободного гемоглобина в крови, 3-кратное снижение концентрации сывороточного железа, 5-кратное - трансферрина. К 3-м суткам происходило дальнейшее снижение содержания трансферрина (на 60%) и только к 5-м суткам отмечалось увеличение до 70% от исходного уровня. Концентрация сывороточного железа к 3-м и 5-м суткам возросла только на 10%. При этом показатель ОЖСС в течение всего периода наблюдения достоверно не изменялся. Поскольку железо в сыворотке крови присутствует и транспортируется в комплексе с трансферрином, есть основания полагать, что уменьшение концентрации сывороточного железа при травматической болезни является вторичным по отношению к снижению уровня транспортного белка. Вместе с тем, как показывают результаты исследования, изменилась не только концентрация, но и свойства циркулирующего трансферрина, что проявлялось в снижении его сродства к ионам железа, поскольку уровень его фракции у всех пациентов уменьшался при стабильной ОЖСС.

Таблица 1

Показатели обмена железа и свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью в различные периоды после травмы (М±m)

Показатели	Дни исследования			Контроль
	1 (n=15)	3 (n=15)	5 (n=15)	
Гемоглобин, г/л	67,3±7,90*^	56,3±4,40^	84,12±6,89	133,5±4,15
Трансферрин, МЕ/л	53,8±7,28*^	32,7±2,20"	72,5±4,04	282,2±14,48
ОАА, усл.ед.	0,59±0,53*^	0,11±0,14"	0,48±0,29	1,46±0,14
Сыв. железо, мкмоль/л	6,2±3,31*	7,1±2,58	7,2±3,01	19,3±2,18
ОЖСС, мкмоль/л	53,7±7,23	58,3±8,61	57,8±10,81	52,1±7,13
Св. Нб крови, г/л	0,68±0,22*^	0,46±0,09"	0,55±0,05	0,13±0,02
Св. Нб мочи, г/л	0,41±0,13*	0,36±0,15	0,33±0,31	0,14±0,04
Светосумма, усл.ед.	0,97±0,14*^	7,15±0,34"	2,15±0,28	0,72±0,01
Быстрая вспышка, усл.ед.	0,67±0,14*^	2,02±0,37	1,20±0,42	1,22±0,02
Спонтанная светимость усл.ед.	0,35±0,12^	1,62±0,23"	0,29±0,09	0,31±0,04

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении с данными контроля; ^ - $p < 0,05$ при сравнении с данными 3 суток; " - $p < 0,05$ при сравнении с данными 5 суток.

Общая антиоксидантная активность непосредственно после травмы была снижена до 15%, а к 3-м суткам уменьшалась, вплоть до нулевого значения у пациентов с шоком II-III степени. К 5-м суткам отмечалось увеличение общей антиоксидантной активности, но она была на 50-80% меньше данных контроля. Показатели Fe^{2+} -ХЛ в течение первых часов после травмы имели тенденцию к снижению до 10% от данных контроля, а к 3-м суткам было отмечено увеличение всех параметров.

Активация свободно-радикального окисления, выявлявшаяся на 3-и сутки и недостаточность антиоксидантной системы, являются следствием снижения концентрации трансферрина, естественного антиоксиданта [5]. Таким образом,

при травматической болезни наблюдается дисбаланс между нарастающим оксидантным напряжением и снижающейся активностью антиоксидантной системы. Поскольку истинного дефицита железа в организме при этом нет, а скорее имеет место, наоборот, его избыток в виде восстановленной фракции, то патогенетически оправданной является антиоксидантная терапия, эффектом которой должно стать связывание избытка ферроионов с целью блокады процессов свободно-радикального окисления, что тем самым позволит повлиять на исход травматической болезни в целом. В этой связи наиболее эффективным нам представляется использование хелаторов железа [2, 4].

Учитывая полученные данные о нарушенном обмене железа у пациентов с травматической болезнью, пациентке М. 27 лет был однократно введен десферал в дозе 80 мг/кг массы тела. При этом было отмечено параллельное повышение в 2,3 раза концентрации трансферрина с достижением нормальных его значений и увеличение уровня общей антиоксидантной активности, на что указывало увеличение интенсивности процессов свободно-радикального окисления в 1,5 раза. Данные, полученные в эксперименте, соответствовали процессам, происходившим в клинике. Так при определении вязкости крови у подопытных животных через 2 часа после травмы крови (табл.2) отмечено ее снижение на высоких скоростях сдвига.

Таблица 2

Показатели изменения вязкости крови у экспериментальных животных на фоне предварительного введения десферала в дозе 80 мг/кг (М±т)

Скорость сдвига	150	100	50	20
Контроль (n=10)	1,63±0,07	2,45±0,08	4,36±0,11	2,48±0,09
С десфералом (n=10)	1,81±0,09*	2,71±0,24	3,63±0,21*	1,92±0,18*
Без десферала (n=10)	1,47±0,07^	1,86±0,19*^	3,00±0,11*^	3,20±0,12*^

Примечание. * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ^ - $p < 0,05$ в сравнении с данными первой группы.

Данный факт косвенно отражает кровоток в крупных сосудах и может свидетельствовать о гемодилюции при проводимой инфузионной терапии. При низких скоростях сдвига вязкость крови, наоборот, возрастала, так как низкий диапазон скоростей воспроизводит условия кровотока в венозном отделе микроциркуляторного русла. При использовании десферала вязкость крови при высоких скоростях сдвига становилась практически нормальной, либо немного повышенной, а при низких скоростях была умеренно снижена. При определении трансферрина у животных отмечалось уменьшение его уровня по отношению к контролю на 10-15%, а после использования десферала - рост концентрации трансферрина, который составил 25% и достигал нормальных значений.

На основании полученных данных можно говорить о том, что использование в эксперименте десферала как хелатора комплексов железа приводило к снижению уровня восстановленного железа, являющегося мощным прооксидантным фактором, приводящим к образованию активных форм

кислорода и инициации ПОЛ – одного из основных механизмов повреждения эндотелиальных клеток. Как известно, десферал является антидотом железа и это его единственное свойство [2, 4]. Таким образом, улучшение микроциркуляции происходит за счет связывания свободного железа, что приводит к снижению повреждающего действия активных форм кислорода и, в первую очередь, ионов железа на эндотелий сосудов на фоне роста трансферриновой емкости крови.

Выводы

1. Травматическая болезнь сопровождается нарушением обмена железа, которое проявляется уменьшением трансферриновой емкости крови и активацией процессов свободно-радикального окисления. Повреждение клеток при реперфузии ишемизированной ткани (совпадающее с началом 3-х суток) опосредовано множеством факторов, ключевым из которых является свободно-радикальное окисление, а восстановление кровотока резко усиливает оксидантные процессы при сниженной мощности антиоксидантной системы.

2. В эксперименте убедительно показано, что использование десферала в качестве антиоксиданта с целью связывания феррионов снижает интенсивность процессов свободно-радикального окисления, нормализует вязкость крови, что приводит к улучшению микроциркуляции.

3. Полученные данные позволяют судить о необходимости дальнейшего исследования нарушенного обмена железа при травматической болезни и использования десферала в качестве одного из вариантов защиты клеток в условиях оксидативного стресса.

Литература

1. *Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В.* Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. - Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. - Москва, 2009. - 220 с.

2. *Кольцова Г.Н., Щербинина С.П., Минина Л.Т., Мещанов А.Ю.* Механизм действия хелаторов железа // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 40-44.

3. *Межидов С.Х., Тама А.И.* Метаболизм железа при травматической болезни // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - № 2. – С. 88-91.

4. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2008. - № 13. – С. 54-61.

5. *Cadet E., Gadenne M., Rochite J.* Donnes recentes sur metabolisme du fer : un etat de transition // La revue de medecine interne. - 2005. - № 26. – С. 315-324.

**РОЛЬ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИИ ПНЕВМОНИИ ПЕРИОДА
НОВОРОЖДЕННОСТИ***Иванова А.М., Пальянов С.В., Лукач В.Н., Орлов Ю.П.*

Омская государственная медицинская академия

Одним из основных направлений в деятельности современной медицины является снижение не только детской смертности, но и, что не менее важно, заболеваемости в раннем неонатальном периоде. Нозокомиальные инфекции в неонатологии до сих пор остаются одной из серьезных проблем современной медицины в виду нарастающей антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры. В ряде морфологических исследований, посвященных патологии периода новорожденности, выявляется гемосидероз. Морфологические находки в легких, почках и сердце характерны для сепсиса [4]. Это может быть следствием внутрисосудистого гемолиза эритроцитов, выхода свободного гемоглобина, его катаболизма до Fe^{2+} и последующей транслокации за пределы эндотелия капилляров [1, 5]. Не исключено, что это - следствие деструкции мембран гепатоцитов (в условиях гипоксии и ацидоза), что способствует повреждению митохондрий и выходу в межклеточное пространство железа из цитохромов [6, 7]. Цель исследования - изучить обмен железа у новорожденных, находившихся в критическом состоянии, обусловленном острой дыхательной недостаточностью.

Материал и методы. Исследование проведено в Городском неонатальном центре у 44 детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в сроки до 3 суток от момента рождения (оценка по шкале Апгар на 5-й минуте после родов 6 ± 1 балл) с клиническими признаками острой дыхательной недостаточности (в 88% случаев на фоне острого респираторного дистресс-синдрома). Они были разделены на 3 группы с учетом ведущей патологии. В I группу было включено 13 детей с подозрением на внутриутробную инфекцию (масса тела 3100 ± 90 г), во II группу – 15 детей с гипербилирубинемией неясной этиологии (масса тела 3040 ± 80 г) и в III группу – 16 детей с перинатальной энцефалопатией (масса тела 3070 ± 85 г). Диагноз пневмонии в 89% случаях имел рентгенологическое подтверждение.

В биологическом материале (мокрота, моча, кровь), забранном непосредственно при поступлении в отделение реанимации, в 68% случаев отмечался сочетанный рост колоний *E. coli* и *Staphylococcus epidermidis* (до 80% в мокроте), в 12% случаев - сочетанный рост *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (до 60% в мокроте). Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция была подтверждена только у 2 из 13 детей I группы.

В исследование не включали детей от матерей с резус-конфликтной беременностью; низкой (менее 2500 г) и экстремально низкой массой тела; перенесших в родах тяжелую черепно-мозговую травму; перенесших сердечно-легочную реанимацию в родильном зале; требовавших проведения ИВЛ с момента рождения; поступивших в неонатальный центр позднее 3 суток от момента

рождения.

При поступлении всем пациентам назначалась стандартная антибактериальная терапия (цефалоспорины I-III поколения + гентамицин), ИВЛ, симптоматическая терапия. Оценивались результаты лабораторных исследований, выполненных в момент госпитализации: содержание общего гемоглобина и эритроцитов, концентрация сывороточного железа (СЖ) и сывороточного ферритина (СФ), непрямого билирубина. Содержание сывороточного железа определяли стандартными методами, а концентрацию ферритина с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin (Франция). Контролем служили параметры 10 здоровых новорожденных.

Оценивались следующие критерии: частота развития пневмонии (в процентах от общего числа детей в группе), длительность проведения ИВЛ (в часах), длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (в сутках), продолжительность курса антибактериальной терапии (в сутках), как отягчающий фактор - необходимость смены антибиотиков (в процентах от общего числа детей в группе). Изучаемые показатели были обработаны методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (М), среднего квадратического отклонения (δ), коэффициента Стьюдента (t), показателя статистической достоверности (p).

Результаты и обсуждение. Как видно из данных, представленных в табл. 1, частота развития пневмонии у пациентов I и II групп, где концентрации сывороточного железа и ферритина достоверно превышали данные контроля в 2 раза и более, превышала число аналогичных случаев в III группе, где показатели обмена железа практически не отличались от данных контроля. При этом у пациентов не отмечалось тяжелой анемии, кроме как во II исследуемой группе. Обращал на себя внимание следующий факт. При отсутствии статистической разницы в уровне общего гемоглобина у детей I и контрольной групп, в I группе концентрация сывороточного железа и ферритина в сыворотке крови на 25% и 14% превышали контроль.

Таблица 1

Показатели обмена железа и эффективность проводимой терапии (М $\pm$ δ)

Лабораторные и клинические показатели	Исследуемые группы			Контроль
	I группа (n=13)	II группа (n=15)	III группа (n=16)	
Гемоглобин, г/л	181 $\pm$ 9	156 $\pm$ 11 **	172 $\pm$ 8*	184 $\pm$ 6
Эритроциты, 1012/л	3,4 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2 **	3,7 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,1
Сыв. железо, мкмоль/л	36,3 $\pm$ 2,8 **	44,6 $\pm$ 2,3 **	31,5 $\pm$ 1,7*	27,2 $\pm$ 1,2
Сыв. ферритин, нг/мл	142 $\pm$ 10 **	180 $\pm$ 12 **	130 $\pm$ 10 **	123 $\pm$ 12
Билирубин непрямог, ммоль/л	56,3 $\pm$ 2,8 **	134,3 $\pm$ 11,2 **	32,4 $\pm$ 2,7 **	16,7 $\pm$ 0,2
Пневмония, % (абс)	69,2% (9)	80% (12)	37,5%* (6)	
ИВЛ, час	136 $\pm$ 10#	212 $\pm$ 16*	78 $\pm$ 8*#	
А/б терапия, час	186 $\pm$ 12#	310 $\pm$ 22*	110 $\pm$ 8*#	
Смена а/б, %	80%	100%*	12,5%*#	
Койко/день в ОРИТ	11,1 $\pm$ 1,1	14,6 $\pm$ 1,7*	9,1 $\pm$ 1,2	

Примечание. * - p<0,05 при сравнении с данными I группы; # - p<0,05 при сравнении с данными II группы; ^ - p<0,05 при сравнении с данными III группы; - - p<0,05 при сравнении с данными контроля.

Во II же группе, где содержание общего гемоглобина было достоверно ниже контрольных значений и на 13,8% меньше чем в I группе, отмечалось максимальное увеличение концентрации сывороточного железа и ферритина. Во II группе уровень сывороточного железа статистически значимо превышал данные I группы на 18,6%, а в III группе - на 29%. Более существенная разница выявлялась при исследовании концентрации сывороточного ферритина, которая во II группе была больше, чем в I группе на 58%, и на 75%, больше, чем в III группе. В данном случае трудно утверждать о наличии у детей II группы при общем гемоглобине 156 ± 15 г/л железодефицитной анемии при таких запасах железа, если учесть, что основным депо железа в организме является ферритин.

Полученные результаты представляют определенный научный интерес, если учесть, что все бактерии нуждаются в железе для размножения [2]. Более того, существует строгая корреляция между доступностью ионов железа и вирулентностью микроорганизма [6]. В слизистой оболочке кишечника и легких, где находится первая линия защиты организма от микробов, низкий уровень железа способствует ингибированию роста патогенов [7]. В случае высокой концентрации железа бактериальная вирулентность в организме резко возрастает [5, 7].

В нашем исследовании этот факт отчетливо подтверждается тем, что в III группе пациентов, имевших низкое содержание сывороточного железа и трансферрина, отмечалось меньшее число случаев (6) развития пневмонии, достоверно меньшей была продолжительность ИВЛ, короче - курс антибиотикотерапии, а смена антибактериальных препаратов потребовалась только в 2 случаях. Напротив, в I и во II группах, где содержание сывороточного железа и трансферрина было существенно выше, отмечалась противоположная картина: пневмония имела место в 69,2-80% случаев, длительность ИВЛ превышала 8 суток, курс антибиотикотерапии был более 10-12 дней, а в 80-100% случаев потребовалась смена антибактериальных препаратов. Все это привело к увеличению сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Складывается впечатление, что в развитии пневмонии у новорожденных с различной патологией в раннем неонатальном периоде нарушенный обмен железа играет существенную роль. О напряженности в обмене железа свидетельствует следующее: непрямой билирубин является продуктом гемолиза эритроцитов. Таким образом, его концентрация косвенно отражает степень гемолиза и количество разрушенных эритроцитов [1]. Если во II группе на степень гемолиза, возможно, влияют иммунологические факторы, то в I и III группах, гемолиз эритроцитов связан с другими механизмами. Например, повреждение мембран эритроцитов и гемолиз в капиллярах легких на фоне локального тромбгеморрагического синдрома происходит за счет воздействия на мембрану эритроцитов продуктов свободно-радикального окисления [1] и внедрения в эритроцит микрофлоры [2], что очень характерно для стафилококков.

Исследования содержания непрямого билирубина во всех исследуемых группах показало превышение контрольных значений в 2-8 раз, особенно в III группе, где имело место сочетание всех выше перечисленных факторов. Это приводит к перегрузке системы транспорта и утилизации железа (трансферрин,

ферритин) [3], так как количество освободившегося микроэлемента превышает имеющиеся возможности белков на фоне незрелых структур печени, где эти белки синтезируются. Таким образом, свободное железо становится доступным для микрофлоры [2], что и приводит к манифестации пневмонии в раннем неонатальном периоде и подтверждается преимущественным высевом возбудителя из секрета верхних дыхательных путей.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование указывает на патогенетическую значимость нарушения обмена железа в механизмах развития пневмонии и подтверждает наличие прямой зависимости бактериальной микрофлоры от избытка железа. Это позволяет продолжить исследования по обмену железа у пациентов с тенденцией к развитию сепсиса, так как открывает новые перспективы, как в лечении пневмоний, так и в снижении заболеваемости в раннем неонатальном периоде.

Литература

1. *Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. - 2007. - № 12. - С. 36-40.
2. *Бухарин О.В., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Особенности взаимодействия бактерий с эритроцитами и их роль в развитии инфекционной анемии // ЖМЭИ. - 2006. - № 4. - С. 25-29.
3. *Лубянова И.П.* Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) // Журн. АМН України. - 1998. - Т. 4, № 3. - С. 514-529.
4. *Черствой Е.Д., Кривцова Г.И.* Болезни плода, новорожденного и ребенка: нозология, диагностика, патологическая анатомия // Справочное пособие. - Минск: Выш. школа. - 1991. - 447 с.
5. *Gray-Owen S.D., Schryvers A.B.* Bacterial transferring and lactoferrin receptors // Trends Microbiol. - 1996. - № 4. - P. 185-191.
6. *Kaneko Y., Thoendel M., Olakanmi O., Singh P.K.* The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity // J. Clin. Invest. - 2007. - Vol. 117, № 4. - P. 877-888.
7. *Kieseier B., Clements J. Pischel M. et al.* Matrix and metalloproteinases MMP-9 and MMP-7 are expressed in experimental autoimmune neuritis and the Guillain-Barre syndrome // Ann. Neurol. - 1998. - Vol. 43. - P. 427-434.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ НУТРИЕНТОВ В РАЦИОН ПИТАНИЯ

Корчагина Я.А.

Омская государственная медицинская академия

Новообразования головного мозга у детей занимают одно из ведущих мест в структуре детской онкологии, а применяемые методы лечения весьма агрессивно воздействуют не только на опухолевый рост, но и на все виды обмена веществ, что клинически проявляется в виде белково-энергетической недостаточности, задержки физического развития и отклонении лабораторных показателей от нормы. Несмотря на высокую пластичность метаболических процессов, детский организм не способен обеспечивать потребности в энергетических субстратах без дополнительного поступления пищевых нутриентов. Кроме того, следует отметить, что недостаточная (неадекватная) нутритивная поддержка не только приводит к выше указанным осложнениям, но и снижает положительный эффект основного (противоопухолевого) лечения. Связь между снижением нутритивного статуса и ухудшением клинических исходов (летальность, заболеваемость, стоимость или продолжительность госпитализации) общеизвестна [1].

Дефицит микронутриентов вызывает изменения в наиболее тонкой и существенной для жизни человека сфере - сфере когнитивных функций, которые включают память, внимание, способность к сосредоточению и обучению, эмоциональную сферу и др. Эти нарушения могут быть мало заметными на ранних этапах развития заболевания. Однако они могут приводить к долговременным неблагоприятным последствиям в функционировании центральной нервной системы, что может в конечном итоге снижать качество жизни ребенка [2]. Решить проблему коррекции питательной недостаточности путем диетотерапии, используя мясные бульоны, каши, пюре, творог, кефир, соки и т.д., достаточно сложно. Это связано с тем, что из общей калорийности рассчитанного больничного рациона фактическое поступление больному не превышает 60%. В период, когда естественный путь восполнения прогрессирующих дефицитов основных питательных веществ исключен или предельно ограничен, особое значение в комплексе лечебных мероприятий приобретает проведение парентерального и энтерального питания.

С этих позиций лечебное питание можно рассматривать как фармакотерапию метаболических нарушений и единственный путь обеспечения энергетических и пластических потребностей организма больного, требующих специально подобранных композиций питательных веществ и способов их введения. Объем и состав назначаемой нутритивной поддержки должны предполагать адаптацию состава диеты к особенностям патогенеза заболевания с

учетом детского возраста. Цель исследования - сравнить показатели физического развития и лабораторные параметры детей, получавших противоопухолевую терапию, с параметрами детей, получавших нутритивную поддержку энтеральной смесью Нутрикомп Стандарт ликвид (B. Braun).

Материал и методы. Работа основана на сравнении двух групп детей. Первая группа включала ретроспективное динамическое наблюдение за 20 больными. Средний возраст пациентов составил 10 лет. Максимальное количество больных наблюдалось в младшем школьном возрасте (8-11 лет), минимальное - в старшем школьном возрасте (15-18 лет). Вторая группа основана на проведении динамического клинического наблюдения за 20 детьми. Максимальное количество детей было в младшем школьном возрасте, минимальное - в старшем школьном возрасте. У исследуемых групп пациентов определяли трофологический статус, показатели физического развития и лабораторные показатели. Также проводилась оценка качества питания детей.

Результаты и обсуждение. Все 20 пациентов 1-й группы получали одинаковое питание в виде диеты № 15 на протяжении всего периода лечения. Осложнения, развившиеся у детей в процессе получения ими комплексной противоопухолевой терапии, распределились следующим образом. Недостаточность питания, согласно расчетам индекса массы тела, выявлялась у 16 (94%) пациентов, в том числе у 6 (35%) детей недостаточность питания была тяжелой степени, у 7 (41%) детей - средней степени тяжести, у 3 (18%) детей - легкой степени. Лишь у одного ребенка не выявлялось нарушения питания.

Нарушение физического развития отмечалось у 6 пациентов; 11 детей имели гармоничное физическое развитие. Изменение массы тела были различными: у 11 детей была сниженная масса тела, у 1 ребенка - повышенная масса тела, а у 5 детей - нормальная масса тела. Изменялся рост: 5 детей оказались с низким ростом, трое имели высокий рост, а 9 детей - нормальный рост. Энтеропатия отмечалась у 3 пациентов, анемия легкой степени выявлялась у 12 детей и у одного - анемия средней степени тяжести. Стоматиты возникли у 2

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей физического развития детей с опухолевым поражением головного мозга

Показатель		До применения энтерального питания	После применения энтерального питания
Оценка трофологического статуса			
Недостаточность питания	1 степень	3	3
	2 степень	7	2
	3 степень	6	1
Масса	Повышенная	1	0
	Нормальная	8	17
	Пониженная	11	3
Рост	Высокий	3	0
	Средний	12	15
	Низкий	5	5
Физическое развитие	гармоничное	14	19
	дисгармоничное	6	1

пациентов, а нейропатия - у 3 пациентов. Из полученных результатов видно, что наиболее распространёнными осложнениями явились недостаточность питания, нарушение физического развития и недостаток массы тела.

Оценка физического развития детей из 2-й группы показала, что нормальную массу тела и рост имели 85% и 75% соответственно, пониженную массу тела и рост - 15% и 25% соответственно, повышенной массы тела и роста не оказалось в данной группе детей. При оценке трофологического статуса были получены следующие данные: недостаточность питания выявлялась у 7 детей, из них у 3 детей недостаточность питания легкой степени, у 2 детей недостаточность питания средней степени и у одного ребенка недостаточность питания была тяжелой степени.

На фоне применения смеси «Нутрикомп Стандарт ликвид» количество осложнений существенно снизилось: энтеропатия была выявлена лишь в 2 случаях, нейропатия – в одном, а анемия легкой степени - у 12 детей. Важно отметить, что осложнения, которые встречались в группе детей, не получавших дополнительную нутритивную поддержку (стоматит, анемия средней и тяжелой степени), не встречались у детей, получавших нутритивное питание.

Таблица 2

Структура осложнений у детей с опухолевым поражением головного мозга

Осложнения		До применения энтерального питания	После применения энтерального питания
Энтеропатия		3	2
Нейропатия		3	1
Стоматит		2	-
Анемия	легкой степени тяжести	12	12
	средней степени тяжести	1	-

Закключение. Основываясь на результатах проведенного исследования и положениях приказа № 330 от 5 августа 2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», можно заключить, что неотъемлемым компонентом лечения детей с опухолевым поражением центральной нервной системы является нутритивная поддержка в виде энтерального питания. Это позволяет, во-первых, улучшить качество жизни детей, предупреждая нежелательные реакции химиотерапии и осложнения, во-вторых, сохранить нормальное течение физического развития ребенка, в-третьих, снизить затраты на лечение осложнений и увеличить эффективность основного противоопухолевого лечения.

Литература

1. *Завертайло Л.Л., Мальков О.А., Лейдерман И.Н.* Технология метаболического мониторинга и выбор программы нутритивной поддержки у больного в критическом состоянии // Интенсивная терапия. – 2007. - № 1. - С. 65-68.
2. *Нетербенко О.К.* Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия. - 2008. - Т.87, № 3. - С.102-105.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У
ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ**

Минакова Е.Ю., Долгих Т.И.

Омская государственная медицинская академия

В последнее десятилетие на фоне повсеместного роста иммунодефицитных состояний отмечаются значительные изменения в структуре инфекционной патологии с преобладанием оппортунистических инфекций, к которым относят инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae* [2, 3, 6, 7, 8, 9] и токсоплазмами [1]. Чаще всего инфицирование герпесвирусами приходится на детский возраст [4, 5], при этом нередко в процесс вовлекаются лимфатические узлы различной локализации. В Омске за 5 лет число обращений пациентов с синдромом лимфаденопатии неясного генеза увеличилось среди детей в 4,6 раза ($p < 0,01$), а среди взрослых пациентов (в возрасте от 18 до 39 лет) – в 6,8 раз ($p < 0,001$). Вместе с тем, этиологическая расшифровка в каждом втором случае не проводилась, а применение антибактериальной терапии в 78,2% случаев имело низкий клинический эффект, что требовало дополнительного обследования и пересмотра тактики ведения пациента. Выше перечисленное обосновывает целесообразность этиологической расшифровки данного синдрома для оценки риска формирования патологии и проведения адекватной терапии.

Материал и методы. На I этапе работы проведено обследование 983 человек. Основным критерием включения в рандомизированное исследование служило наличие у пациентов синдрома лимфаденопатии. Критерием исключения явилось наличие онкологического заболевания, сахарного диабета, аллергических и аутоиммунных заболеваний, тяжелой соматической патологии. Для верификации диагноза, наряду со сбором анамнестических данных и клиническим обследованием, проведен комплекс лабораторных исследований методами иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и иммунофлюоресценции для выявления или исключения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекция), герпетической инфекции (ВПГ-инфекция), инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ-инфекция), а также токсоплазмоза. Возбудители данных инфекций склонны к длительной персистенции с периодической реактивацией процесса и прогрессированию заболевания, особенно у лиц со сниженной иммунорезистентностью. Материалом для исследования служили: кровь (сыворотка и лейкоцитарная взвесь), слюна и соскобы из очага поражения (с кожи, со слизистой оболочки полости рта). В

зависимости от выявленной инфекции с признаками активности инфекционного процесса, ассоциированной с лимфаденопатиями, обследованных пациентов разделили на 4 группы: IA – с вирусными инфекциями (439 детей), IIA – с токсоплазмозом (113 детей), IIIA – без подтвержденного лабораторного диагноза (30 детей); в отдельную (IVA группу) были выделены 96 детей, у которых токсоплазмоз или другая инвазия (лямблиоз, токсокароз, аскаридоз и др. глистная инвазия) сочетались с герпесвирусными инфекциями. Взрослые соответственно были разделены на 4 группы: IB, в которую вошло 146 пациентов с признаками активации герпесвирусных инфекций, IIB (86 человек с токсоплазмозом); IIIB (33 человека с неясными лимфаденопатиями). Пациенты с установленными паразитарными и глистными инвазиями, ассоциированными с лимфаденопатиями и герпесвирусными инфекциями, составили отдельную группу (IVB – 40 человек).

На II этапе работы для изучения патогенетической значимости вирусов семейства *Herpesviridae* (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа – ВГЧ-6) в развитии лимфаденопатий и разработки критериев активности инфекционного процесса у детей проведено рандомизированное когортное проспективное исследование, в котором приняло участие 326 детей в возрасте от 3 лет до 14 лет с синдромом лимфаденопатии, у которых были выявлены серологические маркеры токсоплазмоза. Критерием исключения явилось наличие гематологических заболеваний, сахарного диабета, тяжелой соматической патологии. Пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – 241 человек с подтвержденной активностью герпесвирусных инфекций, из которых 34 ребенка длительно наблюдались после перенесенной врожденной ЦМВ-инфекции, 2-я группа – 48 детей с герпесвирусными инфекциями, ассоциированными с токсоплазмозом; 3-я группа – 37 детей с герпесвирусными инфекциями, ассоциированными с туберкулезной инфекцией, верификация которой базировалась на наличии ДНК *M. tuberculosis* и специфических антител.

При первичном обращении и мониторинге течения инфекций с использованием стандартизированных методов проводилась оценка циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по Дижону, изучалось состояние моноцитарно-макрофагального звена, оценивали содержание в крови γ -интерферона (IFN- γ).

Результаты и обсуждение. Результаты исследований показали, что у детей в структуре лимфаденопатий первое ранговое место занимали герпесвирусные инфекции (группа IA) с признаками активного течения инфекционного процесса; токсоплазмоз в виде моноинфекции (группа IIA) встречался в 4,5 раза реже (χ^2 , $p < 0,05$), чем при поражении лимфоузлов вирусной природы. Доля нерасшифрованных лимфаденопатий составила всего 4,4% (группа IIIB). Ретроспективный анализ позволил установить в анамнезе наличие у детей этой группы клинических проявлений инфекций в виде мононуклеозоподобного синдрома, патологии глаз, гепатоспленомегалии, гепатита неустановленной этиологии при отсутствии лабораторных признаков активации возбудителей на момент обследования, что не исключало поражений лимфоузлов инфекционного генеза персистирующего характера. При углубленном обследовании 96 детей с

лимфаденопатиями (группа IV А) получены данные, свидетельствующие о том, что в Омской области глистная инвазия или паразитоз (токсоплазмоз, лямблиоз, токсокароз, аскаридоз) почти у каждого второго ребенка сочеталась с ВЭБ-инфекцией, реже (в 1,4 раза; χ^2 , $p<0,05$) ассоциировалась с активной ЦМВ-инфекцией или с ВПГ-инфекцией (в 1,9 раза; χ^2 , $p<0,01$).

У взрослых пациентов структура лимфаденопатий оказалась несколько иной: герпесвирусные инфекции с клиническими и/или лабораторными признаками активации процесса установлены в каждом втором случае (группа I Б); токсоплазмоз в виде моноинфекции выявлялся чаще (в 1,7 раза; χ^2 , $p<0,05$), чем у детей. Не установлено достоверных различий по частоте встречаемости паразитарно-вирусной микст-инфекции среди детского и взрослого населения. Вместе с тем, использованные нами лабораторные методы не позволили верифицировать у взрослых каждый десятый случай лимфаденопатий (группа III Б), что обосновывает необходимость включения в алгоритм обследования таких пациентов дополнительных методов этиологической расшивки.

При изучении клинических особенностей лимфаденопатий в сравнительном аспекте было обращено внимание на вовлечение в патологический процесс различных органов и систем у детей и взрослых. Установлено, что у детей чаще (в 1,7 раза; χ^2 , $p<0,05$), чем у взрослых, при герпесвирусных поражениях имела место гепатоспленомегалия, которая при токсоплазмозе встречалась с одинаковой частотой независимо от возраста. Без достоверных различий в группах регистрировалась и патология глаз (в виде увеитов, хорионретинитов, атрофии зрительного нерва, амблиопии, катаракты), которая отмечалась в 17,3-35,6% случаев. Нами получены данные, указывающие на поражение ЦНС у детей при токсоплазмозе в 50,4% случаев (в 1,7 раза чаще по сравнению со взрослыми пациентами; χ^2 , $p<0,05$), которое имело различную степень выраженности (кисты, субэпендимальные кальцификаты, выявленные при нейросонографии; гидроцефальный синдром; прогрессирующая гидроцефалия с атрофией мозговой ткани; микроцефалия; задержка психомоторного развития; головная боль, снижение памяти). Наиболее тяжелое течение наблюдалось при токсоплазмозе, ассоциированном с активно текущей ЦМВ-инфекцией. Поражения кожи характеризовались при герпетической инфекции как типичными проявлениями в виде высыпаний на коже и слизистых, так и атипичными проявлениями в виде дерматитов и дерматозов, что чаще наблюдалось у детей при ассоциации с паразитарными и глистными инвазиями ($r=0,48$). Изучение клинико-лабораторных параллелей позволило установить среди детского и взрослого населения наличие взаимосвязей между наличием лимфаденопатий, хронизацией процесса и изученными параметрами. Выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,45$), независимо от возраста, между частотой лимфаденопатий инфекционного генеза (как вирусной, так и паразитарной этиологии) и высоким уровнем ЦИК по Дижону, лимфоцитопенией ($r=-0,38$) и моноцитопенией ($r=-0,36$). Установлена также выраженная положительная корреляционная связь ($r=0,66$) между липидемией и уровнем ЦИК, особенно при микст-инфекции, что позволяет включить липидемию в число высоких факторов риска формирования патологии. При герпесвирусных

инфекциях достоверно чаще (у взрослых в 2,3 раза; χ^2 , $p < 0,05$ и у детей в 3,1 раза; χ^2 , $p < 0,01$) отмечалось снижение стимулированного IFN- γ (табл.). Также установлена корреляционная связь ($r = -0,48$) между низким уровнем стимулированного IFN- γ и частотой рецидивирующих лимфаденопатий при токсоплазмозе и инвазиях, ассоциированных с вирусными инфекциями. Это оправдывает назначение иммуномодуляторов (полиоксидоний, ликопид, галавит) для включения первой (индуцибельной) фазы иммунного ответа и формирования адекватного иммунного ответа на инфекционный агент.

На II этапе работы показано, что значительную долю (58,6%) составляют лимфаденопатии герпесвирусной этиологии. Обращала на себя внимание доля микст-инфекции, которая встречалась у каждого третьего ребенка. Клинико-лабораторный мониторинг герпесвирусных инфекций в I-й группе при углубленном обследовании 147 детей (61,0%) позволил в целом установить наличие следующих синдромов и симптомов: мононуклеозоподобного синдрома (в том числе «внезапная экзантема») – у 48 детей (19,9% от общего числа пациентов в группе), патологии глаз – у 21 ребенка (8,7%), гепатоспленомегалии – у 66 детей (27,3%), гепатита – в 15 случаях (6,2%). Рецидивирующие ангины встречались у каждого пятого ребенка, а длительный субфебрилитет отмечался у каждого второго ребенка. 86 детей (58,5%) были отнесены к группе часто болеющих детей ввиду высокой частоты (6-8 раз в год) респираторных инфекций. Аллергия в виде дерматита, экземы или бронхиальной астмы имела место у 44 детей (18,3%). При этом установлена прямая корреляционная связь между аллергией и инфекционно-воспалительными процессами герпесвирусной этиологии ($r = 0,55$). Возможно, наличие иммунопатологического процесса, сопровождающего аллергию, ограничило способность организма к элиминации вируса и развитию адекватного иммунного ответа на внедрение инфекционного агента.

Инфекция, вызванная ВЭБ, в данной группе занимала первое ранговое место по частоте встречаемости (36,9%) и верифицирована у 89 детей на основании следующих лабораторных критериев: наличия ДНК возбудителя (у 22 детей – в 24,7%), IgA к «ядерному» или к «раннему» антигену (у 16 и 29 человек соответственно – в 18,0% и 32,6%) и/или IgG к этим же антигенам (у 10 и 19 детей – в 11,2 и в 21,3% соответственно). Следует отметить, что 16 детей из данной группы перенесли инфекционный мононуклеоз, имели склонность к рецидивирующим острым респираторным инфекциям и ангине. Гепато- и/или спленомегалия встречались у каждого четвертого ребенка.

ВГЧ-6-инфекция, имевшая место в 24% случаев, была подтверждена выделением ДНК возбудителя, при этом в каждом пятом случае параллельно с ДНК ВГЧ-6 детектирован генетический материал ЦМВ, что подтверждает способность к сосуществованию этих двух вирусов, реже (в 4 случаях) выделена ДНК ВЭБ (у детей с рецидивирующими ангинами) и в 2 случаях – ВПГ-1. Клинически на фоне лимфаденопатии инфекция проявлялась наличием «внезапной экзантемы» – у 8 детей, лихорадкой, в том числе длительным субфебрилитетом, – у 16 детей, гепато- и спленомегалией – у 22 пациентов. ЦМВ-инфекция верифицирована у 58 детей на основании положительных результатов

тестирования образцов биоматериала на наличие антигенов («ранних белков») и/или ДНК (в 22,4%), низкоавидных IgG (в 27,5%), IgA (в 36,2%). Не исключая диагностической значимости IgM, следует отметить низкую частоту выявления антител данного класса (в 6,9% случаев). Между наличием антигенов или ДНК и специфических IgM и IgA выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,38$ и $r=0,49$ соответственно). Мононуклеозоподобный синдром имел место у 18 детей, а патология глаз – у 11 детей. Следует отметить наличие гепатоспленомегалии – у 32 детей, гепатита – в 5 случаях. Частым проявлением инфекции был субфебрилитет, который встречался у 53,4% детей.

Активное течение ВПГ-инфекции преимущественно 1 типа было сопряжено с синдромом лимфаденопатии у 36 детей. Она встречалась в 15,1% - реже в 2,5 раза по отношению к ВЭБ-инфекции и в 1,6 раза по отношению к ВГЧ-6 и ЦМВ-инфекции (χ^2 , $p<0,05$). При этом в качестве диагностических критериев рассматривались: наличие антигенов («ранних белков») или ДНК (детектированы у 18 детей), ВПГ- IgA (были выявлены у 23 пациентов) и ВПГ- IgM (обнаружены лишь у 4 детей). Мононуклеозоподобный синдром был установлен у 8 детей, патология глаз встречалась в виде увеита у 7 детей, гепатоспленомегалия отмечалась у 4 детей. Во 2-й группе (вирусно-паразитарная микст-инфекция) наиболее тяжелое течение заболевания наблюдалось у 18 детей при активно текущей ЦМВ-инфекции, ассоциированной с токсоплазмозом (активность была подтверждена наличием «ранних белков» или ДНК вируса, наличием ЦМВ-IgA и/или низкоавидных IgG). Кроме того, лабораторные признаки токсоплазмоза присутствовали у 9 детей с инфекцией, вызванной ВГЧ-6 типа (детектирована ДНК), и у 8 детей с ВЭБ-инфекцией (выделена ДНК вируса). Клинически микст-инфекция преимущественно характеризовалась нарушениями со стороны ЦНС (у каждого второго ребенка), патологией глаз (увеиты, хориоретинит) – у каждого третьего ребенка, гепатитом – у 4 детей. Все дети относились к часто болеющим за счет рецидивирующих респираторных инфекций. В 3-й группе (37 детей) герпесвирусные инфекции протекали на фоне туберкулезной инфекции, верифицированной по наличию IgM, IgA и/или IgG и ДНК *M. tuberculosis*. При этом лидирующая роль принадлежала ВЭБ (ДНК и специфические IgA выявлены у 12 детей), ЦМВ встречался реже (антигены, ДНК вируса, IgM и преимущественно IgA обнаружены при тестировании крови у 10 детей), ВГЧ-6 (по наличию ДНК) – у 9 детей. Активное течение ВПГ-инфекции подтверждено в 6 случаях. Следует отметить наличие следующих вирусных ассоциаций: ВГЧ-6+ЦМВ – у 7 детей, ВЭБ+ЦМВ – у 5 детей, ВГЧ-6+ВПГ – у 1 ребенка. Клинически эта группа пациентов характеризовалась наличием гепатита – у 6 детей, гепатоспленомегалии – у 16 детей, миокардитом – у 8 детей. Данный факт должен учитываться при проведении специфической терапии с учетом побочного действия противотуберкулезных препаратов.

Таким образом, использование комплекса лабораторных методов позволяет верифицировать 88% лимфаденопатий. Установлена патогенетическая значимость вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии данного синдрома у детей. Установлено, что лимфаденопатии ассоциируются с герпесвирусными инфекциями

в 58,6% случаев, из которых лидирующее место в настоящее время занимает ВЭБ-инфекция (36,9%), ЦМВ и ВГЧ-6 типа (24%); меньшее значение имеет ВПГ-инфекция. Микст-инфекция, при которой имело место вовлечение в патологический процесс различных органов и систем, отмечалась в 29,8% случаев. Наличие ассоциаций герпесвирусов (прежде всего ВЭБ, ВГЧ 6 типа и ЦМВ) с *M. tuberculosis* и *Toxoplasma gondii*, способных приводить к реактивации и усугублять иммунодефицит, следует учитывать при оценке риска развития сопутствующей патологии. В качестве диагностических критериев при герпесвирусных инфекциях могут выступать: наличие антигенов («ранних белков») или ДНК герпесвирусов, специфических IgM (свидетельствует об острой инфекции) и IgA (маркер активности, в том числе при реактивации); наличие IgG указывает на инфицирование, его определение имеет крайне низкое диагностическое значение, однако важное значение имеет определение низкоавидных IgG при цитомегаловирусной инфекции. Полученные результаты позволяют рекомендовать для этиологической расшифровки синдрома лимфаденопатий диагностическую панель, включающую подтверждение или исключение следующих заболеваний: герпесвирусных инфекций, вызываемых ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 и ВПГ-1/2 типа, туберкулезной инфекции и токсоплазмоза.

Таблица

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с лимфаденопатиями инфекционного генеза, (%)

Контингенты	Дети				Взрослые			
	Группа I А* (n=439)	Группа II А (n=113)	Группа III А (n=30)	Группа IV А (n=96)	Группа I Б (n=146)	Группа II Б (n=86)	Группа III Б (n=33)	Группа IV Б (n=40)
Субфебрилитет	67,4	23,0*	36,7^	29,2	21,2	25,6	18,2	10,0#
Гепатоспленомегалия	44,6	25,7*	10,0^	34,4#	26,0	23,3	21,2	45,0#
Гепатит	15,5	19,7	13,3	29,2#	19,9	20,9	24,2	32,5#
Поражение глаз	17,3	24,8	21,2	31,3#	35,6	33,7	27,3	32,5
Поражение ЦНС	26,2	50,4*	26,7	38,5#	34,2	30,2	36,4	37,5
Гастрит, гастродуоденит	69,0	25,7*	20,0^	75,0#	81,5	38,3*	48,5^	72,5#
Поражение кожи и слизистых	85,9	24,8*	23,3^	70,8#	56,2	20,9*	36,4^	72,5#
Лимфоцитопения	35,5	34,5	23,3^	34,3	34,2	25,6	27,3	32,5#
Моноцитопения	22,3	29,2	20,0	33,3	30,1	33,7	24,2	37,5
Эозинофилия	4,8	63,7*	3,3	71,8	15,0	33,7*	12,2	45,0#
Нарушения моноцитарно-макрофагального звена	38,7	39,8	36,7	41,7	32,9	38,3	36,4	45,0
ЦИК по Дижону (?)	44,6	15,9*	46,7	24,0#	72,0	20,9*	78,8	65,0#
TNF? (?)	22,3	27,4	30,0	38,5#	34,9	22,1*	39,4	32,5#
IFN? стимулир. (?)	77,4	24,8*	46,7^	32,3#	81,5	34,9*	78,8	40,0

Примечание: 1) Группы: I - герпесвирусные инфекции; II - токсоплазмоз; III - лимфаденопатии неясного генеза; IV - микст-инфекция. 2) Достоверность различий между группами (χ^2 ; U; $p < 0,05$): * - I-II; ^ - I-III; # - II-IV.

Литература

1. Гончаров Д.Б. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 92-97.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 301 с.
3. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. - № 1. – С. 79-80.
4. Кошуба Э.А., Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И. и др. Дифференциальная диагностика мононуклеозоподобного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – С. 70-73.
5. Кравченко Л.В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 33-38.
6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Педиатрия. – 2009. - № 1. – С. 7-10.
7. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С.40-44.
8. Avgil, M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 436-445.
9. Damato, E.J., Winnen C.W. Cytomegalovirus infection: perinatal implications // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. - 2002. – Vol. 31, № 1. - P. 86 – 92.

УДК 616-089+516.243.183.18

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАГНОЕНИЯ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Морозов С.В., Рейс А.Б., Долгих В.Т.

Клинический медико-хирургический центр, г. Омск
Омская государственная медицинская академия

При деструктивных формах панкреатита частота образования кист достигает 50% [2, 3]. Неудовлетворительные результаты лечения и высокий уровень летальности при постнекротических осложнениях острого панкреатита во многом определяются сложным и недостаточно изученным патогенезом [4, 5]. Неоднозначной является оценка роли маркеров эндотоксикоза в прогрессировании панкреонекроза, переходе из асептической фазы в септическую, формировании постнекротических псевдокист поджелудочной железы и их нагноений [7]. Целью

исследования явилось изучение роли маркеров эндотоксикоза у больных в асептическую и септическую фазы панкреонекроза и развитии гнойных осложнений псевдокист поджелудочной железы.

Материал и методы. Среди больных панкреонекрозом 30 больных (средний возраст $54,2 \pm 14,3$ лет) было обследовано в асептическую и септическую фазу заболевания, 30 больных (средний возраст $43,6 \pm 13,2$ лет) с несформированными псевдокистами поджелудочной железы и 15 больных ($51,8 \pm 15,4$ лет) – с нагноившимися псевдокистами поджелудочной железы. Контролем служили 20 здоровых лиц того же возраста. У больных с панкреонекрозом и постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы для биохимических исследований забирали венозную кровь в 1-, 3-, 5-, 7-, 10- и 14-е сутки заболевания, у больных в септическую фазу панкреонекроза, при наличии жидкостных образований в области сальниковой сумки и поджелудочной железы. В плазме крови на эритроцитах исследовали содержание олигопептидов [6] и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [1]. В моче определяли содержание олигопептидов [6]. Рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ). Полученные результаты обработаны статистически. Поскольку изучаемые показатели имели нормальное или близкое к нормальному распределение, то использовали параметрические методы статистического анализа, определяя средние значения (M), квадратичное отклонение (δ) и t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В асептическую фазу панкреонекроза исходное содержание олигопептидов и ВНСММ на эритроцитах и в плазме более чем в 3-5 раз превышало контрольные значения (табл. 1). Через 5 суток отмечалось снижение их концентрации, что может свидетельствовать об активации естественных механизмов детоксикации. На 7-е и 10-е сутки заболевания содержание олигопептидов и ВНСММ достигало максимального уровня вследствие вымывания токсинов из тканей в кровеносное русло при реперфузии. Наибольшая концентрация олигопептидов на эритроцитах (табл. 1) свидетельствует о возрастании количества метаболитов, сорбированных на гликокаликсе эритроцитов.

В моче уровень олигопептидов исходно почти в 6 раз превышал контроль с последующим снижением на 3-и сутки, что можно объяснить токсическим поражением почек [2]. С пятых суток отмечалось значительное возрастание олигопептидов в моче, уровень которых через неделю в 10 раз и более превышал контрольные значения (табл. 1), что свидетельствовало о превышении скорости элиминации токсинов над их продукцией. Сохранение экскреторной функции почек обеспечивало в интервале с 7-х по 10-е сутки значительное снижение содержания в крови маркеров эндотоксикоза. В септическую фазу в плазме крови отмечалось увеличение содержания ВНСММ на 116,7% по отношению к асептической фазе заболевания. Особенности механизма образования ВНСММ и избыточного их накопления до сих пор недостаточно выяснены [1]. Фазный характер развития эндогенной интоксикации нашел свое отражение в нарастании уровня ВНСММ как в плазме, так и на эритроцитах. Отмечался прогрессирующий

Таблица 1

Динамика показателей интоксикации у больных в асептическую и септическую фазы панкреонекроза ($M \pm \delta$)

Группы обследуемых и сроки наблюдения	Исследуемые показатели			
	ВНСММ, усл.ед./мл	Олигопептиды эритроцитов, мг/мл	Олигопептиды плазмы, мг/мл	Олигопептиды мочи, мг/л
Контроль (n=20)	0,24±0,02	0,55±0,14	1,05±0,03	0,61±0,11
<i>Асептическая фаза панкреонекроза (n=30)</i>				
Исходные данные	0,57±0,16*	3,32±0,30*	3,78±0,11*	3,65±0,24*
3 сут.	0,56±0,13*	3,25±0,20*	3,43±0,37*	2,67±0,19*^
5 сут.	0,47±0,04*	3,23±0,22*	3,08±0,14*	3,85±0,33*^
7 сут.	0,71±0,22*	3,27±0,30*	4,43±0,60*	8,11±0,93*^
10 сут.	0,36±0,02*	3,91±0,58*	3,88±0,51*	8,85±1,24*^
14 сут.	0,36±0,04*	2,73±0,19*^^	3,34±0,24*^	9,73±0,98*^
<i>Септическая фаза (n=30)</i>	0,78±0,10*^	3,47±0,20*	5,12±0,46*^	12,33±1,02*^

Примечание. * - $p < 0,05$ - по отношению к контролю, ^ - $p < 0,05$ - по отношению к исходным значениям.

рост концентрации олигопептидов на эритроцитах и в плазме крови на 27,1% и 53,9% по отношению к асептической фазе панкреонекроза (табл. 1).

Прогрессирующий рост содержания олигопептидов в моче на 26,7% по сравнению с асептической фазой болезни (табл. 1) наряду с высоким уровнем их на эритроцитах и в плазме крови свидетельствовал о дальнейшем накоплении токсических продуктов, поступавших из очага агрессии, значительном изменении свойств мембран эритроцитов, что является признаком прогрессирования эндогенной интоксикации. Повышение маркеров протеолиза является следствием разрушения биологических мембран и выхода лизосомальных ферментов в кровь с последующей денатурацией белков. Токсичность мочи характеризует интенсивность поступления токсических продуктов из очага деструкции в кровь и интенсивность их выведения из организма, что позволяет прогнозировать исход в случае недостаточности функции почек.

Важным показателем эндогенной интоксикации является концентрация олигопептидов в биологических жидкостях у больных с псевдокистами поджелудочной железы. Уровень олигопептидов на эритроцитах при несформированных псевдокистах в 5,3 раза превышал контрольные параметры. Особенно высоких значений он достигал при нагноении псевдокисты (табл. 2). В плазме крови больных обеих групп содержание олигопептидов оказалось значительно выше контроля, особенно в группе больных с нагноившимися псевдокистами.

Содержание ВНСММ при несформированных псевдокистах на 233% превышало контроль, а при развитии нагноения кисты – на 250% (табл. 2). Лейкоцитарный индекс интоксикации при несформированных псевдокистах и их нагноении превышал исходные показатели на 217% и 486%, соответственно (табл.

2). По показателям лейкоцитарного индекса интоксикации можно судить о наступлении осложнений или прогрессировании процесса, а также прогнозировать течение послеоперационного периода.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы (М±δ)

Показатель	Контроль (n=20)	Несформированная псевдокиста (n=30)	Нагноение псевдокисты (n=15)
Олигопептиды эритроцитов, мг/л	0,55±0,14	2,92±1,54***	2,53±0,53***
Олигопептиды плазмы, мг/л	1,05±0,03	3,96±2,18*	4,06±0,56***
Олигопептиды мочи, мг/л	0,62±0,11	4,17±1,98***	12,72±1,15***^^
ВНСММ плазмы, усл. ед.	0,24±0,02	0,56±0,09***	0,60±0,05***
ЛИИ, ед.	0,95±0,07	2,06±0,42***	4,62±0,38***^^

Примечание. * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ – по отношению к контролю, ^^ - к группе «Несформированная псевдокиста».

Содержание таких маркеров эндогенной интоксикации в содержимом несформированных псевдокист, как ВНСММ и олигопептиды, превышало их уровень в контроле на 46% и 376%, соответственно (табл. 3). Высокие значения этих показателей в содержимом несформированной кисты коррелировали с их уровнем в плазме и на эритроцитах.

Таблица 3

Уровень олигопептидов и ВНСММ в содержимом постнекротических кист поджелудочной железы (М±δ)

Показатель	Контроль (n=20)	Несформированная киста (n=15)
Олигопептиды, мг/л	0,55±0,14	2,07±0,61***
ВНСММ, ед.	0,24±0,02	0,35±0,02***

Примечание. *** - $p<0,001$ – достоверность различий между группами.

Закключение. Таким образом, высокие значения маркеров эндотоксикоза в плазме, на эритроцитах и в содержимом несформированной кисты свидетельствуют о незавершенности деструктивного процесса в поджелудочной железе и являются прогностически неблагоприятным фоном для развития гнойных осложнений.

Литература

1. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. - 2000. - Т.6, № 4. - С. 3-14.
2. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. – М.: Бином-пресс, 2004. – 304 с.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З. Инфицированный панкреонекроз // Инфекции в хирургии. – 2003. - № 2. – С. 34-39.

4. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis diagnosis? Prognosis and treatment // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 75. – P. 1513-1520.
5. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243, N 2. – P. 154-168.
6. Lowry O.N. Protein measurement with the Folin reagent [et al.] // J. Biol. Chem. - 1951. - Vol. 193, № 1. - P. 265-275.
7. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G. Etiology and Pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts // J. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 30. – N. 343-356.

УДК 616.831–005-072

ОСОБЕННОСТИ АУТОРЕГУЛЯЦИИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Подъячева Е.Н., Романовская И.Н.

Омская государственная медицинская академия

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Цереброваскулярная патология - наиболее важная проблема в современной неврологии и медицине в целом. Хотя подавляющее большинство больных с цереброваскулярной патологией составляют люди пожилого и старческого возраста, они могут встречаться в молодом (по классификации ВОЗ до 45 лет) и среднем (45-60 лет) возрасте [1, 2]. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга часто приводят к нарушениям когнитивных функций. По мере прогрессирования заболевания нарушается профессиональная и социальная адаптация больного, значительно снижается работоспособность, постепенно нарушается способность обслуживать себя и появляется необходимость в постоянном уходе [5].

Большинство случаев дисциркуляторной энцефалопатии связано с церебральной микроангиопатией, основным этиологическим фактором которой является артериальная гипертензия (95-98%) [1-3]. Одним из главных профилактических мероприятий дисциркуляторной энцефалопатии является нормализация артериального давления. Однако не все гипотензивные препараты идеально подходят для лечения больных артериальной гипертензией, осложненной цереброваскулярной патологией [2, 5]. Быстрый и неконтролируемый гипотензивный эффект может привести к развитию у больных ишемических инсультов или углублению выраженности цереброваскулярной патологии вследствие церебральной гипоперфузии. Для подбора безопасной адекватной терапии артериальной гипертензии на ранних стадиях энцефалопатии необходимо разобраться с особенностями ауторегуляции и цереброваскулярной реактивности мозгового кровообращения у данных больных [2, 4].

Цель – изучить особенности ауторегуляции и цереброваскулярной реактивности у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии на фоне артериальной гипертензии.

Материал и методы. Под наблюдением в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 находилось 20 пациентов) как мужского (4 пациента), так и женского (16 пациентов) пола в возрасте от 45 до 52 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии. Диагностику дисциркуляторной энцефалопатии проводили в соответствии с общепринятыми критериями. Продолжительность артериальной гипертензии у больных составила в среднем 6,5 лет. При отборе пациентов учитывалось отсутствие в анамнезе судорожных состояний, эпилепсии, острой травмы, опухолей головного мозга, психических заболеваний. Всем пациентам проводилось соматическое и неврологическое обследование, оценка функции высшей нервной деятельности с помощью вегетативного опросника А.М. Вейна. Состояние церебрального кровотока оценивалось посредством транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКУЗДГ) на аппарате «Ангиодин-К» (Россия) датчиками 2 мгц и 4 мгц. Индекс вазомоторной реакции (ИВМР) определялся путем проведения гиперкапнической (задержка дыхания на 30 секунд) и гипokaпнической (гипервентиляция) проб и вычислялся как отношение разности кровотока при задержке дыхания и при гипервентиляции к этому показателю в покое. ИВМР позволяет судить о выраженности адаптивных реакций и степени компенсаторных возможностей головного мозга [4]. Статистический анализ осуществляли на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica 6,0.

Результаты. У пациентов выявлено выраженное снижение показателей реактивности на гиперкапническую нагрузку - в среднем в 2,1 раза в бассейне левой средней мозговой артерии и до 2,5 раза в правой средней мозговой артерии по сравнению со средними показателями здоровых лиц (табл.). Это может свидетельствовать об ограничении функционального резерва и наличии органического поражения мозга и его сосудистой системы. Данное предположение подтверждается также сужением гомеостатического диапазона: уменьшением индекса вазомоторной реактивности в бассейне правой средней мозговой артерии на 62,1%, а в левой - на 67%, что свидетельствует о более выраженных органических изменениях в левой гемисфере.

Показатели реактивности на гипokaпническую нагрузку снижались по сравнению со среднестатистическими показателями здоровых лиц в меньшей степени: в 1,3 раз в бассейне левой средней мозговой артерии и в 1,8 раз в бассейне правой. Это свидетельствует о доминировании реакций сосудов на гиперкапнию, т.е. о гипертонусе церебральных сосудов, более выраженном в бассейне правой средней мозговой артерии. Более выраженная разница между коэффициентами реактивности на гиперкапническую и гипokaпническую нагрузку отмечалась в бассейне правой средней мозговой артерии, что также свидетельствует о более выраженном реактивном гипертонусе сосудов правой гемисферы.

Заключение. Полученные при транскраниальной ультразвуковой доплерографии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии

Показатели ауторегуляции и реактивности сосудов головного мозга ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с ДЭ I и II стадии		Здоровые	
	ЛСМА	ПСМА	ЛСМА	ПСМА
ИБМР, %	23,1 $\pm$ 7,0*	26,4 $\pm$ 5,7	79,1 $\pm$ 8,0	77,8 $\pm$ 11,0
Кр ⁺	17,8 $\pm$ 12,0	14,7 $\pm$ 11,0	37,0 $\pm$ 6,0	37,0 $\pm$ 6,0
Кр ⁻	32,5 $\pm$ 13,0	35,7 $\pm$ 12,0	42,0 $\pm$ 2,0	42,0 $\pm$ 2,0
Кр ⁺ - Кр ⁻ (%)	14,7	20,9	5,0	5,0

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами. ИБМР – индекс вазомоторной реактивности; Кр⁺ - коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку; Кр⁻ - коэффициент реактивности на гипокapническую нагрузку. ЛСМА и ПСМА – левая и правая средняя мозговая артерия.

более высокие показатели реактивности мозгового кровотока и ауторегуляции в бассейне правой средней мозговой артерии указывают на активацию работы правой гемисферы на ранних стадиях заболевания, нарастание межполушарной асимметрии головного мозга. Менее выраженные адаптивные реакции и степень компенсаторных возможностей левой гемисферы приводят к более ранним и выраженным органическим изменениям в ней по сравнению с правым полушарием. Это отчасти объясняет более высокую частоту встречаемости левополушарных ишемических инсультов.

Литература

1. Дамулин, И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушение кровообращения в головном мозге. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – С. 274-291.
2. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 560 с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М: Медицина, 1997. – 352 с.
4. Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Методы оценки регуляции мозгового кровотока в нейрохирургии // Российская нейрохирургия. – 2005. - Т. 14, № 1. – 57-60.
5. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Российский медицинский журнал. – 2006. - № 5. - С. 3-7.

ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ ЦИТОКИНОВ НА ПОВЕРХНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО УГЛЕРОДНОГО СОРБЕНТА

Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Долгих Т.И., Лузянина Л.С., Глущенко А.В.

Институт проблем переработки углеводов СО РАН, Омск
Омская государственная медицинская академия
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1,
Омск

Углеродные сорбенты нашли широкое применение в медицине для поддержания постоянства внутренней среды организма человека путем сорбции на своей поверхности и выведения токсических веществ различной природы [1-5]. Однако применение их для регуляции белкового метаболизма ограничено из-за недостаточной активности по отношению к патогенным протеинам, обусловленной несоразмерностью пористой структуры сорбента и белковых молекул. Наиболее эффективным направлением повышения эффективности сорбционных свойств углеродных сорбентов по отношению к белкам является регулирование химической природы их поверхности закреплением на ней функциональных групп определенной химической природы [2, 7, 8]. Перспективными в этом отношении являются кислород- и азотсодержащие группы, присутствующие на поверхности белковых молекул.

В данной статье представлены результаты исследований адсорбционной активности образцов разработанного Институт проблем переработки углеводов СО РАН углеродного гемосорбента типа ВНИИТУ-1, модифицированного раствором аминокaproновой кислоты разной концентрации. Ранее отмечалось, что модифицирование поверхности углеродного гемосорбента данным модификатором (20% раствор аминокaproновой кислоты) повышает сорбцию ряда цитокинов из плазмы крови больных перитонитом [9,10].

Материал и методы. Материалом для исследования служила плазма крови, полученная при проведении плазмафереза у 12 больных острым панкреатитом, осложнившимся панкреонекрозом и разлитым гнойным перитонитом, находившихся на лечении в отделении гравитационной хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1. Перфузию плазмы проводили с помощью аппарата «Унирол-1» через колонки объемом 10 см³, заполненные сорбентом, со скоростью 15 мл/мин при соотношении «плазма/сорбент» 10:1. В целом через колонку пропусклось 50 мл плазмы. В плазме крови до и после сорбции определяли содержание цитокинов: интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухоли- α (TNF α), методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией. Учет результатов проводился на планшетном

спектрофотометре «Multiskan» (Финляндия).

Материалом для исследования служили два углеродных гемосорбента с различным размером гранул. Как следует из табл. 1, образец 2 однороден по гранулометрическому составу и на 95,2% состоит из гранул размером 1,0 мм, в то время как в образце 1 доля гранул данного размера составляет не более 53,6%. Оценивалось влияние на сорбцию цитокинов ряда факторов: размер гранул, степень покрытия поверхности образцов углеродного гемосорбента аминокaproновой кислотой, которая регулировалась концентрацией раствора кислоты (10% и 20% раствор), используемой для модифицирования сорбента, а также размер молекулы и изоэлектрической точки (pI) адсорбируемых цитокинов.

Результаты и обсуждение. Исследования пористости и химической природы образцов показали мезопористый характер их структуры с невысокой концентрацией кислородных групп на поверхности (табл. 2 и 3). Вместе с тем, образец 2 характеризуется менее развитой пористой структурой, суммарный объем пор в которой практически в два раза меньше, чем в образце 1. Модифицирование поверхности образцов углеродного гемосорбента 10% и 20% водным раствором аминокaproновой кислотой привело к значительному изменению их пористой структуры (табл. 2) и химической природы поверхности (табл. 3). В частности, нанесенная полимерная пленка полностью «закрывает» микропоры в структуре образца 1, частично – мезопоры и макропоры, уменьшив их объем и величину адсорбционной поверхности образцов в целом ($S_{\text{БЭТ}}$). Присутствие в модификаторе кислородных и аминных групп привело к значительному увеличению концентрации кислородных групп и закреплению на поверхности сорбента аминных групп.

Фракционный состав образцов углеродного гемосорбента

Таблица 1

Исследуемый образец	Фракционный состав, %				
	1,6 мм	1,25 мм	1,00 мм	0,63 мм	0,50 мм
№ 1	0,4	2,4	53,6	43,3	0,3
№ 2	-	-	95,2	4,8	-

Результаты стендовых испытаний по оценке сорбционных свойств цитокинов из плазмы крови больных панкреонекрозом, осложненным перитонитом, исходными и модифицированными аминокaproновой кислотой образцами углеродного сорбента представлены в таблице 4. Они свидетельствуют о повышенной адсорбционной активности модифицированных аминокaproновой кислотой углеродных адсорбентов. Анализ полученных данных позволил определить влияние размера гранул, степени покрытия поверхности образцов аминокaproновой кислотой различной концентрации, размера молекул и величины pI цитокинов на их величину адсорбции исходными и модифицированными образцами углеродного гемосорбента.

Установлено, что на величину адсорбции цитокинов влияют пористая структура образцов углеродного гемосорбента и размер их гранул: величина адсорбции исследованных цитокинов образцом 2 выше, чем образцом 1, что можно

№ образца	№ образца	Аминокапроновая кислота, %	Объем пор, см ³ /г				S _{БЭТ} , м ² /г
			микро	мезо	макро	общий	
1	-	-	0,022	0,858	0,079	0,959	425
2	-	-	0,021	0,373	0,094	0,488	306
1-10	1	10	-	0,455	0,047	0,492	145
1-20	1	10	-	0,352	0,059	0,411	125
2-10	2	20	0,003	0,094	0,037	0,134	34
2-20	2	20	0,001	0,107	0,045	0,153	23

объяснить более крупным размером гранул образца 2. Отмечено, что процесс модифицирования сопровождается заполнением или закрытием пор полимерной пленкой и снижением объема пор разного размера (микро-, мезо-, макропор), а повышение величины адсорбции цитокинов обусловлено взаимодействием их с функциональными группами модифицированной поверхности образцов.

Таблица 3
Количество кислородсодержащих групп на поверхности образцов углеродного гемосорбента

№ образца	№ образца	Аминокапроновая кислота, %	Содержание кислородных групп, мэкв/г			Содержание азота, %
			Общее количество	Карбоксильные	Фенольные	
1	-	-	0,086	0,024	0,028	0
2	-	-	0,066	0,040	0,026	0
1-10	1	10	0,187	0,129	0,058	1,09
1-20	1	20	0,245	0,135	0,110	1,14
2-10	2	10	0,136	0,101	0,035	0,80
2-20	2	20	0,095	0,089	0,006	1,13

Таблица 4
Сорбция цитокинов на поверхности исследуемых образцов углеродного гемосорбента ($M \pm m$)

Цитокины	Молек. масса, кДа	ИЭТ белка, рI	Исходное содержание, пг/мл	Образцы, пг/мл					
				1	1-10	1-20	2	2-10	2-20
IL-8	8	9,9	381,4±9,7	296,1 ±19,3*	224,9 ±20,4*	237,5 ±9,0*	288,1 ±21,4*	231,3 ±15,1*	242,0 ±13,2*
IL-2	15	7,8	109,2±11,2	48,0 ±11,4*	18,0± 1,4*	15,7 ±1,5*	38,0 ±10,2*	16,4 ±1,2*	17,1 ±1,6*
TNFα	18	6,4	142,7±1,6	37,8 ±4,6*	4,2 ±0,2*	11,6 ±0,7*	23,6 ±2,6*	4,6 ±0,1*	3,4 ±0,3*
IL-6	21	6,2	49,2±3,4	32,8 ±3,9*	17,1 ±1,2*	23,7 ±0,9*	26,3 ±2,8*	20,3 ±1,4*	12,0 ±1,3*
IL-10	36	9,2	474,5±34,2	121,0 ±23,4*	34,8 4,6*±	41,4 ±8,9*	102,9 ±13,4*	43,4 ±3,1*	52,1 ±12,5*

Примечание. * - достоверность различия с контролем ($p < 0,05$).

Увеличение концентрации аминокапроновой кислоты до 20% приводит к значительному повышению адсорбционной активности образцов по отношению к цитокинам.

Величина адсорбции цитокинов повышается с увеличением их

молекулярной массы. Вероятнее всего, это обусловлено увеличением количества «активных» центров (функциональных групп) на поверхности модифицированных образцов и увеличением поверхности взаимодействия цитокинов и адсорбента. И, наконец, последнее: адсорбция цитокинов на поверхности образцов углеродного сорбента происходит за счет образования водородной связи между функциональными группами, а величина изоэлектрической точки цитокинов оказывает влияние на их адсорбцию на поверхности образцов углеродного гемосорбента за счет электростатических взаимодействий и образования водородной связи, что подтверждено литературными данными [11].

Литература

1. Сарницкая В.В., Юшко Л.А., Корнеева Л.Н. и др. Биолизация поверхности высокоактивных углеродных адсорбентов конформерами человеческогоывороточного альбумина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т.11, № 3. – С. 10-20.
2. Мартынов А.К., Сергиенко В.И., Соломенников А.В. и др. Оценка насыщения образцов энтеросорбентов химическими связями и их поглотительные свойства // Эфферентная терапия. – 2006. – Т.12, № 1. – С. 13-18.
3. Николаев В.Г., Стрелко В.В. Гемосорбция на активированных углях. – Киев: Наук. думка, 1979. – 288 с.
4. Введенский Д.В., Кирковский В.В., Голубович В.П. и др. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» // Вестник РАМН. – 2009. – № 10. – С. 40-43.
5. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Ретроспективный взгляд на использование детоксикационной гемосорбции на лечение острых экзогенных отравлений // Вестник РАМН. – № 10. – С. 4-12.
6. Лисичкин Г.В. Химия привитых поверхностных соединений. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003. – 592 с.
7. Покровский С.Н. Сорбционные технологии // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 42-46.
8. Карданов В.З., Петросян Э.А., Пасечников В.Д. и др. Оценка эффективности использования гемосорбентов, модифицированных глутатионом, в лечении синдрома ишемии-реперфузии конечности в эксперименте // Эфферентная терапия. – 2005. – Т.11, № 1. – С. 23-26.
9. Измайлова В.Н., Ямпольская Г.П., Сумм Б.Д. Поверхностные явления в белковых системах. – М.: Химия, 1988. – 240 с.
10. Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н. и др. Адсорбция цитокинов на поверхности модифицированного углеродного сорбента *in vitro* при перитоните // Общая реаниматология. – 2009. – Т.V, № 6. – С. 66-70.
11. Камышный А.Л. Адсорбция глобулярных белков на твердых носителях: некоторые физико-химические характеристики. // Журнал физической химии. – 1981. – Т.55, №3. – С.562-579.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Репин Е.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Ершов А.В.

Омская государственная медицинская академия

Клинический медико-хирургический центр МЗ Омской области

Хронический простатит - одно из наиболее распространенных заболеваний, отличающееся упорным течением, неудовлетворительными результатами лечения и частыми рецидивами [1, 4, 6-8]. Он встречается у мужчин всех возрастов и этнических групп, являясь самым частым заболеванием до 50 лет и третьим по частоте урологическим диагнозом у мужчин старше 50 лет [2, 9]. В этиологии и патогенезе хронического простатита остается много неясного и противоречивого. Если инфекционный фактор играет пусковую роль в начальной стадии воспалительного процесса в предстательной железе, то иммунологические нарушения становятся важнейшим патогенетическим фактором хронизации бактериального простатита. Начавшись как инфекционно-воспалительный процесс, простатит в дальнейшем приобретает упорное течение ввиду формирующихся иммунологических нарушений с развитием в конечном итоге аутоиммунной патологии [3, 5]. Цель исследования – оценить динамику иммунных изменений у больных хроническим бактериальным простатитом на фоне стандартной и иммуномодулирующей терапии.

Материал и методы. Обследовано 57 больных хроническим простатитом: 28 пациентов с хроническим бактериальным простатитом, получавших стандартную терапию (группа сравнения), и 29 пациентов с хроническим бактериальным простатитом, у которых наряду со стандартной терапией использован иммуномодулятор липопид в течение 10 дней по 10 мг в сутки (основная группа). В контрольную группу вошло 20 практически здоровых добровольцев. Диагноз хронический простатит устанавливали на основании данных анкетирования по шкале СОС-ХП (система оценки симптомов хронического простатита), трансректального ультразвукового исследования простаты, анализа секрета простаты, четырехстаканного теста Meares-Stamey. Исследование иммунологических показателей проводилось до начала и после окончания терапии. Определение в сыворотке крови компонентов комплемента С3, С4, содержание общих IgA, IgM и IgG проводили на автоматическом анализаторе белков «Turbox» производства компании «ORION DIAGNOSTICA» (Финляндия) с помощью коммерческих тест-систем; концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли по Дижону. Хемилюминесценцию (ХЛ) цельной крови и плазмы регистрировали аппаратом «Хемилуминомер-003», иммунофенотипирование лимфоцитов - методом проточной цитофлуориметрии на приборе «CYTOMICS FC-500» (компания

«Beckman Coulter», США). Кислородзависимую бактерицидную активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. В семенной жидкости исследовали содержание ряда цитокинов: интерлейкина-10 (IL-10), туморнекротического фактора-альфа (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β), твердофазным иммуноферментным анализом. Стандартная терапия включала назначение пероральных антибактериальных препаратов последних поколений (фторхинолоны, макролиды, тетрациклины), неспецифических противовоспалительных средств (ректально), массаж простаты. Курс лечения длился 10-14 дней. Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием непараметрических методов (медианные значения - $V_{0,5}$, доверительный интервал $V_{0,25} - V_{0,75}$, критерий Манна-Уитни, Вилкоксона).

Результаты и обсуждение. Как показали исследования, абсолютное содержание лимфоцитов и лейкоцитов в крови больных хроническим простатитом до и после проведенной терапии не имело значимых отличий от контроля. Очевидно, это связано с тем, что, во-первых, все изменения процентного содержания субпопуляций лимфоцитов подобным образом сказывались и на их абсолютных значениях. Это позволяет экстраполировать данные результаты и на количественное содержание субпопуляций лимфоцитов. Во-вторых, отсутствие лимфоцитоза и лейкоцитоза у данной категории пациентов свидетельствует об отсутствии гиперергического иммунного ответа на антигенный раздражитель, об относительном истощении возможностей иммунной системы, либо о неспособности последней к выработке адекватного ответа на чужеродный агент.

Последнее предположение подтверждается снижением количества Т-лимфоцитов и увеличением экспрессии на них CD95. При этом в группе сравнения снижение CD3⁺-клеток составило 22,4% ($p < 0,05$), а экспрессия на них CD95 увеличивалась в 5,7 раза по сравнению с контролем против 16% и в 6,5 раза в основной группе, соответственно, до начала терапии ($p < 0,05$). Также при хроническом бактериальном простатите наблюдалось уменьшение содержания в крови Т-натуральных киллеров на 45%. Включение в комплексную терапию хронического бактериального простатита ликопида позволило в процессе лечения снизить экспрессию CD95 на лимфоцитах в 7,9 раза и достичь значений, не отличающихся от контроля. Введение ликопида позволило увеличить более чем в 2 раза по отношению к исходному уровню и в исходе проведения стандартной терапии содержание в крови CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺-клеток. В результате повышенной продукции Т-NK-клеток в организме больного усиливался синтез ИФН- γ , являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противoinфекционной защиты.

Уменьшение содержания у пациентов CD3⁺/CD8⁺-клеток на 15,9% ($p < 0,05$) и снижение иммунорегуляторного индекса на 8% ($p < 0,05$) до начала терапии указывают на неэффективность цитотоксической составляющей иммунного ответа при бактериальном простатите. В то же время о развитии воспалительной реакции свидетельствовало увеличение исходного количества натуральных киллеров в 2,1 раза. Проведение стандартной терапии хронического бактериального простатита позволило повысить содержание NK-клеток до 32,5% от общего числа

лимфоцитов. Также при этом было отмечено увеличение экспрессии рецептора к интерлейкину-2 (CD25) на CD3-лимфоцитах в 1,75 раза по отношению к исходному уровню и в 11,7 раз по отношению к контролю.

Более того, после стандартной терапии был отмечен рост на 11,8% иммунорегуляторного индекса, обусловленный, главным образом, уменьшением CD3/CD8-положительных лимфоцитов при сохранившейся тенденции к снижению содержания Т-хелперов-индукторов, что также благоприятствовало развитию вялотекущего воспаления в предстательной железе (табл. 1).

В результате использования дополнительной антигенной стимуляции липоидом в основной группе удалось увеличить содержание CD3⁺/CD4⁺-клеток на 17,1% и 28,1% соответственно к исходному уровню и значениям, достигнутым по окончании стандартной терапии. Иммунорегуляторный индекс уменьшился на 15,8% по отношению к группе сравнения. На этом фоне увеличилось содержание CD3⁺/CD8⁺-клеток (на 56,3%), что, вероятно, также обусловлено завершением иммунного ответа и благоприятным разрешением хронического процесса.

При исследовании гуморального звена иммунитета установлено, что бактериальный простатит характеризовался исходно нормальным содержанием В-лимфоцитов с тенденцией к уменьшению показателя в динамике (табл. 2). Подобным образом изменялась и концентрация IgG, первоначальное повышение которого на 12,3%, свидетельствовало о наличии хронического воспалительного

Таблица 1

Субпопуляции лимфоцитов у больных хроническим бактериальным простатитом, Ме [LQ; HQ]

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=28)		Контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общее количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,6 [6,1; 6,9]	6,8 [6,6; 7,1]	6,5 [6,0; 6,9]	7,0 [6,6; 7,3]	6,5 [6,0; 6,7]
Абсолютное число лимфоцитов, 10 ⁹ /л	2,5 [2,3; 2,6]	2,2 [2,1; 2,5]	2,7 [2,2; 2,8]	2,7 [2,4; 2,8]	2,8 [2,4; 3,0]
CD3 ⁺ , %	59,0 [*] [56,8; 61,9]	70,0 [*] [68,5; 73,6]	61,0 [*] [54,9; 62,0]	54,5 [*] [50,1; 57,8]	70,2 [68,1; 72,5]
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	35,0 [*] [32,2; 36,6]	41,0 [*] [38,5; 43,2]	33,0 [*] [32,0; 36,1]	32,0 [*] [30,0; 34,5]	40,0 [38,1; 43,2]
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	20,0 [18,5; 22,0]	25,0 [*] [23,1; 27,2]	21,1 [18,9; 22,9]	16 [*] [14,2; 18,3]	23,8 [20,1; 24,9]
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	25,0 [*] [23,1; 27,0]	11,0 [*] [10,1; 12,6]	26,4 [*] [22,2; 27,9]	32,5 ^{***} [29,9; 34,6]	12,2 [11,6; 13,0]
CD95, %	15,0 [*] [14,1; 17,2]	1,9 [*] [1,7; 2,3]	14,5 [*] [14,0; 18,1]	13,0 [*] [12,0; 14,8]	2,3 [2,2; 2,5]
CD 3+/ CD16+ /CD56+, %	5,0 [*] [4,1; 5,8]	12,5 [*] [11,0; 13,4]	5,2 [*] [4,0; 6,1]	6,5 [*] [5,4; 6,9]	9,2 [8,3; 10,1]
CD3+ /CD25+, %	2,0 [*] [1,88; 2,09]	3,0 [*] [2,80; 3,12]	2,10 [*] [1,80; 2,19]	3,50 [*] [3,24; 2,75]	0,30 [0,27; 0,34]
ИРИ	1,70 [1,60; 1,85]	1,60 [*] [1,48; 1,70]	1,60 [1,52; 1,77]	1,90 [1,79; 2,01]	1,85 [1,75; 1,92]

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ - достоверность различий по отношению к показателям до лечения (p<0,05); * - достоверность различий по отношению к показателям при стандартной терапии (p<0,05).

Таблица 2

Иммунологические изменения у больных хроническим бактериальным простатитом, Me [LQ; HQ]

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=28)		Контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
C3, mg/dL	132,0 [*] [125,6; 140,4]	93,4 ^{*,^} [89,8; 96,4]	131,6 [*] [124,8; 136,5]	104,0 ^{***} [101,1; 111,6]	176,4 [171,2; 181,4]
C4, mg/dL	23,0 [*] [21,2; 25,4]	25,0 ^{*,^} [23,4; 26,5]	23,3 [*] [21,5; 25,1]	20,0 ^{***} [18,4; 22,4]	32,4 [30,2; 34,5]
IgA, г/л	2,37 [2,31; 2,49]	2,23 [2,14; 2,39]	2,31 [2,0; 2,59]	2,51 [2,34; 2,68]	2,12 [2,01; 2,33]
IgM, г/л	1,11 [*] [1,02; 1,21]	1,30 [*] [1,21; 1,36]	1,20 [*] [1,12; 1,29]	1,31 [*] [1,24; 1,39]	1,75 [1,64; 1,86]
IgG, г/л	13,7 [12,5; 14,4]	17,4 ^{*,^} [16,4; 18,5]	14,1 [12,1; 15,6]	12,2 [11,4; 13,5]	12,2 [11,3; 12,9]
ЦИК по Дижону, у.е.	575,5 [*] [522,1; 584,4]	647,0 ^{*,^} [612,1; 654,2]	561,2 [*] [518,3; 578,6]	578,5 [*] [521,1; 592,3]	298,6 [281,2; 306,4]
CD20 ⁺ , %	10,0 [8,9; 10,2]	9,0 [8,2; 9,6]	10,0 [9,2; 11,0]	9,5 [8,8; 10,1]	9,3 [8,8; 9,9]

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий по отношению к показателям до лечения ($p < 0,05$); * - достоверность различий по отношению к показателям при стандартной терапии ($p < 0,05$).

процесса, сменялось тенденцией к снижению и нормализации данного показателя.

У больных с данной патологией наблюдался запуск классического механизма активации системы комплемента, что подтверждалось более выраженным снижением концентрации C4 по отношению к C3 (29% по отношению к 25%), а также уменьшением концентрации IgM на 37% при сохраненной в пределах нормы концентрации IgA.

Продолжавшееся в процессе наблюдения снижение концентрации C3 и C4 на 41% и 38,3% соответственно по отношению к исходным значениям параллельно с сохраненным увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов свидетельствовало о нарастании процессов связывания антител и антигенов. Также отмечено увеличение к окончанию стандартной терапии уровня IgM на 18% ($p < 0,05$). Включение в комплексную терапию больных хроническим бактериальным простатитом ликопида позволило в процессе лечения увеличить концентрацию IgM и IgG на 17,1% и 27% соответственно по отношению к первоначальному уровню при наличии тенденции к снижению уровня IgA.

Наметившаяся тенденция к уменьшению содержания В-лимфоцитов в основной группе может свидетельствовать о завершении воспалительного ответа. В тоже время, продолжающейся расход компонентов системы комплемента на фоне увеличения на 12% образования циркулирующих иммунных комплексов свидетельствовал об активном связывании антител и антигенов.

При изучении макрофагального звена иммунной системы у больных хроническим бактериальным простатитом выявлена выраженная депрессия и неспособность лейкоцитов адекватно реагировать на индукцию пирогеналом. Так при хроническом бактериальном простатите, несмотря на умеренное (на 35,7%) увеличение спонтанного НСТ-теста, показатели спонтанной хемилюминесценции

цельной крови были в 2 раза ниже контроля. Наблюдалось снижение стимулированной активности лейкоцитов: выявлено понижение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в индуцированном пирогеналом варианте на 23,2%, а люминолзависимой хемилюминесценции крови в 3,1 раза по отношению к контролю. Стандартная терапия больных простатитом в группе сравнения не привела к положительным сдвигам в лабораторных показателях, напротив, по ряду из них наметилась отрицательная тенденция: спонтанный НСТ-тест и индуцированная хемилюминесценция крови уменьшились соответственно на 5,2% и 15,7%, а светосумма спонтанной хемилюминесценции снизилась более чем в 2 раза (табл. 3).

Данные изменения иммунологических показателей крови свидетельствуют о том, что, с одной стороны, макрофагальная система больных не реагировала на основное заболевание, с другой стороны, макрофаги оказались не способными ответить адекватной фагоцитарной активностью на внешний раздражитель. Причем на этих изменениях негативным образом сказывалась проводимая стандартная терапия, усугубляя выявленные изменения. Усиление экспрессии HLA-DR-антигенов и индукция цитотоксичности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а также стимуляция секреторной активности макрофагов за счет активации синтеза цитокинов с помощью липида положительно отразилось и на результатах лабораторных исследований.

В результате модификации терапии хронического бактериального простатита способность лейкоцитов генерировать активные формы кислорода, согласно показателям индуцированной хемилюминесценции, увеличилась в 1,4 раза по отношению к контролю и практически в 5 раз по отношению к больным, получавшим стандартную терапию. По результатам спонтанного и индуцированного НСТ-теста, фагоцитарная активность выросла в 2 и 1,4 раза соответственно по отношению к показателям здоровых доноров.

Таблица 3

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов больных хроническим бактериальным простатитом, Ме [LQ; HQ]

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=28)		Контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
НСТ-тест спонтанный, %	9,5* [9,1; 9,9]	14,2** [13,5; 14,9]	9,5* [9,0; 10,1]	9,0* [8,1; 9,8]	7,0 [6,4; 7,5]
НСТ-тест индуцированный, %	19,5* [18,1; 20,5]	35,5** [32,1; 37,8]	19,2* [18,2; 20,0]	19,5* [18,8; 21,7]	25,4 [24,3; 26,1]
Светосумма спонтанной ХЛ, у.е.·мин	8,4* [8,1; 8,7]	7,9** [7,3; 8,7]	8,6* [8,1; 8,9]	4,2** [3,8; 4,8]	19,3 [18,8; 20,1]
Светосумма индуцированной ХЛ, у.е.·мин	36,9* [35,4; 37,1]	164,5** [154,3; 176,0]	35,8* [35,5; 37,2]	31,1* [28,9; 32,0]	114,8 [108,9; 116,9]

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий по отношению к показателям до лечения ($p < 0,05$); ** - достоверность различий по отношению к показателям при стандартной терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных хроническим бактериальным простатитом, помимо изменений количественного состава лимфоцитов и их функциональных способностей, наблюдается дисфункция клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Причиной последнего, вероятно, является как цитокиновый дисбаланс вследствие количественных и качественных изменений лимфоцитарного состава крови, так и пониженная продукционная и фагоцитарная активность фагоцитов, что подтверждается эффективностью включения ликопида в стандартную схему терапии хронического простатита.

При исследовании интенсивности свободно-радикальных процессов в крови больных хроническим бактериальным простатитом выявлено более чем двукратное уменьшение основных показателей железоиндуцированной хемилюминесценции плазмы. Столь выраженное параллельное снижение светосуммы, вспышки и спонтанной светимости, наблюдаемое при нелеченном хроническом простатите, свидетельствует о наличии вялотекущего воспалительного процесса без должного выброса про- и противовоспалительных цитокинов.

Стандартное лечение больных хроническим бактериальным простатитом негативным образом (в виде тенденции к уменьшению основных показателей хемилюминесценции плазмы) сказалось на исследуемых показателях. Так уровень вспышки и светосуммы по отношению к исходному уровню снизился на 16,7% и 22,1% соответственно при неизменной в динамике спонтанной светимости.

Включение ликопида в комплексную терапию способствовало более чем шестикратному увеличению уровня вспышки, что свидетельствует о значительном выбросе веществ с прооксидантными характеристиками, к которым также относятся провоспалительные цитокины и активные формы кислорода фагоцитирующих клеток. Последовательно, но в меньшей степени, увеличивались и светосумма (на 52,5%), и спонтанная светимость (в 2,6 раза). Необходимо подчеркнуть, что увеличение параметров хемилюминесценции плазмы крови больных основной группы не приводило их к уровням, превышающим контрольные значения, что указывает на отсутствие повреждающего эффекта свободных радикалов. В целом описанные изменения свидетельствуют о преобладании в динамическом равновесии анти- и прооксидантов последних, что является неоспоримым компонентом нормально протекающего воспалительного процесса.

При исследовании цитокинового профиля эякулята больных хроническим бактериальным простатитом наблюдался дисбаланс цитокинов, проявлявшийся относительным преобладанием противовоспалительных (IL-10) цитокинов над провоспалительными. Так исходное содержание IL-10 было увеличено на 35% в основной группе и на 36,5% в группе сравнения, в то время как снижение TNF- α составило 29,2% в основной группе и 28,4% в группе сравнения, а содержание IL-1 β уменьшилось на 35,6% в основной группе и на 35% в группе сравнения (табл. 4).

По окончании проведения стандартной терапии в группе сравнения не было получено статистически значимых сдвигов в значениях цитокинового профиля

эякулята, а все изменения носили лишь характер тенденции, сохраняя при этом противовоспалительную направленность, что являлось недостаточным для полноценного развития воспалительного процесса. Дополнительная антигенная стимуляция клеток-продуцентов иммунной системы с помощью ликопида позволила в основной группе увеличить концентрацию IL-1 β на 56%, а TNF α - на 38,7%, что достоверно не отличалось от показателей здоровых доноров. Содержание IL-10 в эякуляте на фоне иммунокорректирующей терапии достоверно не отличалось от исходного уровня.

Таблица 4

Изменение цитокинового профиля эякулята у больных хроническим бактериальным простатитом, Ме [LQ; HQ]

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=28)		Контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИЛ-10, пкг/мл	2,70 [*] [2,58; 2,98]	2,75 [*] [2,61; 3,10]	2,73 [*] [2,59; 3,20]	2,80 [*] [2,62; 3,32]	2,00 [1,87; 2,13]
TNF α , пкг/мл	27,9 [*] [24,4; 29,0]	38,7 [*] [36,5; 40,1]	28,2 [*] [25,2; 30,3]	28,9 [*] [25,8; 31,2]	39,4 [38,1; 40,2]
ИЛ-1 β , пкг/мл	60,9 [*] [58,1; 62,6]	95,2 [*] [93,1; 97,5]	61,3 [*] [59,5; 63,7]	61,7 [*] [60,1; 64,1]	94,6 [89,9; 96,9]

Примечание. * - достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий по отношению к показателям до лечения ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий по отношению к показателям при стандартной терапии ($p < 0,05$).

Проведенные исследования позволили выявить, что при хроническом бактериальном простатите, помимо системных изменений иммунной защиты, страдает и местный иммунитет. При этом вектор их изменений имеет одну и ту же направленность: неполноценность и несоответствие силы иммунного ответа чужеродному агенту. Дополнительная антигенная стимуляция ликопидом позволила в значительной степени нивелировать дисфункцию иммунной системы, что проявлялось более выраженным выбросом провоспалительных цитокинов и, в конечном счете, завершением воспалительного процесса в предстательной железе.

Закключение. Таким образом, исследование системного и мукозассоциированного иммунитета, интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидов, фагоцитарной активности макрофагов у больных хроническим простатитом выявило дефекты в системе врожденного и приобретенного иммунитета различной степени выраженности, что характерно для гипореактивного состояния иммунной системы и незавершенности воспалительной реакции, ведущих к длительно текущему воспалению в предстательной железе. Применение ликопида в комплексе со стандартной схемой лечения позволило достичь развития адекватного воспалительного процесса в предстательной железе и элиминации патогенного агента, что нашло отражение в нормализации клинико-лабораторных показателей и локального статуса исследуемых пациентов.

Литература

1. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией // Урология. – 2006. - № 3. – С. 74-79.
2. Руководство по урологии. Т. 2. / Под ред. Н.А. Лопаткина. - М.: Медицина; 1998. – С. 393–440.
3. Alexander R.B., Brady F., Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins // Urology. – 1997. – Vol. 50. – P. 893-899.
4. Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 581-589.
5. Batstone G.R., Doble A., Gaston G.S. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS) // Clin. Exp. Immunol. – 2002. – Vol. 128. – P. 302-307.
6. Pfau A. The treatment of chronic bacterial prostatitis // Infection. – 1991. – Vol. 19, № 3. – P. 160-164.
7. Nickel J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index // J. Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 842-845.
8. Roberts R.O., Jacobson U.J., Girman C.J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 2467-2471.
9. Wiygul R.D. Prostatitis: epidemiology of inflammation // Curr. Urol. Rep. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 282-289.

УДК 616.12-008.331.1-073.7+615.22

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Романовская И.Н., Подъячева Е.Н., Вербицкая В.С.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск
Омская государственная медицинская академия

Артериальная гипертензия в Российской Федерации является одной из актуальных медико-социальных проблем. У 40% взрослого населения артериальное давление превышает норму [2, 3, 6]. Несмотря на некоторые успехи в лечении больных артериальной гипертензией, этого недостаточно для прекращения пандемии. Изучение патогенеза более ранних стадий артериальной гипертензии является неременным условием для разработки новых патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики заболевания [3]. В последние годы многие авторы рассматривают патогенез артериальной гипертензии с позиции окислительного стресса, который может выступать как ведущий патогенетический фактор становления и развития эндотелиальной дисфункции при первичной артериальной гипертензии, когда возникающие

нарушения индуцируют вазоконстрикцию, тромбоз, сосудистое ремоделирование и поражение органов-мишеней [2].

Учитывая важную роль оксидативного стресса в патогенезе артериальной гипертензии, оправданным и перспективным является применение антиоксидантов в качестве патогенетической терапии. Однако использование таких соединений на практике во многих случаях проблематично: нестойкость препаратов и, как следствие, не создается нужная концентрация на тканевом уровне, иногда антиоксиданты не усваиваются организмом, некоторые антиоксиданты вызывают побочные реакции, в том числе и связанные с образованием из них третичных радикалов [2, 4]. Поэтому важной задачей является поиск альтернативных, немедикаментозных способов коррекции оксидативного стресса. Одним из таких методов может стать транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), представляющая собой электрическое воздействие на головной мозг через покровы черепа путем стимуляции серотонинергических, норадренергических и эндорфинных структур головного мозга. Именно гомеостатическая направленность транскраниальной электростимуляции делает этот метод безопасным [1, 4]. Но влияние ТЭС-терапии на прооксидантную и антиоксидантную систему организма остается до конца не изученным. Цель исследования – изучить влияние транскраниальной электростимуляции на изменение некоторых показателей прооксидантно-антиоксидантной системы организма при артериальной гипертензии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 32 пациента в возрасте от 45 до 52 лет мужского (n=10) и женского (n=22) пола с артериальной гипертензией I и II стадии. Продолжительность заболевания составила в среднем 5,4 года. При отборе пациентов учитывались противопоказания к электростимуляции головного мозга: судорожные состояния, эпилепсия, острые травмы и опухоли головного мозга, гидроцефалия, психические заболевания, тиреотоксикоз, наличие электрокардиостимулятора, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия III стадии. В I (основную) группу вошли пациенты с артериальной гипертензией I и II стадии, которые к началу наблюдения находились на индивидуально подобранной комбинированной гипотензивной терапии на протяжении 6 месяцев; дополнительно к фармакотерапии назначалась ТЭС-терапия. С целью сравнения полученных результатов обследована группа практически здоровых добровольцев (II контрольная группа) из 20 человек (12 женщин и 8 мужчин), сопоставимых по возрасту с группой больных.

Биохимические исследования проводились до курса ТЭС-терапии и после 10-го сеанса. Объектом исследований служила плазма крови. Соотношение прооксидантной и антиоксидантной систем исследовали методом хемилюминесценции (ХЛ) плазмы крови. Регистрировали ХЛ аппаратом «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением по методу Р.Р. Фархутдинова. Цельную кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. Затем 0,5 мл приготовленной плазмы крови разводили в 20 мл солевого буфера (20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl на 1 л дистиллированной воды, pH 7,5 ед.). Величину pH полученного раствора довели до 7,45 ед. титрованием насыщенным

раствором КОН. Пробу помещали в кюветную камеру прибора ХЛ-003. Свечение индуцировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ускоряющего процессы перекисного окисления липидов. Запись свечения осуществляли также в течение 10 мин. При этом регистрировали значение таких параметров, как спонтанная светимость (у.е.), вспышка (у.е.), и светосумма (у.е. × мин) [5].

ТЭС-терапия проводилась аппаратом «Трансаир-04» (Россия). Условия: фронтально-мастоидальное расположение электродов, биполярный ток, сила тока от 1,0 до 3,0 мА; курс из 10 ежедневных процедур длительностью 30 минут.

Исследования проводили в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи №1 и на кафедре патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ОмГМА. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента, оценивая резко отклоняющиеся варианты по критерию Шовене. Обработка проводилась на персональном компьютере IBM Pentium III с помощью стандартных пакетов программ. Различия между двумя выборками считали достоверными при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ полагали возможным говорить о тенденции к изменениям. При $p > 0,1$ различия считали недостоверными.

Результаты и обсуждение. При анализе параметров хемилюминесценции установлено, что в плазме крови группы больных артериальной гипертонией интенсивность быстрой вспышки хемилюминесценции достоверно увеличивается на 32,7% относительно контроля, что указывает на повышенный уровень генерации липоперекисей. Этот показатель прямо пропорционален интенсивности свободно-радикального окисления и обратно пропорционален содержанию эндогенных антиоксидантов.

Светосумма хемилюминесценции, отражающая скорость расходования липидных радикалов и свидетельствующая о преобладании прооксидантного статуса крови, в плазме крови больных повышается на 83,5% относительно контрольного значения, что указывает на интенсификацию образования липоперекисей. Наиболее существенно повышена спонтанная светимость плазмы крови – на 132,4%, что указывает на повышенный уровень преобразованных продуктов липопероксидации.

Все перечисленные процессы способствуют нарушению динамического равновесия в системе «прооксиданты-антиоксиданты» в сторону превалирования прооксидантного звена и приводят к формированию оксидативного стресса у больных с артериальной гипертензией. При сравнительном анализе параметров хемилюминесценции плазмы крови после курса транскраниальной электростимуляции выявлено снижение показателя спонтанной светимости плазмы на 95,9%, амплитуды вспышки плазмы - на 21,5% и снижение светосуммы - на 75,1%, что свидетельствует о включении антиоксидантного статуса крови. Это подтверждает данные литературы о том, что транскраниальная электростимуляция оказывает стресс-лимитирующий эффект на организм, восстанавливает центральную регуляцию гемодинамики, нормализует периферическое кровообращение, способствует нормализации водно-солевого обмена, активизирует процессы окислительного фосфорилирования, снижает

интенсивность перекисного окисления липидов, что связано с достижением высокой концентрации β -эндорфина в головном мозге, ликворе и крови.

Таблица

Показатели ХЛ плазмы пациентов исследуемых групп ($M \pm m$)

Группы Показатели	Основная группа (до ТЭС-терапии)	Основная группа (после ТЭС-терапии)	Контрольная группа
Спонтанная светимость, у.е.	7,5 $\pm$ 2,14 p<0,05 (+132,4%)	4,4 $\pm$ 1,06 p<0,05 (+36,4%)	3,2 $\pm$ 0,14
Вспышка плазмы, у.е.	58,8 $\pm$ 3,72 p<0,05 (+32,69%)	49,3 $\pm$ 2,14 p<0,05 (+11,15%)	44,3 $\pm$ 3,12
Светосумма плазмы, у.е. мин	158,2 $\pm$ 7,81 p<0,001 (+83,49%)	93,5 $\pm$ 6,90 p<0,05 (+8,41%)	86,2 $\pm$ 2,10

Заключение. Таким образом, нами доказано, что у больных с артериальной гипертензией, несмотря на гипотензивную терапию, усиливаются свободно-радикальные процессы, о чем свидетельствует интенсификация процессов генерации активных форм кислорода, определяемая по интенсивности хемилюминесценции плазмы крови. Применение транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении артериальной гипертензии I и II стадии приводит к ингибированию процессов свободно-радикального окисления в плазме крови, восстановлению активности антиоксидантной системы, уменьшению выраженности окислительного стресса.

Литература

1. *Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В.* Стимуляция эндорфинных структур мозга – новый немедикаментозный способ лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т.26, № 9. – С.101-103.
2. *Васькина Е.А.* Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция // Автореф. дис. докт. мед. наук. - Новосибирск, 2005. – 25 с.
3. *Гогин, Е.Е.* Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика, выбор лечения. - М.: Ньюадимед, 2008. - С. 18-25.
4. Транскраниальная электростимуляция: сборник статей / под ред. *В.П. Лебедева*. – СПб., 2005. – С. 22 – 37.
5. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. – Уфа, 1998. – 90 с.
6. *Чазов Е.И., Чазова И.Е.* Руководство по артериальной гипертонии. - М.: Медиа Медика, 2007. – С. 18-25.

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ*Сбоев А.Ю., Долгих В.Т., Ларькин В.И.*

Омская государственная медицинская академия

В течение последних 10-20 лет отмечена тенденция к неуклонному росту заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга [2]. В структуре первичных опухолей головного мозга 60% опухолей являются злокачественными, 40% – доброкачественными. Среди неоплазм головного мозга большинство составляют глиомы, менингиомы и метастазы [4]. По локализации доминируют супратенториальные опухоли. Рассматривая клинические проявления при опухолях мозга, выраженность отека или дислокации, следует подчеркнуть, что все они находятся в тесной связи с церебральной гемодинамикой. Цель исследования – улучшить дооперационную диагностику нарушений церебрального кровообращения у больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации с помощью ультразвуковой доплерографии.

Материал и методы. Основная группа включала 90 пациентов, страдавших опухолями головного мозга супратенториальной локализации. Мужчин было 39, женщин – 51, средний возраст пациентов составил $43,5 \pm 12,2$ лет ($M \pm \sigma$). Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухоли было следующим: глиальные опухоли 43 человека (47,8%), менингиомы – 34 (37,7%), метастатическое поражение головного мозга – 9 (10%); у 4 пациентов (4,5%) гистологическая структура опухоли была не известна. Доминировали пациенты с опухолями глиального ряда (43 человека). В зависимости от размера опухоли выделяли следующие категории: небольшие (менее 4 см) – у 24 человек, от 4 до 6 см (средние) – у 38 человек, более 6 см (большие) – у 28 человек. Значимого преобладания одного из размеров опухоли не было обнаружено. Опухоли занимали различные отделы больших полушарий головного мозга. Учитывая преимущественное расположение опухолей в одной из долей мозга, оценка показателей мозгового кровообращения была проведена в 8 группах больных: в лобной доле – у 14 человек (15,5%), в височной – у 19 (21,1%), в теменной – у 18 (20,0%), в затылочной – у 11 (12,2%), в лобной и височной – у 8 (8,9%), в лобной и теменной – у 10 (11,1%), в теменной и затылочной – у 3 (3,3) и в теменной и височной – у 7 (7,8%). У 28 пациентов основной группы опухоль локализовалась в 2 долях. Опухоли в подавляющем большинстве случаев локализовались латерально или парамедиально. Смещение срединно-стволовых структур отмечено у 56 пациентов основной группы. Среди сопутствующей патологии выделено 3 нозологические единицы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа. В основной группе лиц с артериальной гипертензией I стадии было 5 человек, II стадии – 8, III стадии – 2. Ишемической болезнью сердца страдали 11 человек, сахарным диабетом – 2. В контрольную группу вошло 50 человек (средний возраст $42,6 \pm 12,7$ лет; $M \pm \sigma$) без патологии сосудистой системы. Большую часть контрольной группы составили

пациенты с дискогенной радикулопатией на поясничном уровне, находившиеся на лечении в нейрохирургическом отделении Областной клинической больницы.

Мозговое кровообращение исследовали методом ультразвуковой доплерографии за 1-2 дня до оперативного лечения, либо в течение первых дней госпитализации (если оперативное лечение не проводилось). Структура и методы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. С целью исключения пациентов с гемодинамически значимыми поражениями магистральных артерий выполняли дуплексное сканирование брахицефальных артерий. Верификацию опухоли осуществляли методом компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и по данным гистологического исследования, применяя гистологическую классификацию опухолей ВОЗ (2000 г.). Исследования проводились на аппарате «Ангиодин-У» (НПФ «Биосс», Россия). Регистрировали среднюю скорость кровотока в магистральных артериях шеи (общей и внутренней сонной и позвоночных артериях) и основных интракраниальных артериях (передней, средней и задней мозговых; основной и интракраниальных отделах позвоночных артерий). Скорость кровотока измеряли трижды, рассчитывая среднее значение. Оценивали индексы, характеризующие амплитудные соотношения скоростей кровотока: пульсативный [5] и индекс сопротивления [7]. Для оценки периферического сопротивления экстракраниальных сосудов рассчитывали индекс периферического сопротивления, а для интракраниальных – пульсативный индекс как показатели, наиболее чувствительные для данной локализации [1]. Для оценки миогенного контура ауторегуляции мозгового кровотока проводили каротидно-компрессионную пробу [3]. Ни у одного из обследованных тест не вызвал каких-либо явных нарушений самочувствия. Для оценки метаболической регуляции мозгового кровотока использовали гипо- и гиперкапническую пробы. Для обобщенной оценки вазомоторной реактивности, учитывающей как дилататорный, так и констрикторный резервы сосудов мозга использовался индекс вазомоторной реактивности [3]. Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «Statistica» v. 6.0. Для принятия решения о характере распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Распределение исследуемых величин соответствовало нормальному. Для сравнения групп данных использовали t-критерий Стьюдента. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При сравнении значений средней скорости кровотока в различных артериях у больных с опухолями головного мозга статистически значимых различий в сравнении с группой контроля не выявлено. Показатели линейной скорости кровотока на стороне опухоли и условно интактной стороне у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга с учетом их возраста представлены в табл. 1. По глазничным артериям у всех пациентов основной группы кровотока был физиологическим – антеградным, что свидетельствовало об отсутствии значимых гемодинамических сдвигов динамического равновесия в артериях передних отделов виллизиевого круга.

Средняя скорость мозгового кровотока (см/с) у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга (M±SD)

Исследуемая артерия	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интактная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=50)
Внутренняя сонная артерия	20-40	42,6±10,1	41,4±9,9	42±10,2
	40-60	37±11,8	36±12,9	39±10,9
Задняя мозговая артерия	20-40	36,9±12,5	35,9±8,9	39,3±8,9
	40-60	33,2±10,3	32,9±10,1	34,4±9,2
Надблоковая артерия	20-40	21,1±7,8	21,9±7,6	22,1±5,6
	40-60	17,1±7,9	17,8±8,1	18,1±6,6
Общая сонная артерия	20-40	39,3±10,6	38,9±10,1	39,9±10,2
	40-60	33,3±11,2	34,2±10,9	36,4±9,5
Позвоночная артерия	20-40	23,8±8,7	24,4±8,9	26,1±6,7
	40-60	21,1±7,2	22,3±7,8	24,1±7,3
Основная артерия	20-40	42,5±10,6		43,1±9,7
	40-60	38,9±11,2		40,1±9,9
Позвоночная артерия (V4)	20-40	33,4±8,2	33,5±9,1	34,9±7,2
	40-60	34,5,1±6,6	35,5±7,5	36,8±6,9
Передняя мозговая артерия	20-40	47,4±13,2	46,6±12,2	48,3±10,1
	40-60	48,5±12,2	47,6±11,1	51,2±10,5
Средняя мозговая артерия	20-40	56,8±12,9	57,7±12,1	59,4±9,8
	40-60	55,8±12,7	56,7±11,9	57,1±10,1

Для оценки периферического сопротивления сосудистой стенки использовались значения индексов. На экстракраниальном уровне проведены измерения резистивного индекса (табл. 2). У пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации не найдено значимых различий между значениями резистивных индексов в экстракраниальных сосудах. Значение пульсативного индекса в интракраниальных артериях представлено в таблице 3. Видно, что пульсативный индекс в интракраниальных сосудах у пациентов с опухолями был достоверно выше группы контроля. Различий в значении пульсативного индекса на стороне опухоли и интактной стороне не найдено. Повышение пульсативного индекса у пациентов с опухолями головного мозга, по-видимому, связано с отеком головного мозга и повышением внутричерепного давления у части пациентов.

При оценке показателей реактивности сосудов выявлено снижение коэффициента овершута, индексов реактивности на изменение содержания углекислоты в сравнении с контрольными значениями, причем как на пораженной, так и на интактной стороне. Статистически значимых различий в показателях реактивности на пораженной опухолью и интактной стороне не найдено. При сравнении групп пациентов, имевших опухоли одной гистологической структуры, коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку у пациентов с глиомами (1,13±0,22) на стороне опухоли оказался существенно ниже, чем у пациентов с менингиомами (1,27±0,19).

Значения резистивного индекса в экстракраниальных артериях у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга и контрольной группы ($M \pm SD$)

Исследуемые артерии	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интактная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=35)
Внутренняя сонная артерия	20-40	0,54±0,09	0,54±0,08	0,52±0,06
	40-60	0,55±0,09	0,54±0,07	0,53±0,06
Общая сонная артерия	20-40	0,65±0,09	0,67±0,08	0,65±0,07
	40-60	0,66±0,09	0,67±0,09	0,68±0,08
Позвоночная артерия	20-40	0,53±0,08	0,54±0,09	0,53±0,08
	40-60	0,55±0,07	0,54±0,08	0,57±0,06

Таблица 3

Значения пульсативного индекса в интракраниальных артериях у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга и контрольной группы ($M \pm SD$)

Исследуемые артерии	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интактная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=35)
Передняя мозговая артерия	20-40	0,90±0,21*	0,93±0,21*	0,81±0,19
	40-60	0,89±0,20*	0,94±0,19*	0,82±0,19
Средняя мозговая артерия	20-40	0,89±0,17*	0,90±0,19*	0,83±0,18
	40-60	0,92±0,19*	0,93±0,18*	0,85±0,18
Задняя мозговая артерия	20-40	0,90±0,19*	0,93±0,18*	0,82±0,17
	40-60	0,91±0,17*	0,92±0,17*	0,85±0,19
Позвоночная артерия	20-40	0,89±0,22*	0,89±0,21*	0,82±0,18
	40-60	0,91±0,20*	0,91±0,21*	0,83±0,17
Основная артерия	20-40	0,87±0,17*		0,82±0,17
	40-60	0,88±0,17*		0,83±0,18

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Все пациенты с метастатическим поражением мозга ($n=9$) имели значительное снижение коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку (с двух сторон – 4 человека, на стороне опухоли – 3, на противоположной стороне – 2). Реакция на физическую и гипокapническую нагрузку была сохранена только у 51% и 54% пациентов соответственно. Нормальная реакция на гиперкапническую нагрузку регистрировалось всего у 24% пациентов. При этом реактивность снижалась в большем количестве случаев тотально с двух сторон. На стороне опухоли и интактной стороне реактивность снижалась относительно в равной степени (компрессионная проба, гиперкапническая нагрузка), либо с тенденцией к преобладанию на стороне опухоли (гипокapническая проба). Результаты проведенных исследований позволяют количественно оценить состояние мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации в дооперационном периоде. Средние значения скоростных показателей в основных магистральных артериях оказались статистически не отличимыми от параметров контрольной группы. В скоростных параметрах церебрального кровотока как на стороне опухоли, так и на интактной стороне также не было

найден достоверных различий. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [6].

Следует отметить, что задачи по оценке скоростных показателей у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации другими авторами практически не ставилось. Показатели кровообращения другими авторами оценивались в сравнении с иными нозологическими формами (а не со здоровыми добровольцами) под влиянием различных средств, чаще всего применяемых для наркоза. Нормальные значения средней скорости кровотока в артериях основания мозга у пациентов с опухолями прогнозируемы и с патогенетических позиций. Развитие опухоли в головном мозге происходит постепенно, изменение локального кровотока в опухоли компенсируется, и статистически значимых нарушений гемодинамики в начальных сегментах основных артерий не выявляется. Однако отмечается тенденция к снижению средней скорости кровотока в интракраниальных артериях, не достигающая статистической значимости.

При оценке соотношений скоростных показателей и индексов периферического сопротивления отмечено повышение пульсативного индекса в интракраниальном отделе мозгового русла. Связь между повышением индексов сопротивления и ростом внутричерепного давления известна. Важным моментом можно считать установленную нами взаимосвязь данных клинического исследования глазного дна (выявление отека соска зрительного нерва) и повышения индексов сопротивления в средней мозговой артерии. Эта закономерность является дополнительным доплерографическим маркером наличия синдрома внутричерепной гипертензии в течение опухолевого процесса. Наличие выраженного повышения внутричерепного давления закономерно приводило к повышению пульсативного индекса в основных церебральных артериях. Это согласуется с литературными данными о повышении периферического сопротивления при увеличении внутричерепного давления [3].

Гистологическая структура опухоли соответствовала характерной картине мозгового кровообращения. Реакция сосудов головного мозга на изменение содержания углекислоты также была разной в зависимости от гистологической природы опухоли. У больных с глиомами нарушение метаболической реактивности сосудов выявлялось чаще, и показатели реактивности на метаболический стимул имели более низкие значения в сравнении с менингиомами. Ведущим звеном в патогенезе микроциркуляторных расстройств при опухолях головного мозга супратенториальной локализации является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, что выражается в существенном снижении коэффициента овершута и изменении коэффициентов реактивности на изменения содержания углекислоты при проведении провокационных проб. Нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга связывают с наличием перитуморального отека, масс-эффекта, и при этом, как правило, оценивается только один из механизмов сосудистой реактивности [6]. Комплексной оценки метаболического и миогенного контуров ауторегуляции совместно ранее не проводилось. В целом

значительные изменения характеристик реактивности сосудистого русла при сравнительно незначительных изменениях скоростных показателей, показанные нами в этой работе, являются типичной доплерографической картиной мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации. Высокий процент снижения резервов ауторегуляции доказывает влияние опухоли головного мозга на реактивность мозговых сосудов.

Таким образом, опухоли головного мозга супратенториальной локализации в связи с повышением внутричерепного давления приводят к повышению пульсативного индекса в основных церебральных артериях и значительно не влияют на среднюю скорость кровотока в артериях основания мозга. Опухоли этой локализации снижают реактивность церебральных сосудов на физическую нагрузку у 47% пациентов и на гипокapническую нагрузку – у 44%. Максимальное нарушение ауторегуляции выявляется на гиперкапническую нагрузку (у 73% пациентов). Опухоль влияет на показатели кровообращения симметрично, вызывая изменения показателей кровообращения как на стороне опухолевого процесса, так и на противоположной стороне.

Литература

1. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное Время, 1999. – 288 с.
2. Лосев Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 22 с.
3. Свистов Д.В., Парфенов В.Е. Полуколичественная доплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии // Вопр. нейрохир. – 1998. – №1. – С.28-34.
4. Davis F.G., Malinsky N., Haenszel W. et al. Primary brain tumor incidens rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study // Neuroepidemiology. – 1996. – Vol. 15. – P. 103-112.
5. Gosling R.G., King D.H. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound // Proc. Roy Soc. Med. – 1974. – Vol. 67. – P.447-449.
6. Schimieder K., Schregel W., Engelhardt M. et al. Cerebral vascular reactivity response to anaesthetic induction with propofol in patient with intracranial space-occupying lesions and vascular malformation // Eur. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 20. – P. 457-460.
7. Ursino M., Giulioni M., Lodi C.A. Relationships among cerebral perfusion pressure, autoregulation, and transcranial Doppler waveform: a modeling study // J Neurosurg. – 1998. – Vol. 89. – P. 255-266.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАМБЕРИНА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Толкач А.Б., Долгих В.Т.

Омская областная клиническая больница
Омская государственная медицинская академия

Сепсис по-прежнему остается важнейшей медицинской, демографической и экономической проблемой человечества [7], летальность варьирует от 20 до 50%, а у пациентов с септическим шоком достигает 40-70% [6]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что в развитии абдоминального сепсиса заложен механизм активации окислительных процессов вследствие интенсификации образования свободных радикалов и других высокоактивных окислителей [4]. Усиление свободнорадикального окисления приводит к напряжению, а в последующем - к истощению механизмов антиоксидантной защиты [5]. В связи с этим дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушении процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играют главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [3]. Это определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии, направленной на обеспечение адекватной тканевой перфузии и оксигенации, клеточного метаболизма. Согласно литературным источникам, для коррекции гипоксии и нормализации метаболических процессов в клетках и тканях при критических состояниях возможно применение раствора соединений янтарной кислоты – реамберина. В этой связи представляется актуальным изучить влияние реамберина на кислородный баланс и легочную дисфункцию при абдоминальном сепсисе.

Материал и методы. Обследовано и пролечено 64 пациента с абдоминальным сепсисом в возрасте $38,7 \pm 2,5$ лет, поступивших в хирургическую клинику Омской областной клинической больницы по поводу гнойного перитонита с клиникой абдоминального сепсиса. При поступлении у больных отмечались признаки интоксикации, полиорганной недостаточности. Тяжесть общего состояния по шкале SAPS достигала $10,5 \pm 1,31$ балла, SAPS II - $26,2 \pm 1,13$ балла, SOFA - $5,0 \pm 0,56$ балла, APACHE III - $43,43 \pm 2,78$ балла. Прогноз летальности, по разным интегральным шкалам, составлял от 12 до 25%. Всем пациентам проведена лапаротомия с целью санации очага воспаления, деэскалационная антибактериальная и интенсивная инфузионная терапия. 51 пациент (I группа) получал стандартную терапию, у 13 пациентов (II группа) стандартная терапия дополнялась ежедневной инфузией 1,5% раствора реамберина в объеме 450 мл в течение 5-7 дней. Среднее пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии составило $5,6 \pm 0,7$ дней. Исследования проводили на 1-е, 3-и, 7-е и 14

сутки. Контролем служили 28 здоровых лиц того же возраста (III группа).

Параметры кислородного баланса определяли с помощью газового анализатора «Вауер-348» (Англия). Кровь для исследований одновременно забирали из бедренной артерии и подключичной вены. Для оценки системы транспорта кислорода определяли содержание кислорода в артериальной (CaO_2 , об%) и венозной (CvO_2 , об%) крови; его доставку (DO_2 , мл/мин·м²); потребление (VO_2 , мл/мин·м²), коэффициент утилизации кислорода (KUO_2 , %) и альвеолярно-артериальный градиент $\text{pO}_2(\text{A-a})$. Рассчитывали фракцию шунта (Q_s/Q_t). Определяли концентрацию глюкозы, лактата, пирувата, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Производили расчет коэффициента «лактат/пируват», который можно рассматривать в качестве показателя соотношения NAD^+/NADH в клетке [2]. Коэффициент метаболической дисфункции легких (КМДЛ, усл. ед.) рассчитывали по предложенной нами формуле: $\text{ВНСММ}_{\text{арт}}/\text{ВНСММ}_{\text{вена}}$. Коэффициент дыхательных изменений (КДИ, усл. ед.) определяли методом интегральной реографии на компьютерном реографе «МИЦАР-рео» (г. С-Петербург). Регистрацию хемилюминесценции (светосумма свечения, усл. ед.) цельной крови, усиленную люминолом, осуществляли аппаратом «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica-6, Биостатистика, возможностей программы Microsoft Excel. Корреляционный анализ и различия между независимыми выборками проводились 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. Количественный материал представлен в виде таблиц. Данные представлены в виде $\text{M} \pm \text{m}$ (M - среднее значение, m - стандартное отклонение средней).

Результаты и обсуждение. На фоне терапии больных с абдоминальным сепсисом с включением реамберина на 1-е и 3-и сутки наблюдения отмечалось снижение доставки кислорода на 44,2% и 45,6% соответственно по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию. Однако значения показателя оставались выше уровня контрольных значений на 11,2% в 1-е сутки, а на 3-и сутки соответствовали уровню контрольных значений. На этом фоне уменьшилось потребление кислорода на 23,7% и 51,2% по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, однако значения показателя были выше контрольных значений на 24,7% и 3,4% соответственно. Коэффициент утилизации кислорода на фоне инфузии реамберина на 1-е и 3-и сутки оставался на уровне контрольных значений. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что окислительно-восстановительные процессы в эти сроки в организме шли в соответствии с метаболическими потребностями и не отличались от контрольных показателей.

На 7-е сутки наблюдения у пациентов с абдоминальным сепсисом на фоне применения реамберина отмечалось достоверное увеличение доставки и потребления кислорода на 16,8% и 32,3% соответственно аналогичным

показателям контрольных значений, но оставалось ниже показателей группы больных, получавших стандартную терапию, на 42,7% и 71,4% соответственно. При этом коэффициент утилизации кислорода оставался на контрольных значениях. Можно предположить, что через неделю интенсивной терапии больных с абдоминальным сепсисом с использованием реамберина метаболические процессы протекали в нормальном режиме, в отличие от гиперметаболизма, который мы наблюдали в группе больных со стандартной терапией. Возможно, имелась тенденция к гипометаболизму, о чем может свидетельствовать увеличение содержания кислорода в артериальной крови на 10,3% по сравнению с предыдущими сутками.

Содержание кислорода в венозной крови превышало контрольные значения на 91,9% и значения этого показателя в группе со стандартной терапией - на 95,1%. Полагаем, что в условиях имеющегося метаболизма обеспечение тканей и органов кислородом было адекватно их метаболическим потребностям. Именно состояние гипометаболизма согласуется с состоянием гибернации («бездействия») миокарда, которое мы регистрировали у этой группы пациентов на фоне применения реамберина и расценивали как проявление адаптивного процесса. На 7-е сутки коэффициент дыхательных изменений не отличался от контрольных значений и свидетельствовал об отсутствии у пациентов в данный период исследования нарушений функции внешнего дыхания (как легочно-сердечного, так и смешанного генеза).

На 14-е сутки наблюдалось статистически значимое увеличение потребления и утилизации кислорода выше контрольных значений на 118,3% и 135,9%, однако значения показателя оставались ниже таковых в группе со стандартной терапией на 52,7% и 5,3%. Утилизация кислорода у здорового человека при физической нагрузке может возрастать в 2,4 раза по сравнению с покоем. Отмечено, что доставка кислорода и содержание его в артериальной крови снижались в динамике. Они были меньше контрольных значений на 2,4% и 29,1% и меньше показателей группы с традиционной терапией - на 40,8% и 14,8%. Изменения, выявленные на 14-е сутки (увеличение потребления и утилизации кислорода со снижением доставки), могут свидетельствовать о восстановлении метаболизма и купировании состояния «оглушенности» и гибернации в клетках и тканях органов. Об этом свидетельствовало снижение уровня кислорода в артериальной крови на 14,8% по сравнению с группой со стандартной терапией, на 29,1% по сравнению с контрольными значениями и на 16,3% по сравнению с предыдущими сутками. При этом содержание кислорода в венозной крови соответствовало контрольным значениям.

Кислородзависимая бактерицидность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови (суммарно оцениваемая по уровню хемилюминесценции крови), которая отражает продукцию свободных радикалов кислорода, у пациентов с абдоминальным сепсисом была исходно снижена. Нами зарегистрировано снижение хемилюминесценции крови и люминолзависимой хемилюминесценции в 1-е 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 со стандартной

терапии. В ответ на инфузии реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом на 3-и и 7-е сутки регистрируется гиперергическая реакция – увеличение люминолзависимой хемилюминесценции на 243,9% и 218,8% соответственно по отношению к контрольным значениям и на 305% и 187,8% по отношению к аналогичным показателям группы со стандартной терапией. Резкое повышение интенсивности свечения в присутствии люминола (усилителя хемилюминесценции) связано с образованием активных форм кислорода. Конечная цель фагоцитоза – обезвреживание чужеродного материала, осуществляется в процессе образования активных форм кислорода – супероксидного анионрадикала, перекиси водорода, синглетного кислорода. 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 фагоцитов. Способность к генерации активных форм кислорода отражает и характеризует состояние, а также функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета. Такая гиперергическая реакция, которую мы наблюдали на 3-и и 7-е сутки, свидетельствовала о высокой фагоцитарной активности клеток. В этих условиях 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 уменьшилась на 38,6% по сравнению с группой пациентов со стандартной терапией и на 43,3% по сравнению с контролем, что, по-видимому, связано с повышенным расходом антиоксидантов на нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов.

Через неделю наблюдения на фоне использования реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом отмечено увеличение общей активности антиоксидантной системы на 18,7% по отношению к контрольным значениям и на 67,3% - к группе больных со стандартной терапией. 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.

На 14-е сутки наблюдения зарегистрирован спад люминолзависимой хемилюминесценции, являющейся интегральным показателем генерации активных форм кислорода, на 31,3% по отношению к контролю и на 56,1% по сравнению с этим же показателем в группе со стандартной терапией. Эти изменения свидетельствовали о снижении фагоцитарной активности лейкоцитов, прекращении поступления продуктов перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и продолжающемся действии антиоксидантов. На этом фоне общая активность антиоксидантной системы снизилась на 36,3% по отношению к контрольным значениям, хотя и оставалась выше на 13,5% по сравнению с величиной показателя в группе со стандартной терапией, что обусловлено, возможно, истощением компенсаторных возможностей организма или повышенным расходом антиоксидантов. Это может свидетельствовать об

инактивации процессов перекисного окисления липидов, уменьшении интоксикации и высокой антиоксидантной активности реамберина.

Обращает на себя внимание зависимость между коэффициентом утилизации кислорода и внутрилегочным шунтированием на фоне инфузии реамберина. Чем выше фракция шунта, тем ниже коэффициент утилизации кислорода с коэффициентом корреляции $r_{\text{KVO}_2\text{-Qs/Qt}} = -0,99$, что наблюдалось нами в группе больных со стандартной терапией. Можно предположить, что внутрилегочное шунтирование как компенсаторная реакция сдерживало повышение коэффициента утилизации кислорода, направленное на предупреждение гиперметаболизма в органах и тканях, в том числе и в легких. На фоне использования реамберина, повышенной общей активности антиоксидантной системы на 3-и и 7-е сутки отмечалось снижение коэффициента дыхательных изменений на 74,9% и 43,8% по отношению к значениям показателей в группе со стандартной терапией и соответствовало уровню контрольных значений. Стабильные значения коэффициента утилизации кислорода на уровне контроля могут быть обусловлены феноменом гибернации («оглушенности - бездействия») и в легочной ткани.

На 1-е, 3-и и 7-е сутки отмечалось увеличение показателя внутрилегочного шунта на 123,0%, 115,3% и 115,3% выше контрольных значений. Возможно, роль внутрилегочного шунтирования при стандартной терапии абдоминального сепсиса была направлена на подавление гиперметаболизма в организме, в то время как при использовании реамберина внутрилегочный шунт подавлял имеющийся метаболизм и препятствовал повышению доставки, потребления кислорода и коэффициента утилизации кислорода, создавая феномен «оглушенности» легких. На 14-е сутки в группе больных с использованием реамберина зафиксировано достоверное снижение содержания кислорода в артериальной крови на 29,1% по отношению к контрольным значениям и на 14,8% по отношению к группе со стандартной терапией. Кроме того, зарегистрировано повышение на 41,5% коэффициента дыхательных изменений по сравнению с показателями контрольной группы, повышение коэффициента утилизации кислорода и нормализация внутрилегочного шунтирования, что в совокупности расценивается как признак активации метаболических процессов в организме, в том числе и в легких.

Интересен тот факт, что в условиях использования реамберина отмечалась отрицательная корреляционная связь между метаболической дисфункцией легких и коэффициентом утилизации кислорода - $r_{\text{KVO}_2\text{-КМДЛ}} = -0,67$. Повышение метаболизма в легких ведет к снижению коэффициента утилизации кислорода, что, очевидно, является благоприятным моментом, направленным на сохранение адекватного метаболизма, уменьшения возможности образования активных форм кислорода и дисфункции легких.

Увеличение альвеолярно-капиллярного градиента по кислороду на 3-и, 7-е и 14-е сутки на 121,9%, 82,5% и 40,1% по отношению к контрольным значениям обусловлено внутрилегочным шунтированием, увеличением внеклеточной жидкости и наблюдаемым в этот период увеличением общего периферического, рабочего и удельного сосудистого сопротивления. Это, возможно, также оказывает

положительный эффект, направленный на ограничение потребления и утилизации кислорода и инактивизацию метаболизма. С нашей точки зрения, показатели p_aO_2 и респираторный индекс (p_aO_2/FiO_2) не отражают истинную картину обмена кислорода в организме и незначимы.

Анализируя полученные биохимические данные, можно отметить, что на фоне использования реамберина в комплексной терапии абдоминального сепсиса на 3-и и 7-е сутки не отмечается всплеска активности окислительно-восстановительных процессов, процессов перекисного окисления липидов. В этот период у пациентов выявляется снижение выраженности гипергликемии на 19,4% и 25,7% по отношению к группе со стандартной терапией, при этом величины показателей не отличаются от контрольных значений.

Отмечается тенденция к снижению на 3-и сутки и достоверное уменьшение на 7-е сутки уровня пирувата у пациентов с использованием реамберина в сравнении с больными, получавшими стандартную терапию. Обращает на себя внимание значительное снижение уровня молочной кислоты через трое суток – ее концентрация оказалась на 49,4% меньше таковой в контроле и при стандартной терапии.

Отсутствие на 3-и и 7-е сутки при лечении реамберинот гипергликемии, уменьшение содержания пирувата и лактата свидетельствовали о сохранении энергетического обеспечения клетки. Кроме того, значительное снижение уровня молочной кислоты, нормогликемия, снижение пирувата могли косвенно отражать процессы, связанные с гипометаболизмом на фоне использования реамберина и сохранении при этом процессов аэробного гликолиза. Об ограничении интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) свидетельствовало снижение уровня мочевой кислоты (промежуточного продукта пуринового обмена) на 7-е и 14-е сутки. Обращало на себя внимание увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на протяжении всего периода наблюдения, превышавшее контрольные значения и не отличавшееся от величин показателя в группе со стандартной терапией.

На 14-е сутки регистрировалось увеличение содержания лактата и пирувата на 197% и 4,7% по отношению к аналогичным показателям группы стандартной терапии. И, хотя уровень глюкозы был ниже на 23,6%, чем в группе со стандартной терапией, и не отличался от контрольных значений, 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 со стандартной терапией. Всё это свидетельствовало о происходившей энергетической и метаболической перестройке на 14-е сутки лечения с использованием реамберина, что, возможно, обусловлено процессами восстановления метаболизма с тенденцией в сторону гиперметаболизма.

Предполагается, что концентрация лактата не обязательно увеличивается

в условиях ишемии и гипоксии тканей, поскольку перемещение вещества между интра- и экстрацеллюлярными секторами может требовать участия энергозависимых транспортных систем. Кроме того, способность к продукции лактата определяется сохранностью доставки глюкозы, которая в условиях тяжелой гипоксии резко падает. Кроме того, увеличение уровня лактата в сыворотке крови может быть обусловлено не только ишемией/гипоксией, но и, напротив, гиперметаболическим состоянием. Использование в качестве показателя не абсолютных величин, а соотношения лактат/пируват позволяет дифференцировать состояние гипоксии и гиперметаболизма. Наблюдаемое нами снижение этого коэффициента ниже уровня контроля на всем протяжении исследования свидетельствовало в пользу метаболических перестроек. Как видно из данных наших исследований, минимальное снижение коэффициента лактат/пируват (ниже уровня контроля в 6,7 раза) отмечалось на третьи сутки, что совпадало по времени с состоянием гипометаболизма и, вероятно, сопровождалось торможением окислительных процессов и гликолиза, состоянием энергодефицита. На 14-е сутки данный коэффициент оказался ниже контрольного уровня лишь в 1,6 раза, что свидетельствовало о восстановлении углеводного обмена, адекватной утилизации глюкозы, восстановлении окислительных процессов в клетке, регенерации клеточного фонда окисленной формы NAD, что имеет важное значение для поддержания нормального метаболизма в клетках тканей и органов организма. Логично предполагать, что увеличение уровня молочной кислоты, пирувата и активности ЛДГ на 14-е сутки должно интерпретироваться как признак активации гликолиза и гиперметаболического состояния, в связи с чем эти показатели не стоит рассматривать изолированно.

Заключение. Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии больных с абдоминальным сепсисом патогенетически обосновано, поскольку оказывает выраженное антигипоксическое и антиоксидантное действие путем нормализации окислительно-восстановительных процессов и подавления интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активации фагоцитарного звена иммунитета через состояние гипометаболизма и гибернации. Полученные нами результаты дают возможность предположить о том, что в основе патогенеза полиорганной недостаточности у пациентов с абдоминальным сепсисом лежат нарушения метаболизма и энергодефицит в органах и системах и (как вторичное состояние) тканевая гипоксия.

Литература

1. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вестник РАМН. - 2004. - № 1. - С. 34-40.
2. 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. - № 1. - С. 32-36.
3. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Руководство для врачей. - Петрозаводск, 2004. - 291 с.

4. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2010. - Т.7, № 1. - С.48-57.

5. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock: 2008 // Crit Care Med. - 2008. - Vol.36. - P. 296-327.

6. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // Crit Care Med. - 2007. - Vol. 35. - № 12. - P. 2686-2692.

7. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Metaanalysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann Intern Med. - 2007. - Vol. 146. - P. 193-203.

СОДЕРЖАНИЕ

О КАФЕДРАХ-ЮБИЛЯРАХ

Пентман И.С.

<i>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ</i>	<i>3</i>
--	----------

Долгих В.Т., Матусов И.Е., Таран Н.И.

<i>КАФЕДРЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ С КУРСОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОМСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ 90 ЛЕТ</i>	<i>7</i>
--	----------

Корпачева О.В., Пальянов С.В.

<i>ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ</i>	<i>23</i>
---	-----------

Лукач В.Н., Говорова Н.В.

<i>ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ</i>	<i>28</i>
--	-----------

Лукач В.Н., Говорова Н.В.

<i>НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ НАУЧНЫХ ПОИСКОВ ПЕРВОГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ КАФЕДРЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, РЕАНИМАТОЛОГИИ И СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ</i>	<i>32</i>
---	-----------

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Вербицкая В.С. , Корпачева О.В. , Храмых Т.П.

<i>ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ДИСФУНКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА</i>	<i>37</i>
---	-----------

Гольдзон М.А.

<i>МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ</i>	<i>40</i>
---	-----------

Гриценко Н.С.

<i>КАРДИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИЗОНИАЗИДА</i>	<i>42</i>
--	-----------

Долгих В.Т., Золотов А.Н.

<i>МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВПОТРЕ</i>	<i>47</i>
---	-----------

Корпачева О.В.

<i>МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА</i>	<i>65</i>
---	-----------

Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Чеснокова М.В., Притыкина Т.В., Петрова Ю.А., Вербицкая В.С., Синеоков С.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В НАРУШЕНИИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	70
Русаков В.В. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ И МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЦА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ	76
Синеоков С.А., Храмых Т.П., Чеснокова М.Г. ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КРОВИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС ПРИ ПЕРИТОНИТЕ, ВЫЗВАННОМ PS. AERUGINOSA	82
Сукач М.С. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ	86
Храмых Т.П. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ	90
Чекмарев Г.В. МЕХАНИЗМЫ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИТРИПТИЛИНА	96
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ	
Говорова Н.В. ЛИКВОРНОЕ ДАВЛЕНИЕ И КРАНИОСПИНАЛЬНЫЙ КОМПЛАЙНС У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ	102
Долгих Т.И., Шелев М.В., Минакова Е.Ю. ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ АКТИВАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	106
Жёлтикова Е.Н., Ахмедов В.А. ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	113

Есипович Т.В., Баринов С.В., Долгих В.Т. МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА	116
Иванов А.В., Лукач В.Н., Долгих В.Т., Глущенко А.В., Орлов Ю.П. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И СВОБОДНОРАЙКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	121
Иванова А.М., Пальянов С.В., Лукач В.Н., Орлов Ю.П. РОЛЬ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИИ ПНЕВМОНИИ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ	126
Корчагина Я.А. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ НУТРИЕНТОВ В РАЦИОН ПИТАНИЯ	130
Минакова Е.Ю., Долгих Т.И. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ	133
Морозов С.В., Рейс А.Б., Долгих В.Т. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАГНОЕНИЯ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	139
Подъячева Е.Н., Романовская И.Н. ОСОБЕННОСТИ АУТОРЕГУЛЯЦИИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	143
Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Долгих Т.И., Лузянина Л.С., Глущенко А.В. ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ ЦИТОКИНОВ НА ПОВЕРХНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО УГЛЕРОДНОГО СОРБЕНТА	146
Репин Е.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Ершов А.В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ	150
Романовская И.Н., Подъячева Е.Н., Вербицкая В.С. ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	157

Сбоев А.Ю., Долгих В.Т., Ларькин В.И.

**НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ 161**

Толкач А.Б., Долгих В.Т.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАМБЕРИНА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ
КИСЛОРОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ
СЕПСИСЕ 167**

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Материалы научно-практической конференции

Подписано в печать 24.08.2011

Формат 60х84/16

Бумага офсетная

П.л. – 11,25

Способ печати – оперативный

Тираж 108

Издательско-полиграфический центр ОмГМА
644050, г. Омск, пр. Мира, 30, тел: 60-59-08