

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL VALUE OF BLOOD INTERLEUKINS REACTION IN CHILDREN AT PNEUMONIAS OF DIFFERENT ETIOLOGY

O.O. Kucherenko

SUMMARY. There was made an analysis of the quantitative contents of interleukins (IL) 1 β , 4, 6, FNT- α in the blood of patients with Chlamydia pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia in different periods of the disease. We

established that degree of reaction of interleukins in early period of the pathological process reflects the acuteness of its development and distinctness of clinical signs. Possibility of using of interleukin's indices was determined. It can be used like a base to build new informative ways to early etiological decipherment of infectious lesions of lungs in children.

Key words: pneumonia, clinical signs, interleukins, children.

Отримано 5.09.2012 р.

© Олійник О.В., 2012
УДК 616.921-06-092]-08-039.35(477/84)

О.В. Олійник

РОЗЛАДИ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ АНТИГІПОКСАНТАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено основні показники газообміну щурів, отримані після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому та їх корекції антигіпоксантами.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, газообмін, антигіпоксанти.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – небезпечне для життя запальне ураження легенів, яке характеризується дифузною інфільтрацією і тяжкою гіпоксемією. Даний патологічний стан спричинюється безліччю чинників, які прямо чи опосередковано вражають легені. ГРДС часто призводить до смерті, вимагає проведення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень. Вперше клінічні прояви ГРДС були описані в 1967 р. Тоді був застосований термін респіраторний дистрес-синдром дорослих. Надалі даний стан отримував безліч інших назв – некардіогенний набряк легень, «мокра легеня», «важка легеня», «шокова легеня» [1].

В 1994 р. на Американсько-Європейській погоджувальній конференції було запропоновано нову назву захворювання – ГРДС. Згідно з рішенням конференції, ГРДС – гострий стан, що характеризується двобічною інфільтрацією легень і важкою гіпоксемією за відсутності ознак кардіогенного набряку легень.

У США спостерігається близько 190 000 випадків ГРДС на рік. Раніше смертність від ГРДС була дуже високою. В останні роки вона знизилася до приблизно 35-40 % [2]. Біля 10 % усіх пацієнтів відділень інтенсивної терапії страждають від гострої дихальної недостатності, 20 % серед яких підходять під критерії ГРДС [2].

ГРДС виникає внаслідок прямого або непрямого ушкодження легень. Непряме пошкодження легень розвивається в результаті системної запальної реакції при позалегенових захворюваннях. До найбільш частих причин відносять сепсис і/або пневмонію (в тому числі аспіраційну),

тяжкі травми. ГРДС є частим ускладненням сепсису та септичного шоку, виникає приблизно у 20-40 % хворих на фоні шоку, частіше у випадках, коли інфекція має легеневу локалізацію. ГРДС характеризується поширеними запальними змінами у легенях як наслідок загальної ендотеліальної дисфункції. Порушення ендотеліального бар'єру, міграція запальних клітин і медіаторів, інтерстиціальний та альвеолярний набряк призводять до фіброзування та рубцювання. Перерозтягнення, постійне відкриття та закриття альвеол під час ШВЛ асоціювалося з підвищенням частоти розвитку цього синдрому [2].

Можна ствердити, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть вирішити питання оптимальної доставки кисню до органів і систем, а відповідно особливості порушень газообміну при ГРДС потребують подальшого вивчення [2].

Відомо, що засобами, які зменшують прояви гіпоксії, є антигіпоксанти. Для зменшення явищ гіпоксії при експериментальному ГРДС раніше використовували корвітин, який теж має властивості антигіпоксантау [3-10].

Метою роботи було порівняння ефективності різних антигіпоксантів при експериментальному ГРДС.

Матеріали і методи

Порівняльний аналіз антигіпоксичної дії натрію оксибутирату, цитофлавіну, теофіліну, реамберину та сполук КД-235, КД-234 та ТД-22, які є похідними ксантину та мають антиоксидантні властивості [3-10], здійснено на моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому на щурах [11]. Для «чистоти» експерименту тварини були умовно поділені за рівнем чутливості до гіпоксії. Оскільки в популяції було виявлено найбільше середньочутливих до гіпоксії щурів, то подальші дослідження виконувались саме на них.

Дослідження були проведені на 180 середньочутливих до гіпоксії статевозрілих білих щурах, масою 200 ± 15 г. Кожному із 20 щурів упродовж 4 днів вводили внутрішньоочеревинно натрію оксибутират у дозі 10 мг/кг, 20 щурам – цитофлавін внутрішньоочеревинно, 20 щурам – сполуку ТД-22 у дозі 5 мг/кг, 20 щурам – реамберин внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг, 20 щурам вводили сполуку дослідну КД-234 у дозі 5 мг/кг, 20 щурам – теофілін внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг, 20 – КД-235 в дозі 5 мг/кг. 20 щурів було в контрольній групі, яких нічим не лікували.

На 4-й день у кожній лабораторній тварини (в усіх групах щурів) моделювали ГРДС, для чого в трахею

вводили 0,1 моль/л розчин кислоти хлоридної в дозі 0,5 мл/кг [11], після чого проводили лікувальну ШВЛ протягом 2 год. Попередньо лабораторним тваринам робили трахеостому. Штучну вентиляцію легень проводили апаратом для ШВЛ «Бриз». При цьому дихальний об'єм встановлювали на рівні 3 мл при частоті дихання 100 на хвилину, для чого під кетаміновим наркозом виділяли трахею та вводили інтубаційну трубку. Далі в кожній тварини визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові за допомогою пульсоксиметра «Ютас» та венозної – за допомогою оксиметра «Unistat» [12]. Частоту серцевих скорочень реєстрували за допомогою електрокардіографа. Визначали величину споживання кисню тваринами – VO_2 і обчислювали показник доставки кисню до тканин – DO_2 , обраховували ступінь легеневої гіпоксії (СЛГ), ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) та інтегрального показника кисневої недостатності (ІПКН) за методом В.В. Гнатіва [13], визначали величину внутрішньо легеневого шунтування крові [14]. Про стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), триєнових кон'югатів (ТК), сульфгідрильних груп (SH-груп), супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і активності каталази за загальноприйнятими методиками.

Результати досліджень та їх обговорення

Позитивні зміни досліджуваних показників біохімічного аналізу крові та обміну кисню відповідали даним спостереження за загальним станом щурів: усі неліковані тварини протягом 2 годин ШВЛ загинули, тоді як під впливом вищевказаних речовин усі тварини залишились живими.

Зміни показників ПОЛ корелювали зі змінами показників, що характеризують обмін кисню (табл. 1). Так, вміст МДА при експериментальному ГРДС перевищував нормальні показники в 11,19 разу ($p < 0,001$). Спостерігалось зростання вмісту ДК у 8,42 разу ($p < 0,001$). Ініціація ГРДС викликала різні за спрямованістю зміни ферментів антиоксидантної системи захисту: каталази та СОД. Якщо активність каталази на фоні ГРДС зменшувалась в 3,83 разу ($p < 0,001$), то активність СОД, навпаки, зростала в 11,4 разу ($p < 0,001$).

Натрію оксибутират, цитофлавін та сполука ТД-22 покращували стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин (табл. 1).

В результаті в усіх групах тварин мало місце суттєве ($p < 0,001$) зростання насичення гемоглобіну венозної крові: на фоні натрію оксибутирату в 1,4 разу, цитофлавіну – в 1,27 разу, сполуки ТД-22 – в 1,17 разу. Споживання кисню VO_2 на фоні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Стан кисневого обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в щурів на фоні лікування експериментального ГРДС

Показник	Здорові щури	ГРДС, 30 хв-2 год після ініціації						
		Не ліковані	Натрію оксидутират 10 мг/кг	Цитофлавін мг/кг	Теофілін, 1 мг/кг	КД-235, 5 мг/кг	Реамберин, 10 мл/кг	КД-234, 5 мг/кг
SaO ₂ , %	97,0±1,5	70,0±1,4	76,5±1,4	76,2±1,4	78,2±0,8	78,2±1,4	78,2±0,8	84,5±1,2
SvO ₂ , %	60,0±1,6	32,2±2,0	45,2±2,2	56,3±2,1	42,1±0,4	51,1±2,2	42,1±0,4	55,5±2,2**
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	82,0±3,6	84,2±0,6	84,0±2,6	84,2±0,6	84,0±2,6	84,2±3,9
ЧСС, уд/хв	355,5±26,4	430,5±32,6	420,8±42,2	418,4±36,4	432,4±26,4	416,6±36,4	432,4±26,4	420,6±22,8
DO ₂ , мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	7,66±0,55	7,64±0,31	7,69±0,41	7,81±0,51	7,69±0,41	7,98±0,66
VO ₂ , мл/хв/100 г	1,87±0,10	2,72±0,18	1,95±0,12	1,86±0,12	2,15±0,11	1,90±0,10	2,15±0,11	1,92±0,10**
VO ₂ /DO ₂ , %	20,15±0,11	38,26±0,42	25,46±0,11	24,35±0,11	27,96±0,55	24,36±0,21	27,96±0,55	24,06±1,34**
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	15,5±0,4	10,8±0,4	10,6±0,8	10,4±0,6	10,2±0,8	10,4±0,6	10,5±0,5* **
СЛГ, %	0,0±0,0	29,2±1,4	22,4±0,2	22,2±1,1	20,2±0,2	20,4±1,4	20,2±0,2	19,5±1,3*
СЦГ, %	0,0±0,0	-17,4±1,2	-18,3±0,1	-17,8±0,9	-17,1±0,6	-17,1±0,9	-17,1±0,6	-18,3±1,4*
ІПКН, %	0,0±0,0	11,8±1,0	4,1±0,3	4,4±0,2	3,1±0,2	3,3±0,2	3,1±0,2	1,2±0,6* **
Каталаза, мкат/л	0,980±0,050	0,256±0,050*	0,384±0,050* **	0,380±0,030* **	0,396±0,040* **	0,420±0,040* **	0,396±0,040* **	0,580±0,040* **
СОД, ум. од./мг	0,060±0,003	0,686±0,012*	0,564±0,020*	0,425±0,011*	0,602±0,008*	0,524±0,012*	0,602±0,008*	0,264±0,010*
МДА, мкмоль/л	0,089±0,005	9,960±0,212*	6,535±0,045* **	4,630±0,036* **	6,927±0,042* **	6,752±0,042* **	6,927±0,042* **	3,970±0,022* **
ДК, мкмоль/л	0,124±0,005	1,045±0,054*	0,522±0,026* **	0,989±0,043* **	0,765±0,036* **	0,520±0,042* **	0,765±0,036* **	0,390±0,022* **
ТК, мкмоль/л	0,117±0,005	1,050±0,051*	0,665±0,052* **	0,954±0,036* **	0,870±0,044* **	0,819±0,034* **	0,870±0,044* **	0,392±0,020* **
SH групи, мкмоль/л	0,49±0,02	1,48±0,04*	0,55±0,03* **	0,53±0,05* **	0,65±0,03* **	0,61±0,03* **	0,65±0,03* **	0,66±0,03* **

Примітки: * – p<0,001 відносно інтактних тварин; ** – відносно контрольних (нелікованих) щурів.

лікування натрію оксидутиратом зменшувалось в 1,39 разу (p<0,001), цитофлавіном – в 1,46 разу, ТД-22 – в 1,42 разу (p<0,001).

Застосування натрію оксидутирату, цитофлавіну та сполуки ТД-22 викликало зниження рівнів ДК (p<0,001) в 2,0, 1,05, 2,55 разу та МДА (p<0,001) в 1,95, 2,15 та 1,7 разу відповідно. Корекція натрію оксидутиратом, цитофлавіном та сполукою ТД-22 достовірно (p<0,001) збільшувала активність каталази та зменшувала активність СОД.

Отримані позитивні результати вказують на зменшення гіпоксії внаслідок антигіпоксичного ефекту досліджуваних речовин за рахунок зменшення активності ПОЛ при ГРДС. До того ж, наведені результати зміни активності досліджуваних ферментів засвідчують пряму антиоксидантну дію натрію оксидутирату, цитофлавіну та сполуки ТД-22.

Теофілін та сполука КД-235 теж мали виражений терапевтичний вплив на стан кисневого обміну в усіх досліджуваних групах (табл. 1). Під їх впливом в усіх групах зростав показник насичення гемоглобіну венозної крові: на фоні теофіліну – в 1,31 разу, КД-235 – в 1,58 разу (p<0,001). Споживання кисню VO₂ на фоні лікування теофіліном зменшувалось в 1,26 разу, КД-235 – в 1,43 разу (p<0,001).

Застосування теофіліну та КД-235 викликало зниження рівнів МДА та ДК (p<0,001) в 1,44, 1,48 та 1,33 і 1,38 разу відповідно.

Лікування теофіліном та КД-235 достовірно (p<0,001) збільшувало активність каталази та зменшувало активність супероксиддисмутази.

Отримані позитивні результати можна пояснити тим, що зменшення гіпоксії внаслідок антигіпок-

сичного ефекту досліджуваних речовин викликає зменшення активності ПОЛ. З іншого боку, враховуючи також зміни активності досліджуваних ферментів, це, ймовірно, є наслідком прямого антиоксидантного ефекту теофіліну та КД-235.

Реамберин та дослідна сполука КД-234 індукували терапевтичний вплив на стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин (табл. 1).

В усіх групах тварин мало місце зростання насичення гемоглобіну венозної крові. Так, на фоні реамберину – в 1,3 разу, сполуки КД-234 – в 1,7 разу ($p < 0,001$). Споживання кисню VO_2 на фоні лікування реамберином зменшувалося в 1,3 разу, КД-234 – в 1,4 разу ($p < 0,001$).

Застосування реамберину та сполуки КД-234 супроводжувалося істотним зниженням рівня МДА та ДК ($p < 0,001$). Корекція реамберином та сполукою КД-234 достовірно збільшувала активність каталази та зменшувала активність СОД ($p < 0,001$).

Відомо, що гіпоксія є типовим патологічним процесом, що ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної і неінфекційної природи. Незважаючи на відмінність механізмів ініціації гіпоксії при тих чи інших формах патології, головним негативним наслідком гіпоксії є недостатність окисно-відновних процесів та енергозабезпечення тканин [15].

Як відомо, характерними особливостями гіпоксичного синдрому є надмірне накопичення проміжних продуктів гліколізу, ліполізу, протеолізу, розвиток метаболічного ацидозу з подальшими вторинними неспецифічними метаболічними і функціональними порушеннями, які погіршують перебіг основного захворювання [15]. Під впливом надлишку іонів H^+ в умовах гіпоксії виникає підвищення проникності лізосомальних мембран і відповідно розвиток деструктивних процесів у тканинах під впливом лізосомальних гідролаз. Останні ініціюють утворення ейкозаноїдів і простаноїдів, у процесі взаємного перетворення яких виникають вільні радикали [15].

Причиною надмірного утворення вільних радикалів при гіпоксії є блокада кінцевої ланки дихального ланцюга в мітохондріях, витік електронів по шляху проходження до цитохромоксидази, що призводить до утворення активних форм кисню. Як відомо, в умовах гіпоксії посилюється трансформація ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу, що ініціює утворення супероксидного аніон-радикалу. У той же час, активація симпато-адреналової системи, яка виникає при гіпоксії різного генезу, супроводжується посиленням утворення

активних форм кисню при автоокисленні адреналіну [15]. Крім того, в умовах ішемії, на тлі антигенної стимуляції макрофагів, незмінно включається лейкоцитарний механізм активації перекисного окислення ліпідів.

Еферентною ланкою системних функціональних і метаболічних розладів при гіпоксіях різного генезу є активація вільно-радикального окислення, зокрема, ліпопероксидації. Тому зрозуміла значущість експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення метаболічних ефектів різних видів антиоксидантів та антигіпоксантів в умовах гострої гіпоксії та, зокрема, ГРДС.

Висновок

Синтезовані нові похідні ксантину проявляють виражену антигіпоксичну й антиоксидантну дію і можуть бути використані для подальших експериментів щодо лікування експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Література

1. Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARE Study Group / [O.R. Luchr, K. Antonsen, M. Karlsson et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1849-1861.
2. Трещинский А.И. Руководство по интенсивной терапии / А.И. Трещинский, Ф.С. Глумчер. – К.: Вища шк., 2004. – 582 с.
3. Патент на корисну модель № 59792 Україна А61К 31/205 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). Сполука з антиоксидантною і антигіпоксичною дією // [Коробко Д.Б., Олійник О.В., Посохова К.А. та ін.] – № u 201015129; Заявлено 15.12.2010; Опубліковано 25.05.2011, Бюл. № 10.
4. Патент на корисну модель № 62302 Україна А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). Сполука з антигіпоксичною й антиоксидантною дією // [Коробко Д.Б., Беленічев І.Ф., Савчук С.О. та ін.] – № u 201100590; Заявлено 19.01.2011; Опубліковано 25.08.2011, Бюл. № 16.
5. Застосування нового антигіпоксанта в лікуванні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому / В.В. Гнатів, К.А. Посохова, А.В. Доброродній, О.В. Олійник // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Зб. матер. конф. – Тернопіль, 2010. – С. 134-135.
6. Анатоми-гістологічні зміни в легенях щурів на фоні різних варіантів штучної вентиляції легень при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / Д.О. Цетнар, О.В. Ємяшев, А.В. Доброродній, О.В. Олійник // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Зб. матер. конф. – Тернопіль, 2010. – С. 163-164.
7. Доброродній А.В. Порушення газообміну при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. Нові погляди на стару проблему / А.В. Доброродній, Д.О. Цетнар // Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Галицькі анестезіологічні читання: Зб. матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Тернопіль, 2011. – С. 44-47.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О.В. Олійник, А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 119-122.

9. Доброродній А.В. Використання вітчизняної дихальної апаратури для наркозів у експериментальних тварин / А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XIV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2010. – С. 57.

10. Доброродній А.В. Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС / А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2011. – С. 260.

11. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. Acute Respiratory Distress Syndrome / G. Matute-Bello, M. Matthay. – Boston, 2003. – P. 115-146.

12. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино: пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.

13. Гнатів В.В. Спосіб розрахунку об'єму кисню, необхідного для забезпечення належного основного обміну / В.В. Гнатів // Актуальні питання морфології. – Тернопіль, 1996. – С. 168-169.

14. Утверидзе Г.А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г.А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.

15. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антигипоксантов в условиях острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, Н.П. Чеснокова // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 17-21.

OXYGEN HOMEOSTASIS DISTURBANCE AT EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN RATS AND ITS CORRECTION WITH ANTYHYPOXANTS

O.V. Oliynyk

SUMMARY. The article adduces the main indices of gas exchange in rats with experimental acute respiratory distress syndrome before and after its correction with antyhypoxants.

Key words: acute respiratory distress syndrome, gas exchange, antyhypoxants.

Отримано 29.10.2012 р.

© Рябокони Ю.Ю., 2012

УДК 616.36-002-031.63-036.12-018.74

Ю.Ю. Рябокони

СТАН ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ HCV-ІНФЕКЦІЮ З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

Запорізький державний медичний університет

Досліджено ендотеліязалежну функцію ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності та ступеня позапечінкових проявів. Показано, що розвиток прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль в маніфестації клінічних ознак позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції. У хворих на хронічний гепатит С біохімічні та інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за клінічні прояви позапечінкових уражень. Клінічна маніфестація позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверд-

жується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

Ключові слова: HCV-інфекція, позапечінкові прояви, ендотеліальна дисфункція.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль в розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це твердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектру. За даними різних досліджень, частота ПП проявів складає від 40 до 74 % [1, 2]. Вважається,