

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ

ВАЛЕРИЙ ВИКТОРОВИЧ СОФРОНОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики и факультетской педиатрии с курсом детских болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский институт» Минздрава России

АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ АНИСИМОВ, профессор, зав. лабораторией биофизики транспортных процессов Казанского института биохимии и биофизики КазНЦ РАН

ИРИНА ВАЛЕНТИНОВНА АГАПОВА, зав. отделением патологии новорожденных ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани

ГАЛИЯ ЗАКИЕВНА ЮСУПОВА, врач отделения патологии новорожденных ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани

СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА ЛАПИНА, врач-анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани

Хроническая внутриутробная гипоксия является одной из основных причин наиболее распространенных нозологических форм перинатальной патологии. Тяжесть хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии оценивается по шкале Апгар, включающей ряд визуальных критериев, без учета молекулярных механизмов. На ультраструктурном уровне вследствие гипоксии нарушены функции биомембран и увеличена их проницаемость из-за активации процесса перекисного окисления мембранных липидов. Изучение мембранных дефектов может быть использовано для оценки состояния мембран клеток крови и целесообразности цитопротекторной и антиоксидантной терапии в раннем неонатальном периоде.

Цель — оценка состояния мембран эритроцитов новорожденных методом ядерно-магнитного резонанса (ЯМР).

Материал и методы. В работе использованы образцы пуповинной и венозной крови 15 новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и имевших такие нозологические формы перинатальной патологии, как задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу (II—III степени) и перинатальная патология центральной нервной системы (гипоксического генеза). Все дети являлись пациентами отделения патологии новорожденных. Контрольную группу составили 14 условно здоровых новорожденных без патологии, у которых брали пуповинную кровь при рождении.

Кровь в количестве 2 мл помещалась в пробирку с 1,5% ЭДТА в соотношении 9:1, центрифугировалась 15 мин при 1000 об/мин. Плазма и слой лейкоцитов удалялись. Эритромаасса дважды центрифугировалась в физиологическом растворе по 15 мин со скоростью 1500 об/мин. Скорость протонного обмена в полученной эритромассе измеряли методом ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля на 1 Н ЯМР спектрометре с резонансной частотой 16 МГц. Максимальное значение градиента магнитного поля в импульсе составляло 7,3 Т/м. Измеряемыми параметрами в диффузионных экспериментах являлись коэффициент самодиффузии и населенности диффузионных компонент, составляющих диффузионные затухания (ДЗ). Погрешность измерения коэффициента самодиффузии составляла не более 10%. Для каждого времени диффузии (t_d) определяли населенность (p) медленно диффундирующей компоненты («хвоста» ДЗ). Измеряемыми параметрами в диффузионных экспериментах являлись: коэффициент самодиффузии и населенности диффузионных компонент, составляющих диффузи-

онные затухания (ДЗ) [7, 11]. Погрешность измерения значения коэффициента самодиффузии составляла не более 10%. Для каждого времени диффузии (t_d) определяли населенность (p) медленно диффундирующей компоненты («хвоста» ДЗ). Из зависимости $p(t_d)$ в экспоненциальной аппроксимации получали время обмена (τ) — количественную характеристику обмена структурообразующих протонов мембраны и молекул воды, связанных с компонентами мембраны, с внутри- и внеклеточной водой:

$$p(t_d) = p(0) \exp\left(-\frac{t_d}{\tau}\right)$$

Результаты и их обсуждение. Одним из ранних проявлений гипоксии на ультраструктурном уровне может являться увеличение проницаемости мембран клеток. Проведены исследования формы ДЗ и времени протонного обмена. При изучении диффузии молекул воды в образцах эритроцитов детей, предположительно перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, и контрольных к ним условно здоровых детей методом ЯМР показано, что форма диффузионных затуханий имеет неэкспоненциальный вид.

Суспензия эритроцитов представляет собой трехфазную систему, состоящую из внутриклеточной воды, мембраны и внеклеточной воды. Сложные диффузионные процессы в многофазных системах принято характеризовать по весу коэффициента самодиффузии D . D может быть определен из экспериментального ДЗ, что позволяет более точно интерпретировать полученную информацию о характере подвижности молекул в исследуемой системе. При временах диффузии, больших 20 мс сигнал от протонов воды, взаимодействующих со стенкой мембраны, усредняется. При временах, больших 30 мс начинает реализовываться длинновременной режим. При этом временная зависимость формы диффузионного затухания определяется только процессом трансмембранного обмена между молекулами внутри и внеклеточной воды.

Из зависимости $p(t_d)$ можно получить количественную характеристику обмена структурообразующих протонов мембраны и молекул воды (τ_d), содержащейся в порах мембраны с внутри- и внеклеточной водой.

Значения τ_d для образцов эритроцитов обследованных групп пациентов в среднем составили: 61,8 мс — для условно здоровых детей; 23,13 мс — для детей с ЗВУР; 36,95 мс — при ПП ЦНС.

Заключение. Выяснено, что перинатальная патология, возникающая на фоне хронической внутриу-

тробной гипоксии плода, сопровождается увеличением проницаемости мембран эритроцитов, что, вероятно, является непосредственной причиной гибели клеток.

Ситуация, описанная в данной работе, может являться следствием двух возможных путей повреждения мембран: оксидативным стрессом в результате перехода на собственное дыхание и непосредственно кислородным голоданием. В настоящий момент нельзя сделать однозначный вывод в пользу одного из механизмов.

Дальнейшее исследование проницаемости мембран эритроцитов может дать клиницисту информацию о наличии ультраструктурной патологии клетки даже в тех случаях, когда клиническая патология отсутствует. Это позволит эффективно использовать мембраностабилизирующую цитопротекторную и антиоксидантную терапию для своевременной коррекции перинатальной патологии, предотвращая избыточную гибель клеток и улучшая показатели здоровья в последующие периоды жизни ребенка.

ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОГО СТАЦИОНАРА

ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА ЮДИНА, ГАУЗ «Городская детская больница № 1», ГБОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Цель исследования — на основании экспертизы случаев антибактериальной терапии у детей, находящихся на стационарном лечении, выявить существующие проблемы в практике назначений антибактериальных средств и определить основные направления мероприятий по рациональному использованию антибиотиков.

Материал и методы. Проведен ретроспективный клинико-фармакологический анализ 140 медицинских карт стационарного больного за период 2010—2013 гг. у пациентов педиатрического соматического стационара, получавших антибактериальные средства. Критериями включения были: возраст до 18 лет (включая период новорожденности), назначение антибактериальных средств за период госпитализации. По каждому случаю экспертизы заполняли учетную форму № 313/у (утвержденную приказом № 494 МЗ РФ для врачей — клинических фармакологов). Экспертизу качества антибактериальной терапии проводили по следующим критериям: наличие обоснованных клинико-лабораторных показаний для антибактериальной терапии, рациональность выбора антибиотика, рациональность выбранного режима дозирования, способа введения препарата и общей длительности антибактериальной терапии. Адекватность суточных и разовых доз различных антибактериальных средств возрасту и весу пациента оценивали в соответствии с инструкциями по медицинскому применению. Выбор пути введения антибиотика считали рациональным в случаях его адекватности индивидуальному клиническому статусу пациента (с учетом возраста, тяжести состояния, индивидуальных особенностей пациента, локализации инфекционно-воспалительного процесса). Рассчитывали показатели относительных статистических величин: частоту назначения антибактериальных средств в соответствии с клиническими показаниями, частоту адекватных режимов дозирования и адекватной длительности антибактериальной терапии, частоту рационального выбора антибактериальных средств и т.д.

Результаты и их обсуждение. Экспертиза качества фармакотерапии является одним из направлений деятельности врачей — клинических фармакологов. Антибактериальные средства относятся к наиболее широко и, часто, нерационально применяющимся лекарственным средствам, поэтому оценка качества

их применения, безусловно, является актуальной. Проведенный клинико-фармакологический анализ антибактериальной терапии показал, что в 23% случаев ($n=32$) применения антибиотиков отсутствовали обоснованные документированные показания для их назначения, т.е. клинико-лабораторные признаки инфекционно-воспалительного процесса бактериальной этиологии. Абсолютные показания для применения антибиотиков присутствовали почти в половине случаев назначений (47%, $n=66$), и в 30% случаев назначений были документированы относительные клинико-лабораторные показания для применения антибиотиков. С позиций клинической фармакологии выбор антибиотика был рационален в 64% случаев (72 из 113). Анализ режима дозирования антибактериальных средств показал, что суточные дозировки и кратность применения антибиотиков в 6% случаев ($n=7$) не соответствовали существующим рекомендациям, в том числе и инструкциям по медицинскому применению. Длительность антибактериальной терапии была адекватна выставленному диагнозу и клиническому состоянию пациента в 86% случаев ($n=97$). В 14% случаев ($n=16$) отсутствовали документированные показания для продолжения антибактериальной терапии, длительность применения антибиотиков была избыточной. Приверженность к длительной парентеральной терапии при возможности перорального приема антибактериальных средств отмечали в 7% случаев ($n=8$). В 29% случаев ($n=33$) — путь введения антибиотиков был не рационален, это случаи внутримышечного введения антибиотиков при возможности перорального приема, а также случаи внутримышечного введения при необходимости внутривенной терапии. Важно отметить и положительные тенденции в практике использования антибиотиков в условиях педиатрического соматического стационара в течение оцениваемого четырехлетнего периода, а именно, повышение качества антибактериальной терапии в сторону более рационального подхода к выбору антибиотика, способу введения и сокращения общей длительности антибактериальной терапии.

Выбранные позиции оценки рациональности проводимой антибактериальной терапии являются общепринятыми критериями, которые используются для оценки качества применения антибиотиков. Фармакоэпидемиологические исследования, проведенные