

что ниже в 3 раза по сравнению с соматически здоровыми лицами ($p < 0,001$) и в 1,5 раза по сравнению с группой больных ХОБЛ II стадией ($p < 0,05$). Таким образом, снижение уровня СОД зависит от степени тяжести ХОБЛ.

Накопление ТБК-активных продуктов в сыворотке крови у больных ХОБЛ на фоне инактивации антиоксидантной системы свидетельствует о выраженном окислительном дисбалансе в организме и несостоятельности антиоксидантной защиты, что подтверждается наличием выраженной обратной корреляционной связи между уровнем супероксиддисмутазы и ТБК-активных продуктов ($r = -0,75$; $p < 0,001$). Отрицательная динамика в течении ХОБЛ и прогрессирующая бронхообструкция определяли у больных бронхиальной астмой переход на более высокую «ступень» развития. Интенсификация процессов перекисного окисления в совокупности со снижением активности антиоксидантной защиты по данным корреляционного анализа влияла на динамику обструкции дыхательных путей, что выразилось обратной зависимостью между уровнем ТБК-активных продуктов и $ОФВ_1$ ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и прямой зависимостью между СОД и $ОФВ_1$ ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Выводы. У больных ХОБЛ в фазе обострения установлено наличие окислительного стресса, опосредованного перекисной деструкцией липидов плазматических мембран. Гиперпродукция свободно-радикальных метаболитов на фоне сниженной активности ферментативного звена антиоксидантной защиты адекватно отражает тяжесть течения ХОБЛ.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. – 100 с.
2. Полунина, О. С. Особенности диагностики и течения неспецифических заболеваний легких и плевры у пожилых : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. С. Полунина. – Астрахань, 2007. – 40 с.
3. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 122–126.
4. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

Новикова Наталия Евгеньевна, врач-терапевт первичного приема терапевтического отделения поликлиники НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 5, тел.: 8 (8512) 46-11-11, e-mail: innovacio-8@yandex.ru.

Кудряшева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профессиональных гигиен медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8(8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8(8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616-008.6-074

© Е.А. Нургалева, Д.А. Еникеев, Е.Р. Фаршатова, Л.В. Нагаева, М.А. Александров, 2012

Е.А. Нургалева, Д.А. Еникеев, Е.Р. Фаршатова, Л.В. Нагаева, М.А. Александров

РОЛЬ ЭНДОТОКСИКОЗА ПОСТРЕАНИМАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, УРОВНЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В МЕХАНИЗМАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа

В постреанимационном периоде после перенесенной клинической смерти от острой кровопотери в эксперименте было установлено, что первому пику повышения содержания в плазме веществ низкой и средней

молекулярной массы (ВНиСММ) на 1–3 сутки после оживления соответствуют высокие значения гликозаминогликанов в плазме крови. Второй пик (на 10, 14 сутки) повышенного содержания ВНиСММ сопровождается серьезными структурными нарушениями в легочной ткани и повышенным уровнем гликозаминогликанов в легких. Из цитокинов динамику эндотоксинемии повторяет ФНО- α .

Ключевые слова: *эндогенная интоксикация, пострестимуляционный период, легкие, цитокины, гликозаминогликаны.*

E.A. Nurgaleeva, D.A. Enikeev, E.R. Farshatova, L.V. Nagaeva, M.A. Alexandrov

THE ROLE OF ENDOTOXICOSIS OF POSTRESUSCITATION PERIOD, CYTOKINE TYPE, LEVEL OF GLYCOSAMINOGLICANES IN THE MECHANISMS OF LUNG TISSUE DAMAGE

It was established after clinical death in postresuscitation period that high values of glycosaminoglycans in blood plasma corresponded to the first peak of the high substances content in blood plasma. These substances were of low and middle molecular weight during the first three days after resuscitation. The second peak (on the 10-th, 14-th days) of the content (SLaMMW) was accompanied by serious structural lesions in the pulmonary tissue, increased levels of glycosaminoglycans in the lungs. Factor of tumor necrosis as a variant of cytokines was similar to endotoxaemia.

Key words: *endogenous intoxication, postresuscitation period, lungs, cytokines, glycosaminoglycans.*

Введение. В патогенезе пострестимуляционной болезни ключевыми моментами являются генерализованные гипоксические изменения, интоксикация продуктами патологически измененного обмена веществ, а также отсутствие организованных реакций и систем защиты [3]. В развитии острого повреждения легких важную роль играет соединительная ткань, продукты деградации углеводсодержащих комплексов которой могут отражать процесс альтерации тканевых структур [6] и стимулировать экспрессию генов медиаторов воспаления [5]. Эндотоксины, провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества, воздействуя на эндотелий, увеличивают его проницаемость, способствуют развитию стаза. Генерализованная реакция эндотелия в ответ на возникший медиаторный хаос обуславливает полиорганную недостаточность [7], в том числе поражение легких. Работ, посвященных изучению уровня эндотоксинемии, цитокинов, гликозаминогликанов и структурных повреждений легких в пострестимуляционном периоде, в научной литературе мы не встретили.

Цель: изучить динамику структурных нарушений в легких, уровней гликозаминогликанов (ГАГ) и цитокинов в зависимости от состояния эндотоксикоза в пострестимуляционном периоде.

Материалы и методы. Работа выполнена на 115 беспородных крысах самцах весом 180–200 г. Клиническую смерть длительностью 7 мин 00 с \pm 1 мин 07 с вызывали путем острого одномоментного кровопускания под кетаминным наркозом (2 мг/кг) из сонной артерии с последующим оживлением аутогенной кровью в сочетании с искусственной вентиляцией легких. Контролем (n = 13) служила группа крыс, подвергшихся аналогичному наркозу без перенесенного терминального состояния. Для оценки эндотоксинемии содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) определялось в плазме крови и на эритроцитах в разные сроки после оживления (1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35 сутки) по методике [1] с последующим расчетом катаболического пула плазмы. Морфологию легочной ткани изучали методом световой микроскопии окраской гематоксилином и эозином в динамике пострестимуляционного периода. Содержание кислых ГАГ определяли по методу Дише (цветная реакция с карбазолом) со спектрофотометрией на аппарате КФК-2. Содержание гликозаминогликанов определяли по калибровочной кривой, а концентрацию выражали в мг/г. Цитокины – фактор некроза опухоли это один из цитокинов некроза опухоли - α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6) определялись с помощью стандартных диагностических наборов иммуноферментного анализа фирмы «Вектор-Бест» (Россия) в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов велась с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Стьюдента (t).

Результаты. При оценке состояния эндогенной интоксикации установлено, что содержание ВНиСММ в плазме крови было достоверно повышено до 14 суток, причем отчетливо выявляются две волны: первая – на 1 и 3 сутки, а вторая – на 10 и 14 сутки, в последующие периоды наблюдения данные показатели снизились. К 35 суткам вновь была отмечена тенденция к повышению уровня ВНиСММ_{пл} (рис. 1).

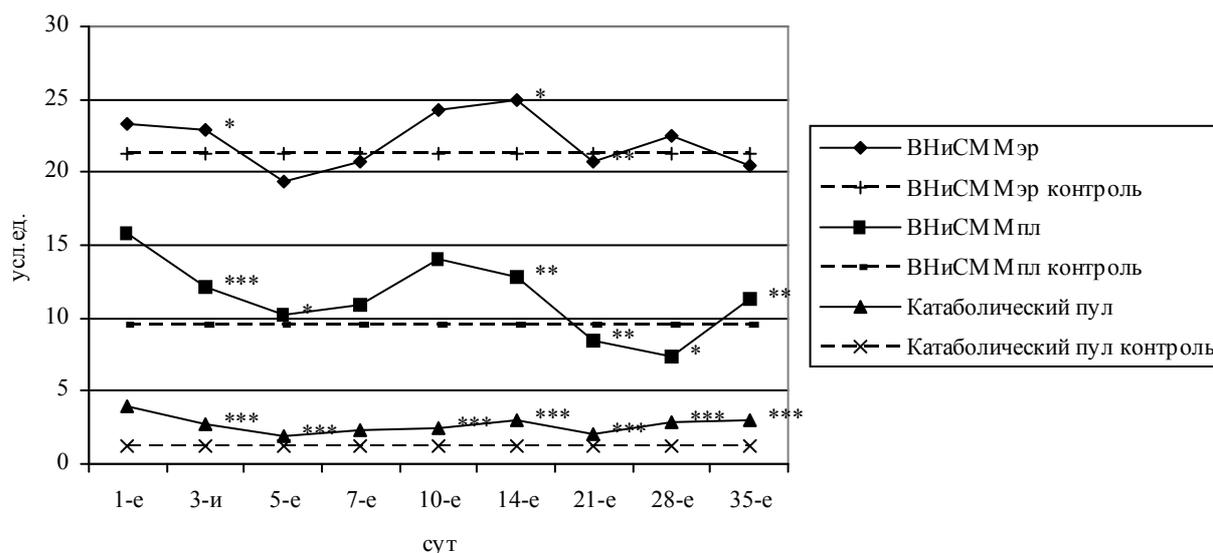


Рис. 1. Показатели эндогенной интоксикации в течение постреанимационного периода ($M \pm m$), в усл. ед. Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем: * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$), * – ($p < 0,001$)**

На эритроцитах уровень ВНиСММ в целом повторял динамику в плазме, с достоверными различиями по сравнению с контрольной группой на 1 и 3 сутки, а также на 10 и 14 сутки постреанимационного периода. К концу периода наблюдения, на 21 и 28 сутки, значения были значимо ниже контроля. Показатели катаболического пула были достоверно высоки на протяжении всего периода после оживления, что свидетельствовало о процессах катаболического распада в тканях и несостоятельности детоксицирующей функции организма [2].

В легочной ткани в постреанимационном периоде наблюдалось постепенное прогрессирование патологического процесса. В первые сутки после оживления были выявлены стаз форменных элементов крови в микроциркуляторном русле, незначительное утолщение межальвеолярных перегородок. На 3 сутки определялось выраженное полнокровие и расширение сосудов межальвеолярных перегородок, сосудистый стаз, выход форменных элементов крови за пределы сосудистой стенки (рис. 2).

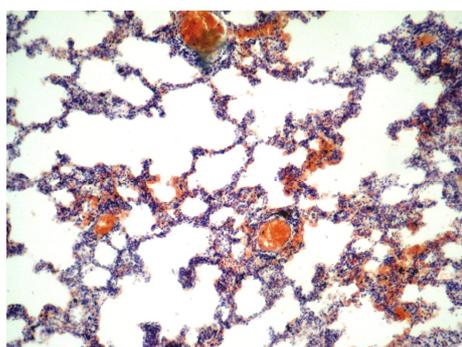


Рис. 2. Полнокровие и расширение сосудов межальвеолярных перегородок, сосудистый стаз, выход форменных элементов крови за пределы сосуда. 3 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

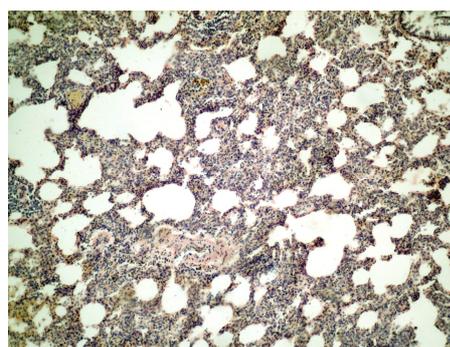


Рис. 3. Очаги дисплектазов, утолщение стенок межальвеолярных перегородок. 10 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

На 5 сутки картина нарушений аналогична 3 суткам, сохранялись полнокровие сосудов, периваскулярные изменения проявлялись в виде геморрагий, внутри сосудов отмечалась агрегация эритроцитов. Происходило дальнейшее утолщение межальвеолярных перегородок по сравнению с 3 сутками.

На 7 сутки наблюдался выраженный интерстициальный отек легочной ткани, проявляющийся расширением и утолщением стенок альвеол. Сосуды межальвеолярных перегородок полнокровны, отмечался выход форменных элементов крови за пределы сосудистого русла.

На 10 сутки выявлялись наиболее выраженные нарушения в легких в виде кровоизлияний в интерстициальную ткань, множественные очаги дислектазов (рис. 3), наличие гиалиновых тромбов. К 14 суткам присоединялись признаки воспаления мелких бронхов. Выявлялся лейкоцитарный инфильтрат стромы бронхов.

На 21 сутки интенсивность воспалительной реакции снизилась. Сохранялось полнокровие сосудов, единичные точечные кровоизлияния, очаги дислектазов. К 28–35 суткам межальвеолярные перегородки оставались утолщенными, отмечались единичные очаги кровоизлияний и дислектазов. Таким образом, даже к 35 суткам полной нормализации структуры легочной ткани не наблюдалось.

При анализе содержания ГАГ в легких (табл. 1) отмечалось достоверное повышение количества биополимеров на 7 ($p < 0,01$), 10 ($p < 0,5$), 14 ($p < 0,01$), 28 ($p < 0,5$), и 35 сутки ($p < 0,01$). В ранние сроки после оживления (до 5 суток) содержание ГАГ существенно не отличалось от контрольных величин. Наиболее высокие показатели ГАГ соответствовали срокам, при которых происходили выраженные деструктивные процессы в легочной ткани (множественные очаги дислектазов, кровоизлияния в интерстициальную ткань, наличие гиалиновых тромбов), а также воспалительные процессы в виде выраженного лейкоцитарного инфильтрата стромы бронхов.

Содержания ГАГ в сыворотке крови было наибольшим на 1 и 3 сутки постреанимационного периода. В более поздние сроки содержание гликозаминогликанов в основном было ниже контрольных величин, за исключением 7 и 10 суток, когда уровень ГАГ превысил контрольные величины на 18 и 40 %, соответственно, причем данное превышение было достоверным на 10 сутки после оживления.

При анализе содержания провоспалительных цитокинов было обнаружено увеличение ФНО- α во все сроки наблюдения, причем в большинстве случаев повышение носило достоверный характер (табл. 1). Повышение ИЛ-6 было наибольшим на 10 сутки, что сопровождалось и повышением уровня ГАГ в легких, а также значительными структурными нарушениями в них. Содержание ИЛ-1 β в динамике после оживления значительно не увеличивалось, а в некоторые сроки было даже несколько ниже контрольных величин.

Таблица 1

Показатели содержания ГАГ и цитокинов в постреанимационном периоде

Сутки	ГАГ (мг/г)				Цитокины (пг/мл)					
	плазма		легкие		ФНО- α		ИЛ-6		ИЛ-1 β	
	n	M \pm m	n	M \pm m	n	M \pm m	n	M \pm m	n	M \pm m
контроль	11	2,21 \pm 0,3	13	8,18 \pm 0,8	4	4,12 \pm 0,03	4	3,62 \pm 0,03	4	7,27 \pm 0,44
1	9	3,55 \pm 0,4*	11	8,72 \pm 0,4	4	14,25 \pm 1,06***	5	3,96 \pm 0,19	5	6,23 \pm 0,67*
3	12	3,23 \pm 0,2*	9	8,03 \pm 0,6	7	6,18 \pm 0,11	5	3,64 \pm 0,14	6	5,98 \pm 0,19*
5	13	2,26 \pm 0,1	11	8,20 \pm 0,4	8	6,18 \pm 0,008*	11	3,64 \pm 0,11	9	5,97 \pm 0,25*
7	9	2,62 \pm 0,6	11	12,9 \pm 1,9*	4	8,1 \pm 0,1**	4	3,57 \pm 0,05	4	6,175 \pm 0,90*
10	11	3,10 \pm 0,2*	11	10,37 \pm 1,1	4	12,12 \pm 2,95***	4	4,86 \pm 0,23*	4	6,075 \pm 0,66
14	12	2,10 \pm 0,1	10	12,86 \pm 0,9***	3	5,36 \pm 0,01*	3	3,46 \pm 0,08	3	4,88 \pm 0,17**
21	11	1,65 \pm 0,1	10	6,80 \pm 0,3	6	6,33 \pm 0,16*	3	3,75 \pm 0,37	5	5,42 \pm 0,54*
28	10	1,69 \pm 0,2	8	9,8 \pm 0,1*	3	8,28 \pm 0,10**	4	3,45 \pm 0,02**	3	4,26 \pm 0,03**
35	10	1,44 \pm 0,1*	10	13,81 \pm 1,6**	5	9,62 \pm 0,15***	7	5,67 \pm 0,21	7	5,09 \pm 0,11**

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем: * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$), *** – ($p < 0,001$)

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что эндогенная интоксикация в постреанимационном периоде имеет волнообразное течение. Первая волна на 1 и 3 сутки связана с перенесенным терминальным состоянием и проведением реанимационных мероприятий, при которых происходит выход продуктов нарушенного метаболизма под влиянием аноксии в кровяное русло. Вторая волна, отмеченная на 7–14 сутки, обусловлена развитием в постреанимационном периоде синдрома полиорганной недостаточности. Эндотоксины плазмы крови оказывают неблагоприятное воздействие на органы и ткани. Так, на фоне второй волны эндотоксикоза обнаружены тяжелые расстройства в легких. Динамика содержания ГАГ в легких соответствовала тяжести повреждения легочной ткани и наиболее высокие значения содержания биополимеров отмечены на 7–14 сутки. По-

вреждение гликозаминогликанов интерстиция способствует прогрессированию интерстициального отека [4] и стимулирует экспрессию генов медиаторов воспаления [5]. Поэтому в эти же сроки повышается содержание ФНО- α и ИЛ-6, что вносит дополнительный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции и усугубляет повреждение легких.

Выводы. Таким образом, эндотоксикоз в постреанимационном периоде имел волнообразное течение и оказывал повреждающее воздействие на легочную ткань. Наиболее выраженные структурные расстройства в легких на 7–14 сутки после оживления сопровождались повышением уровня ГАГ в легочной ткани, что активизировало продукцию провоспалительных цитокинов и усугубляло повреждение легких.

Список литературы

1. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – № 6 (4). – С. 3–14.
2. Медицинские лабораторные технологии : справочник / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – 636 с.
3. Неговский, В. А. Очерки по реаниматологии / В. А. Неговский. – М. : Медицина; 1986. – 256 с.
4. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – 254 с.
5. Decker, T. Sepsis : avoiding its deadly toll / T. Decker // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113 (10). – P. 1387–1389.
6. Hodge, G. Multiple leukocyte activation markers to detect neonatal infection / G. Hodge, S. Hodge, P. Han, R. Haslam // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 135 (1). – P. 125–129.
7. Zhou, Z. The vascular response to adrenergic stimulation in pithed rats following endotoxin / Z. Zhou, B. Iones // Circulat. Shock. – 1990. – Vol. 32 – P. 55–66.

Нургалеева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 273-85-71, e-mail: aleksmi72@mail.ru.

Еникеев Дамир Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 273-85-71, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru.

Фаршатова Екатерина Рафаэлевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 273-85-71, e-mail: kotenochekk1@ Rambler.ru.

Нагаева Лена Валериевна, ассистент кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 273-85-71, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru.

Александров Михаил Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 273-85-71, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru.

УДК 578.27:616.99-022(470.67)

© С.М. Омарова, З.М.-К. Муталипова, Д.Ш. Меджидова, 2012

С.М. Омарова¹, З.М.-К. Муталипова², Д.Ш. Меджидова²

ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВОГО СОСТАВА ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

¹НПП «Питательные среды» лаборатория «Клинической микробиологии и вирусологии»,
г. Махачкала

²ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Высокий уровень летальности, широкий спектр клинических проявлений и значительный экономический ущерб, наносимый внутрибольничными инфекциями (ВБИ), ставят эту проблему в число первоочередных. Со-