

УДК 612. 014. 462 : 612. 015. 32 : 616. 24

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И.Г. Пашенко, М.С. Камнев, Н.Н. Пашенко, Н.А. Цимбал,
М.В. Марковцева, И.Г. Сударкина
Ульяновский государственный университет

В работе дан обзор отечественной и зарубежной литературы о состоянии перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты при заболеваниях легких. Показано значение оксидантной агрессии в патогенезе многих заболеваний бронхолегочной системы и приведены наиболее значимые триггерные факторы, инициирующие повышение активности перекисного окисления липидов. Собственные данные, основанные на результатах исследования 115 больных нозокомиальными и внебольничными пневмониями, свидетельствуют о том, что оксидантный стресс развивается преимущественно при тяжелых нозокомиальных и деструктивных формах заболеваний, снижении активности ферментных эндогенных антиоксидантов.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, пневмонии, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Введение. Токсические эффекты кислорода в легочной ткани были описаны более 100 лет назад Lorraine Smith. Однако активные исследования начались только в конце 1960-х гг. и продолжаются до настоящего времени [28].

К активным формам кислорода (АФК) относятся: анион супероксида (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), оксид азота, пероксинитрат, гидроксильный радикал, гипохлорная кислота. Стимулированная продукция АФК впервые была описана в клетках, участвующих в фагоцитозе (нейтрофилы, моноциты, макрофаги). Процесс фагоцитоза сопровождается повышенным потреблением кислорода. Это явление получило название «респираторного взрыва».

Следует заметить, что перекисное окисление липидов (ПОЛ), в принципе, является нормальным физиологическим процессом, а для нейтрализации избытка перекисных продуктов в организме имеется антиоксидантная система, препятствующая токсическому повреждению тканей [3; 28; 32].

Активные формы кислорода и свободные радикалы, имеют большое значение в

патогенезе заболеваний жизненно важных органов и в наибольшей степени легких, так как легкие – фактически единственный орган, непосредственно сообщаемый с внешней средой, которая становится все более и более агрессивной. К этому следует добавить еще и то, что мембранная поверхность лёгких составляет примерно 45–50 м². Ткань легких, в отличие от других внутренних органов, в избытке содержит ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ, т.е. свободно-радикальных реакций [2; 9; 27].

Установлено, что любой патологический процесс начинается с повреждения структуры и нарушения реакций биологических мембран. Среди многочисленных факторов, являющихся причинами повреждения клеточных мембран, преобладает патология свободных радикалов [5; 37; 41; 43].

Инициаторами ПОЛ может выступать большое количество факторов внешней среды, что доказано на примере аэрогенных поллютантов (оксид азота, табачный дым и др.). Интенсификации процесса ПОЛ способствуют вирусная и бактериальная инфекции, воспаление, запущенное

активированными в нижних отделах легких фагоцитами, являющимися генераторами активных форм кислорода. Уровень липидной пероксидации может рассматриваться как показатель активности воспалительного процесса [6]. В целом, взаимодействие бактерий с фагоцитирующими клетками приводит к развитию так называемого «респираторного взрыва», в процессе которого резко увеличивается уровень прооксидантов [15; 19].

При прохождении лейкоцитов через сосудистое русло легких увеличивается генерация ими активных микрообидных форм кислорода [8]. Отсюда следует, что одним из неспецифических способов защиты легких от экзогенной инфекции является продукция фагоцитирующими клетками свободных форм кислорода. При интенсивной воспалительной реакции свободные радикалы из гранулоцитов реагируют с клеточными мембранами, разрушая эндотелиальный барьер легких [7].

Активация ПОЛ, таким образом, ведет к глубоким нарушениям мембранной архитектоники. Фактически лейкоцитзависимое поражение тканей органов опосредуется активными метаболитами кислорода [9]. Наряду с воспалением активные формы кислорода нарушают функции многих важных систем организма (бронхообструкция, вазоконстрикция, деградация ДНК, опосредование деградации фибробластов), снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбосана, повышают проницаемость эпителия и эндотелия, способствуют образованию слизи [29; 35; 37]. В свою очередь, образовавшиеся свободные радикалы кислорода активируют эндогенную фосфолипазу A_2 , что нарушает структурную дезорганизацию мембранных липидов. Увеличение активации ПОЛ внутриклеточных липидных субстанций способствует освобождению арахидоновой кислоты.

В настоящее время доказано существование тесной взаимосвязи между обменом активных форм кислорода и продукцией оксида азота (NO) в конденсате

выдыхаемого воздуха, который является чувствительным маркером аллергического воспаления, что наблюдается, в частности, при бронхиальной астме [28].

Наряду с воспалением одной из причин усиления активации ПОЛ при заболеваниях легких многие авторы считают гипоксию, которая на начальном этапе обусловлена нарушением функции внешнего дыхания (ФВД) вследствие бронхиальной обструкции, а в последующем периоде – активацией анаэробного гликолиза и накоплением недоокисленных продуктов метаболизма [20; 38].

У экспериментальных животных, подвергшихся воздействию нормоборической гипоксии, отмечается повышенная продукция реактивных форм кислорода и азота в легких, которые повреждают эпителий альвеол, систему сурфактанта, вызывая альвеолярный отек, артериальную гипоксию и смерть [37]. Свободно-радикальное повреждение легких характеризуется вентиляционными нарушениями, повышенной проницаемостью сосудистых стенок, отеком слизистой оболочки бронхов.

При бронхиальной астме наличие воспалительного процесса в бронхах во время обострения заболевания сопровождается высокой активностью нейтрофилов и альвеолярных макрофагов и повышенным образованием свободно-радикальных форм кислорода.

Результаты исследований Н.В. Сырмагитниковой (1996) свидетельствуют о совпадении клинических признаков обострения бронхиальной астмы (БА) с наивысшим уровнем в крови продуктов ПОЛ. Отмечено также, что продукция нейтрофилами радикалов кислорода по сравнению со здоровыми людьми у больных БА возрастала на 1000 % по отношению к исходному уровню. Активация процесса ПОЛ сопровождается снижением активности β_2 -адренергических и нарастанием чувствительности холинергических и α -адренергических рецепторов. Следовательно, активация ПОЛ создает предпосылки для отека стенок бронха, возникновения гипоксии, бронхоспазма и развития

приступов удушья.

Основной причиной активации ПОЛ при хроническом бронхите (особенно при обструктивной форме), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), муковисцидозе, бронхоэктатической болезни многие исследователи считают гипоксию. Уровень активации ПОЛ зависит от выраженности бронхиальной обструкции. У больных ХОБЛ он был значительно выше, чем у больных хроническим необструктивным бронхитом.

Отмечается определенная зависимость между накоплением в организме продуктов ПОЛ и стадией развития ХОБЛ. Было установлено, что при 1 и 2 стадиях ХОБЛ нарушения в системах ПОЛ и АОЗ были минимальными. Это объясняется достаточно сохранной антиоксидантной защитой. При 3 и 4 стадиях заболевания на фоне выраженной бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности, обострения воспалительного процесса вследствие истощения АОЗ активность ПОЛ достигает своего максимума [12; 26].

Основной причиной развития функциональных и морфологических изменений при заболеваниях легких, в т.ч. и пневмониях, является воспаление, запускаемое аккумулярованными в нижних отделах легких фагоцитами, неконтролируемая ими генерация активных форм кислорода [36].

В.М. Провоторов и Е.В. Зиземская (1992) определяли в динамике течения пневмоний содержание диеновых конъюгат (промежуточный продукт ПОЛ) и МДА (конечный продукт ПОЛ) и установили, что их содержание в плазме крови следует за динамикой заболевания и к концу 2-й недели их содержание приходило в норму. Положительная динамика содержания в плазме крови продуктов ПОЛ и активности СОД (супероксиддисмутазы) соответствовала срокам клинического, рентгенологического и биохимического улучшения течения пневмонии. Результаты исследований состояния систем ПОЛ – АОЗ, проведенные В.П. Сильверстовым и П.И. Федотовым (1987) показали, что у больных пневмониями

в разгар заболеваний отмечалось значительное увеличение начальных и конечных продуктов ПОЛ. У больных крупозной пневмонией изменения были выражены больше, чем при бронхопневмонии. Наряду с увеличением активности ПОЛ отмечался дефицит эндогенных антиоксидантов плазмы крови.

У больных внебольничной пневмонией Б.И. Гельцер и Т.А. Бродская (2005) отмечали дисбаланс между активностью ПОЛ и АОЗ, а также наличие взаимосвязи между дисбалансом ПОЛ – АОЗ с функциональным состоянием сосудистого эндотелия. В частности, при тяжелой внебольничной пневмонии сосудистая дисфункция эндотелия была нарушена по типу вазодилатации, в периоде реконвалесценции показатели не отличались от таковых в контрольной группе. При нетяжелой пневмонии наблюдалась умеренная сосудодвигательная дисфункция, которая в периоде реконвалесценции не отмечалась. В разгар тяжелой пневмонии существенно была снижена базальная секреция оксида азота (NO) и низкая реактивность эндотелия при нормальном уровне метаболитов NO. В периоде реконвалесценции все возвращалось к нормальному уровню.

В отличие от других авторов, В.Г. Новоженов и соавторы (1994) отметили, что общая оксидативная активность была существенно повышена у всех больных с внебольничной пневмонией. В то же время общая антиоксидативная активность плазмы крови также повышалась, однако не в такой степени, чтобы нейтрализовать продукты ПОЛ.

Е.В. Егоршина и Е.А. Бородин (2004) установили, что у больных пневмонией повышалось содержание продуктов ПОЛ, особенно при тяжелой степени течения. В то же время у больных с легкой и среднетяжелой формами болезни они отмечали повышение активности эндогенных антиоксидантов.

В период реабилитации больных пневмонией показатели ПОЛ – АОЗ зависели от характера остаточных явлений, при выздоровлении показатели ПОЛ – АОЗ были

такими же, как и у лиц контрольной группы. Наоборот, у больных с остаточными клинико-рентгенологическими явлениями отмечалось повышенное содержание МДА и каталазы в плазме крови.

Таким образом, как видно из вышеизложенного, при различного рода заболеваниях легких в большей или меньшей степени наблюдается дисбаланс между ПОЛ и АОЗ, имеющий многофакторный генез. Однако наиболее значимыми в развитии последнего являются воспалительный процесс и гипоксия, облигатные механизмы в патогенезе многих заболеваний легких.

В процессе эволюции для противодействия чрезмерной активации ПОЛ в живых клетках организмов сформировалась многофакторная система защиты – антиоксидантная защита (АОЗ), биологическая роль которой состоит в подавлении избыточной продукции активных кислородных метаболитов, обрыв цепей пероксидации. Система ПОЛ – АОЗ хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. В качестве ответной реакции на повышение активности ПОЛ расход эндогенных антиоксидантов усиливается, баланс ПОЛ – АОЗ возвращается к исходному уровню [3; 4].

При выраженном и длительном переокислении липидов наступает истощение эндогенных биоантиоксидантов, а дополнительное их поступление замедленно вследствие нарушения циркуляции и проницаемости клеточных мембран, что приводит к резкому снижению эндогенных антиоксидантов. Эта ситуация оправдывает необходимость введения экзогенных антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов, которых в настоящее время насчитывается великое множество (токоферолы, витамины А, Е, К; цистин, глутатион, унитиол, натрия тиосульфат, препараты селена, стероидные гормоны, фенолы, рутин, облепиха, морковный и капустный соки, лимонная, янтарная, бензойная кислоты и др. (Дугиева М.З., Богдасарова З.З., 2004).

Работ, посвященных изучению АОЗ и применению лекарственных

антиоксидантных препаратов при заболеваниях легких, достаточно много [1; 16; 22; 23; 35; 43].

Подавляющее большинство авторов дают положительную оценку применения антиоксидантов в комплексном лечении больных с заболеваниями легких. Необходимость применения антиоксидантов в клинической практике обусловлена не только их патогенетической активностью, но и существенным снижением эндогенных антиоксидантов в тканях и, в частности, в легких при различных заболеваниях. Наличие фоновой патологии существенным образом отражается на клиническом течении, эффективности лечения и прогнозе больных пневмонией.

Особый интерес с практической и научной позиций представляют пневмонии, развившиеся на фоне черепно-мозговой травмы (ЧМТ), ассоциированные с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), назначаемой больным в критических ситуациях, а также при оперативных вмешательствах на головном мозге.

В 70-х гг. прошлого века Н.С. Молчанов и В.В. Ставская (1971) в своей монографии «Клиника и лечение острых пневмоний» отмечали, что пневмонии у раненых в голову, при повреждении черепа протекают иначе, чем при ранении лица, нижней челюсти. У раненых в череп пневмонии развиваются в первые дни и часы. Течение заболевания характеризуется скудностью симптомов, по своему характеру они мелкоочаговые, двусторонние с локализацией в нижних отделах легких. Имеющийся в нашем распоряжении собственный научный материал позволяет полностью согласиться с подобной характеристикой пневмоний при травматической болезни головного мозга.

О нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с ИВЛ (НП ивл), так же как и о внебольничных пневмониях, в литературе содержится достаточно много данных. Преимущественно в зарубежной литературе встречаются работы, посвященные ПОЛ при ЧМТ, осложненной пневмонией.

Сама по себе ЧМТ является причиной развития оксидантной агрессии [17; 30; 31;

44]. Установлено, что в условиях развития посттравматического оксидантного стресса отмечается повреждение рецепторов полиморфноядерных нейтрофилов, что является одной из причин нозокомиальной инфекции [34]. Ухудшение функции полиморфноядерных лейкоцитов (фагоцитоза, бактерицидной активности по отношению к золотистому стафилококку и синегнойной палочке, секреции кислородных частиц) наблюдается за несколько дней до развития нозокомиальной инфекции [33]. Н.А. Kasprzak и др. (2001) установили зависимость между тяжестью ЧМТ и процессом ПОЛ. Подобные данные получили I. Schlorp и др. (2004).

Надо полагать, что в условиях микст-патологии и проведения ИВЛ следует ожидать появления некоторых особенностей в нарушении баланса в системах ПОЛ – АОЗ, так как благодаря продленной и длительной ИВЛ повышается напряжение O_2 в артериальной крови, улучшается равномерность вентиляции и микроциркуляции в легких, сердечная деятельность. Вместе с тем, ИВЛ сопровождается рядом негативных проявлений со стороны бронхолегочной системы, которые способствуют развитию инфекционных осложнений, в частности НП и гнойных трахеобронхитов [13].

Таким образом, при заболеваниях легких развивается оксидантная агрессия, причиной которой является превалирование активности процесса ПОЛ над АОЗ. Причинными факторами развития дисбаланса между ПОЛ и АОЗ является, прежде всего, воспалительный процесс в бронхах и легких, а инициаторами продукции ПОЛ в тканях являются фагоцитирующие клетки крови – нейтрофилы и моноциты, инфильтрирующие ткани в очаге воспалительного повреждения. При НЗЛ, сопровождающихся нарушением функции внешнего дыхания и газового состава крови, причиной повышенной активации ПОЛ является гипоксия, при которой продукты нарушенного метаболизма являются катализаторами процесса ПОЛ.

Однако, как выше уже отмечалось, ПОЛ

является нормальным физиологическим метаболическим процессом. В условиях патологии, с нашей точки зрения, вполне правомерно условно выделять компенсированную и декомпенсированную стадии баланса между ПОЛ и АОЗ.

Можно предполагать, что результаты исследований многих авторов отражают в большей степени фазу декомпенсации систем ПОЛ и АОЗ, когда накопление в организме продуктов ПОЛ выходит за пределы физиологических колебаний вследствие снижения уровня эндогенной антиоксидации.

В ряде работ отмечается, что в некоторых ситуациях, а именно при остром течении воспалительного процесса, взаимоотношение систем ПОЛ и АОЗ переходит на более высокий, чем у здоровых людей, новый физиологический уровень. В этих случаях в ответ на повышение продукции перекисей адекватно повышается продукция антиоксидантов.

В литературе вопрос о состоянии процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты при пневмониях освещен недостаточно полно и данные весьма неоднородны по своей оценке. Поэтому была поставлена задача изучить в динамике течения НП и ВП показатели

ПОЛ – АОЗ, проанализировать результаты исследований в зависимости от тяжести течения, эффективности лечения больных.

Материалы и методы. Исследования проведены у 115 больных, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 58 больных с нозокомиальными пневмониями, развившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на фоне черепно-мозговой травмы и искусственной вентиляции легких. В этой группе мужчин – 41, женщин – 17, средний возраст – $50,3 \pm 6,7$ года.

Для диагностики НП использовалась шкала клинической инфекции в легких Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) в модификации Б.З. Белоцерковского (2000) [16]. Рентгенологически очаговая пневмония диагностировалась у 45 (75,5 %) пациентов, диффузный характер легочной инфильтрации

отмечался у 5 (8,6 %), диффузно-очаговый у 8 (13,8 %) больных. Микрофлора мокроты и (или) бронхиального аспирата исследовалась у 48 больных. *Staphilococcus aureus* высевался в 9 (21,4 %) случаях, *Klebsiella pn.* – у 8 (19,1 %) больных, *Psevgomonas aeruginosa* – у 5 (11,9 %), *Acinobacter bamani* – у 4 (9,5 %), *Candida ablicans* – у 4 (9,5 %), прочие – у 6 (14,3 %) пациентов.

Всем больным проводилось комплексное лечение. Летальный исход в различные сроки с момента поступления в стационар был у 31 (53,4 %) пациента, у остальных отмечалось улучшение состояния, и они были переведены в нейрохирургическое отделение для продолжения лечения.

Вторую группу составили 57 больных с внебольничной пневмонией, из которых мужчин – 35, женщин – 22, средний возраст – $42,1 \pm 7,4$ года. С бронхопневмонией исследовалось 27 (51,9 %) больных, плевропневмонией (крупозной) – 14 (26,9 %), деструктивной пневмонией – 16 (29,2 %).

Диагноз заболеваний устанавливался на основании клинических, лабораторных и рентгенологических исследований. Фактически у 49,1 % больных наблюдалось тяжелое течение заболевания.

Бактериологическое исследование мокроты показало, что у 28 (79,9 %) больных высевался зеленящий и пиогенный стрептококки; клебсиелла пневмонии, золотистый стафилококк высевались сравнительно нечасто, роста микрофлоры не было у 20 (35,1 %) больных.

Находясь в стационаре, больные получали комплексное лечение [16]. Под влиянием лечения выздоровление наступило у 22 (38,6 %) человек, значительное улучшение – у 18 (31,5 %), улучшение – у 13 (22,8 %) пациентов, без динамики остались 4 (7,1 %) больных.

Оценка состояния системы перекисного окисления липидов проводилась путем определения содержания в крови конечного продукта малонового диальдегида [6; 12]. У здоровых людей (20 человек) содержание МДА составило $3,12 \pm 0,11$ ммоль/с×л.

Активность ферментного антиоксиданта каталазы определялась в плазме крови по методу А.Н. Карпищенко (1999), а активность ферментного антиоксиданта глутатионредуктазы в плазме крови определялась по методу В.С. Асатиани (1964). У 20 здоровых лиц активность каталазы в плазме крови составила $0,030$ ммоль/мин×л, а глутатионредуктазы – $0,270 \pm 0,02$ ммоль/(с×л).

Результаты и обсуждение.

Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных нозокомиальной (НП) и внебольничной пневмониями (ВП) оценивали в динамике у 41 больного НП, а также у 30 больных с ВП.

Суммарные результаты исследований приведены в таблице 1. Из представленной таблицы следует, что во всех исследованных группах больных отмечалось увеличение в плазме крови МДА: наиболее высокое у больных НП и несколько в меньшей степени у больных ВП. Однако достоверного статистического межгруппового различия результатов исследований не отмечалось ($p > 0,05$).

Нельзя было не обратить также внимания на то, что содержание в плазме крови МДА повышалось по мере увеличения длительности заболевания. Так, по сравнению с содержанием МДА у здоровых людей, у больных с НП его концентрация в плазме крови повысилась на 56,6 % на 2–3 день лечения в ОРИТ. Через одну неделю его содержание увеличилось еще на 16,3 %, а еще через одну неделю – на 34,6 %.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови у исследованных групп больных ($M \pm m$)

Группы	Показатели ПОЛ-АОЗ
--------	--------------------

исследованных больных	n	МДА, мкмоль/л	ГР, ммоль/с × л	Кат., ммоль/мин × л
Нозокомиальная пневмония	41	7,15±0,4 **	0,423±0,02 **	0,065±0,008 **
	37	8,56±0,60 **	0,412±0,03 **	0,096±0,001 **
	17	9,61±0,91 ** ••	0,416±0,05 **	0,088±0,012 **••
Внебольничная пневмония	30	6,29±0,60 **	0,434±0,05 **	0,075±0,007 **
	27	7,11±0,59 **	0,380±0,05 **	0,108±0,09 **
	16	8,32±0,85 ** ••	0,411±0,04**	0,132±0,004 ** ••
Здоровые	20	3,12±0,11	0,270±0,02	0,030±0,001

Примечание: p – здоровые – больные p₁ – больные₁ – больные;
 **p<0,001 *p<0,05 •• p < 0,001 •p<0,05

Анализ результатов исследований активности глутатионредуктазы не позволил выявить такой же закономерности, как при исследовании содержания в плазме крови МДА.

Из вышеприведенной таблицы видно, что активность ее в плазме крови в течение 2 недель наблюдения фактически была на одном и том же уровне. Однако по сравнению с группой здоровых лиц ее активность была существенно повышенной. Активность в плазме крови каталазы в группе больных с НП наиболее высокой была при ее исследовании к концу первой недели, и концу второй недели активность ее осталась практически на том же уровне. В группе больных с внебольничными пневмониями содержание в плазме крови МДА было таким же, как и в группе больных НП. Отличие составляет лишь то, что его содержание к концу второй недели было меньше на 32,3 %.

Активность в плазме крови глутатионредуктазы в течение всего периода наблюдения была повышенной. Однако четко выраженной какой-либо тенденции в динамике ее активности не наблюдалось. Этого нельзя сказать об активности фермента каталазы в плазме крови. Как видно из вышеприведенной таблицы, ее активность повышалась по мере увеличения срока пребывания больных в стационаре. К концу второй недели активность каталазы превышала таковую при исходном

исследовании в 1,7 раза. Следовательно, нозокомиальные и внебольничные пневмонии сопровождаются повышением активности процесса ПОЛ. Однако, наряду с увеличением содержания МДА, во всех исследованных группах больных отмечалось повышение активности ферментных антиоксидантов глутатионредуктазы и каталазы, что не совпадает с результатами исследований некоторых авторов. Иными словами, в остром периоде у больных пневмониями, ориентируясь только на суммарные результаты исследований, нам не удалось показать развитие оксидантного стресса.

Не вдаваясь в детали обоснования этого факта, необходимо подчеркнуть, что систе-

ма ПОЛ не достигает своего максимума в первые дни болезни по той причине, что ей противостоит система АОЗ. И только в тех случаях, когда вследствие истощения ее активность снижается, а это бывает чаще всего при тяжелом затяжном патологическом процессе, организм больного наводняется продуктами, обладающими оксидантными свойствами, и развивается оксидантный стресс.

Наши исследования проводились в течение двух, максимум трех недель на фоне интенсивного комплексного лечения. Этим и вышеприведенными доводами объясняется отсутствие диспропорции между ПОЛ и АОЗ у исследованных больных.

Лишь в единичных работах некоторые авторы отмечали подобные результаты исследований. По нашему мнению, на первом этапе острого периода заболевания активация ПОЛ, индуцируемая комплексом патофизиологических сдвигов в организме, сопровождается компенсаторным повышением активности эндогенных антиоксидантов. Надо полагать, что при

продолженном течении патологического процесса вследствие истощения показатели АОЗ должны снижаться [16; 26].

Результаты исследований были проанализированы также в зависимости от тяжести течения пневмоний. Результаты полученных данных представлены в таблицах 2, 3. При сопоставлении результатов исследований показателей ПОЛ – АОЗ в группах больных с НП и ВП нельзя не отметить большого сходства между ними.

Как при нозокомиальной, так и внебольничной пневмониях активность процесса ПОЛ наиболее явно отмечалась у больных с тяжелым течением болезни и в меньшей степени при среднетяжелом и легком течении.

Кроме того, у больных пневмониями наиболее низкая активность глутатионредуктазы отмечалась при тяжелом течении заболеваний. Вышесказанное можно отнести к величине активности каталазы при тяжелом течении пневмоний.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных нозокомиальной пневмонией в зависимости от тяжести течения (M±m)

Течение болезни	n	Показатели ПОЛ – АОЗ		
		МДА, мкмоль/л	ГР, ммоль/схл	Кат., ммоль/мин × л
Легкое	9	7,20±0,93	0,512±0,10	0,068±0,009
Среднетяжелое	13	7,70±0,74	0,531±0,09	0,076±0,006
Тяжелое	19	11,31±1,1 **	0,325±0,05 **	0,070±0,008
Здоровые	20	3,12±0,11	0,270±0,02	0,030±0,001

Примечание. p – тяжелое – легкое течение ** p<0,001

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных внебольничными пневмониями в зависимости от тяжести течения (M±m)

Течение болезни	n	Показатели ПОЛ-АОЗ		
		МДА, мкмоль/л	ГР, ммоль/с × л	Кат., мкмоль/мин × л
Легкое	8	5,67±0,92	0,412±0,07	0,103±0,011 **
Среднетяжелое	10	6,41±0,45	0,385±0,07	0,071±0,014

Тяжелое	12	8,54±0,76 **	0,305±0,05 **	0,055±0,002
Здоровые	20	3,12±0,11	0,270±0,02	0,030±0,001

Примечание. р – тяжелое – легкое течение ** p<0,001

Активность глутатионредуктазы в плазме крови была несколько выше у больных НП при легком и среднетяжелом течении, чем при ВП, а при тяжелом течении практического различия не было. Обращал на себя внимание относительно высокий показатель активности каталазы в плазме крови у больных ВП легкого течения. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением пневмоний различие было статистически недостоверным.

Высокое содержание в плазме крови МДА и неадекватная этому активность глутатионредуктазы и каталазы при тяжелом течении пневмоний наводит на мысль о появлении первых признаков оксидантного стресса.

Как уже отмечалось выше, прогноз для жизни больных нозокомиальной пневмонией был неоднозначным. Из 58 больных НП летальный исход был у 31 больного в

различные сроки с момента поступления в ОРИТ.

Исследования показателей ПОЛ – АОЗ были проведены у 41 больного, из которых летальный исход был у 21 больного.

Были проанализированы результаты показателей ПОЛ – АОЗ (табл. 4) и оказалось, что у больных с летальным исходом изначально и повторно отмечалось более высокое содержание МДА в плазме крови. Наряду с этим повышение активности глутатионредуктазы и каталазы также было меньше по сравнению с противоположной группой больных.

Более высокое содержание в плазме крови МДА на высоте клинических проявлений НП, а также более низкие показатели эндогенных антиоксидантов свидетельствуют о начале развития оксидантного стресса у больных с летальным исходом заболевания.

Таблица 4

Показатели ПОЛ – АОЗ у больных с НП в зависимости от исхода заболевания (M±m)

Исход НПивл	Показатели ПОЛ-АОЗ		
	МДА, мкмоль/л	ГР, ммоль/с×л	Кат., ммоль/мин×л
Летальный исход n=21 (подгруппа 1)	7,10±0,84	0,377±0,02	0,046±0,003
	9,14±0,72	0,363±0,04	0,060±0,003
Улучшение n=20 (подгруппа 2)	5,22±0,51	0,504±0,04	0,058±0,005
	6,18±0,63	0,614±0,07	0,085±0,002
Здоровые	3,12±0,11	0,270±0,02	0,030±0,001

Примечание. р – подгруппа 1 и 2 ** p<0,001

Таким образом, при сравнении показателей ПОЛ – АОЗ в обеих исследованных подгруппах больных видно, что у больных с летальным исходом повторное исследование содержание МДА в плазме крови было больше в 1,5 раза, активность глутатионредуктазы была ниже

на 40,8 %, а каталазы – на 29,4 %, чем у больных подгруппы с «улучшением».

Иными словами, у больных с летальным исходом показатели ПОЛ – АОЗ были существенно хуже, чем у больных с благоприятным исходом на момент наблюдения в ОРИТ.

Больные с НП выбывали из наблюдения в связи с летальным исходом, или после выхода из критического состояния они переводились на долечивание в нейрохирургическое отделение. По этой причине проследить за динамикой отдаленных показателей ПОЛ – АОЗ не

представлялось возможным.

Другое дело больные с внебольничными пневмониями. Летальных исходов не было. Больные наблюдались в течение всего периода стационарного лечения от момента поступления на лечение и до выписки из отделения (табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателей ПОЛ – АОЗ в процессе комплексного лечения больных с внебольничными пневмониями (M±n)

Исход ВП	Показатели ПОЛ-АОЗ		
	МДА, мкмоль/л	ГР, ммоль/(с × л)	Кат., ммоль/(мин × л)
Выздоровление n=15 (подгруппа 1)	5,77±0,90	0,383±0,11	0,052±0,05
	5,49±0,87	0,388±0,041	0,077±0,06
Улучшение n=13 (подгруппа 2)	6,84±0,86	0,467±0,08	0,076±0,01
	8,17±0,64 ••	0,469±0,07 ••	0,094±0,01 ••
Здоровые	3,12±0,1	0,270±0,02	0,030±0,001

Примечание. p – подгруппа 1 и 2 •• p<0,001

Результаты исследований показали, что у больных с выздоровлением отмечалась слабая положительная динамика содержания МДА ($p>0,05$) в сторону уменьшения, а активности каталазы – в сторону повышения. Активность глутатионредуктазы практически осталась на прежнем умеренно повышенном уровне ($p>0,05$).

В подгруппе больных с «улучшением» содержание МДА в плазме крови, наоборот, было существенно больше как по сравнению с показателем у здоровых лиц, так и с первоначальным исследованием ($p<0,001$). Наряду с увеличением содержания МДА в плазме крови у таких больных к концу периода наблюдения отмечалось повышение активности глутатионредуктазы и каталазы.

Заключение. Таким образом, клиническое выздоровление больных или улучшение их состояния не сопровождалось явной тенденцией к нормализации системы ПОЛ – АОЗ.

Проанализировав индивидуальные значения показателей системы ПОЛ – АОЗ в исследованных группах больных, мы пришли к заключению, что оксидантный стресс регистрировался далеко не у всех больных в

остром периоде заболеваний. Так, например, на высоте клинических проявлений НП повышение содержания в плазме крови МДА в 2 и более раз отмечалось у 24 из 41 больного, повышение активности глутатионредуктазы было у 14 из 41 больного, повышение активности каталазы крови в 2 и более раз – у 20 из 41 больного. Состояние оксидантного стресса наблюдалось у отдельных больных, у которых на фоне высокого содержания МДА отмечалось снижение активности глутатионредуктазы и (или) каталазы.

В связи с этим необходимо отметить, что у больных исследованных групп зачастую полного параллелизма между содержанием в МДА в плазме крови и активностью ферментных антиоксидантов не наблюдалось, что можно объяснить автономностью их организации и функционирования в рамках одной системы [24].

Как уже отмечалось выше, оксидантный стресс является важным звеном в патогенезе самых разнообразных патологических состояний (воспаление, злокачественный рост, атеросклероз, радиационное поражение,

многообразие состояний, связанных с мембранодеструкцией).

Здесь уместно еще раз вернуться к определению термина «оксидантный стресс». Классическое определение гласит: оксидантный стресс – это повреждение тканей в результате избыточного образования окислительных компонентов (оксидантов) и недостаточности механизмов антиоксидантной системы [40].

При сравнении соотношения содержания в плазме крови МДА с активностью антиоксидантов выяснилось, что у больных с НП значительно чаще, чем у больных ВП, встречались случаи резкого повышения МДА и одновременного относительного снижения активности антиоксидантов. Иными словами, анализ полученных результатов дает основание полагать, что в острый период НП уже начинают появляться признаки оксидантного стресса.

1. Антиоксидантная терапия больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях поликлиники / М.А. Белоногов [и др.] // Воен. мед. журнал. – 2001. – №11. – С. 64–65.

2. Арчаков, А.И. Окисгеноза биологических мембран / А.И. Арчаков. – М. : Наука. – 1983. – 54 с.

3. Бурлакова, Е.В. Влияние антиоксидантов на изменение состава липидов лизосом печени крыс после термического ожога / Е.В. Бурлакова, Т.Д. Заец, Т.И. Дубинская // Патолог. физиол. и экспер. терапия. – 1984. – №5. – С. 13–17.

4. Бурлакова, Е.В. Взаимосвязь между содержанием природных антиоксидантов и вязкостью липидов в мембранах органелл в норме

/ Е.В. Бурлакова, А.Г. Голошанов, Г.Ф. Каримов // Бюлл. экспер. биол. – 1986. – Т. 101. – №4. – С. 431–433.

5. Воскресенский, О.В. Антиоксидантная система и старение, онтогенез / О.В. Воскресенский, В.Н. Бобырев, Ю.В. Безуглый // Вопр. мед. химии. – 1992. – №1. – С. 14–27.

6. Вологодина, А.В. Состояние неферментного перекисного окисления липидов у больных хроническими воспалительными заболеваниями / А.В. Вологодина // Механизмы повреждения и регуляции восстановления процессов : тез. докл. школы-конферен. молодых ученых. – Новосибирск, 1988. – С. 3–4.

7. Гельцер, Б.И. Функциональное состояние

сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская // Клини. мед. – 2005. – №7. – С. 19–24.

8. Генерация активных микрооцидных форм кислорода лейкоцитами при прохождении через сосудистое русло легких / А.Х. Коган [и др.] // Бюлл. эксп. биологии. – 1989. – Т. 6. – С. 688–690.

9. Гольденберг, Ю.М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования основных форм хронических неспецифических заболеваний легких и коррекции нарушений : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Ю.М. Гольденберг. – СПб, 1993. – 39 с.

10. Дугиева, М.З. Эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике / М.З. Дугиева, З.З. Багдасарова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – №2. – С. 73–76.

11. Егоршина, Е.В. К вопросу о механизмах развития и методах диагностики эндотоксикоза при специфических воспалительных заболеваниях легких / Е.В. Егоршина, Е.А. Бородин, Н.В. Новик // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. – 2000. – В. 7. – С. 68–73.

12. Изменение перекисного окисления липидов при бронхообструкции / Е.А. Вострикова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – №1. – С. 64–67.

13. Кассиль, В.Л. Искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии / В.Л. Кассиль. – М. : Медицина, 1987.

14. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йегера. – 1986. – Т. 1. – С. 189–204.

15. Коломоец, Н.М. Роль антиоксидантов в лечении кардиореспираторной патологии / Н.М. Коломоец, Е.Г. Зарубина, К.У. Увайсова // Воен. мед. журнал. – 2006. – №9. – С. 42–45.

16. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин [и др.] // Пособие для врачей. Пульмонология. – 2005. – №3. – С. 13–36.

17. Особенности свободно радикального окисления при тяжелой черепно-мозговой травме у детей / Ю.С. Александрович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – №1. – С. 49–51.

18. Провоторов, В.М. Клиническая эффективность лечения больных острыми пневмониями с применением медикаментозной и квантовой коррекции системы перекисное окисление липидов – антиоксиданты / В.М. Провоторов, Е.В. Зиземская // Клини. медицина. – 1992. – С. 29–31.

19. Сазонтова, Т.Г. Значение баланса прооксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патол. физиол. и эксп. терапия. – 2007. – №3.

– С. 2–18.

20. Сидоркин, В.Г. Состояние оксидантно-антиоксидантные системы сыворотки крови при экспериментальной инфекции / В.Г. Сидоркин

// Травм. и ортопедия. – 1996. – №1. – С. 37–39.

21. Сильвестров, В.П. Пневмонии / В.П. Сильвестров, П.И. Федотов. – М. : Медицина, 1987. – С. 33–35.

22. Соодаева, С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях // Хронические обструктивные болезни легких / С.К. Соодаева ; под ред. А.Г. Чучалина. – М. : ЗАО Бином ; СПб. : Невский диалект. – 1999. – С. 92–111.

23. Султанов, Г.Н. Антиоксиданты и их применение в медицинской практике / Г.Н. Султанов, Э.Х. Азимов, К.Г. Ибишев // Вест. хирургии. – 2004. – №4. – С. 94–96.

24. Тугушева, Ф.А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек / Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина, О.В. Митрофанова // Нефрология. – 2007. – Т. 11. – №3. – С. 29–47.

25. Характер и взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов и иммунитета у больных острой пневмонией / В.Г. Новоженев [и др.] // Пульмонология. – 1994. – № 4(2). – С. 28–30.

26. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб. : Лань. – 2002. – С. 107–118.

27. Barnes, P.Y. Chronic obstructive pulmonary disease / P.Y. Barnes // N. Engl. J. Med. – 2000. – №3. – P. 269–280.

28. Bulkley, G.B. The role of oxygen free radicals in human disease processes / G.B. Bulkley // Surgery. – 1983. – Vol. 94. – №3. – P. 407–411.

29. Dekhuijzen, P.R. Antioxidant properties of acetylcysteine their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease / P.R. Dekhuijzen // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. Eur. Respir. J. – 2004. – №23. – P. 629–636.

30. Endothelial oxidative stress induced by serum from patients with severe trauma hemorrhage / C. Laplace [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – №31(9). – P. 1174–1180.

31. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative Stress following graded traumatic brain injury in humans / L. Gernak [et al.] // J. Neurotrauma. – 2000. – № 17(1). – P. 53–68.

32. Gwiner, W. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis / W. Gwiner, H. Grone

// Nephrol. Dial. Transplantat. – 2000. – №15(8). – P. 1127–1132.

33. Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients / F. Stephan [et al.] // Critical Care Medicine. – 2002. – Feb. №30(2). – P. 315–322.

34. Hank Limms, M.D. Amico. Posttraumatic. Auto-oxidative Polymorphonuclear neutrophil Receptor Injury Predicts the Development of nosocomial infection / M.D. Hank Limms, D. Ronald // Arch. Surg. – Vol. 132. – 1977. – P. 171–177.

35. Kasprzak, H.A. Enhanced Lipid Peroxidation on processes in patients after brain contusion / H.A. Kasprzak // J. Neurotrauma. – 2001. – №18(8). – P. 793–797.

36. Kimbel, P. Proteolytic mechanisms of Lung in the pathogenesis of emphysema / P. Kimbel // Chest. – 1984. – Vol. 85. – №6. – P. 39–41.

37. Machee, W. Oxidative stress and Lung inflammation in air ways disease / W. Machee // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – №429. – P. 195–207.

38. Michael, A. Oxidant – mediated Lung injury in the acute respiratory distress / A. Michael // Crit. Care. Med. – 1999. – Vol. 27. – №9. – P. 2028–2029.

39. Time-level relationship between indicators of oxidative stress and Glasgow Coma Scale Scores of severe head injury patients / C. Noyak [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – № 44(4). – P. 460–463.

40. Oxidative stress in end stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / F. Locatelli [et al.] // Neurol. Dial. Transplantat. – 2003. – №18(7). – P. 1272–1280.

41. Rahman, J. Oxidative stress and regulation of glutathione induced inflammation / J. Rahman, W. Machee // Eur. Respir. J. – 2004. – №23. – P. 629–636.

42. Relationships between cerebrospinal fluid markers of excitotoxicity, ischemia and oxidative damage after severe TBI: the impact of gender, age, and hypothermia / A.K. Wagner [et al.] // Neuro-trauma. – 2004. – №21(2). – P. 125–136.

43. Schlopp, Y. Lipid per oxidation early after brain injury / Y. Schlopp // Neurotrauma. – 2004. – №21(6). – P. 667–677.

44. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with chronic brain injury / G.M. Mackay [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. – №13(1). – P. 30–42.

THE LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE PROTECTION AT RESPIRATORY DISEASES

I.G. Pashenko, M.S. Kamnev, N.N. Pashenko, N.A. Zimbal, M.V. Markovtseva

Ulyanovsk State University

The domestic and foreign literature review of the lipid peroxidation condition and antioxidative factors at lungs diseases is given in the issue .

The role of antioxidative aggression in the many respiratory diseases pathogenesis is shown.

The most significant trigger factors initiating lipid peroxidation activity are given.

The own data is based on 115 patients with nosocomial and home pneumonias and says that true «antioxidative stress» develops mainly at heavy nosocomial and destructive diseaseses at decrease of fermental endogen antioxidants activity.

Keywords: respiratory diseases, pneumonia, lipid peroxidation, antioxidative protection.

ХИРУРГИЯ

УДК 617.557-007.43

РОЛЬ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА ПРИ ПАХОВЫХ ГРЫЖАХ

В.К. Островский, И.Е. Филимончев

Ульяновский государственный университет

Анализ возрастного состава больных паховыми грыжами показал, что среди пациентов со всеми формами паховых грыж (косые, прямые, рецидивные) преобладали лица старших