



УДК 577.115-121.7:615.27:616-092-009+616-001

О. В. Бадінов

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АЦЕЛІЗИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ КОНСТАНТИ ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ЕНДОТОКСИКОЗІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

Луганський державний медичний університет

Проблема підвищення ефективності інтенсивної терапії у потерпілих з тяжкою та поєднаною травмою особливо актуальна в умовах великого промислового регіону Донбасу, де щорічно реєструється до 400 000 травм, 19 % з яких належать до тяжких [1; 2].

Тригерною ланкою патогенезу травматичної хвороби є стрес на фоні больового синдрому, що супроводжується порушенням мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, мембранодеструкцією та масивним виходом ендотоксинів у системний кровотік [4; 6; 7].

Більшість авторів схильні до того, що летальність потерпілих із травматичною хворобою пов'язана з розвитком у посттравматичному періоді ендотоксикозу, органних та системних дисфункцій на фоні порушення окисного гомеостазу організму [1; 2; 5; 6; 9].

Зважаючи на це, комплексна фармакотерапія ендотоксикозу посттравматичного генезу повинна включати, в першу чергу, лікарські засоби з мембранопротекторною спрямованістю дії.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення динаміки клініко-біохімічних констант гомеостазу організму у хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу, при застосуванні в комплексі інтенсивної терапії ацелізіну в комбінації з тіотриазоліном.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 хворих віком від 18 до 63 років з політравмою тяжкого ступеня, що знаходилися на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Луганської обласної клінічної лікарні. До першої групи увійшли 15 хворих, яким проводили традиційну інтенсивну терапію. До другої — 15 хворих, яким у комплекс інтенсивної терапії включали тіотриазолін дозою 4 мл 2,5%-го розчину та ацелізин дозою 1 мл внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель на хвилину, розчиненого в 400 мл 0,9%-го розчину NaCl, 1 раз на добу протягом 5 днів. Третю групу (контроль) становили 15 здорових добровольців. Усі групи були репрезентативні.

Стан організму оцінювали в динаміці через 6, 24 год, на 5-ту і 10-ту добу лікування за вмістом у сироватці крові: сечовини (уніфікований метод), загального білка (рефрактометричний метод), загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), креатиніну (за Поппером), а також за рівнем гемоглобіну, показниками гематокриту, протромбінового індексу за Туголуковим, фібриногену за Рутбергом [8].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за до-

помогою t-критерію Стьюдента [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені комплексні дослідження показали, що у хворих з тяжкою політравмою відзначається перевага процесів катаболізму, розвиток посттравматичної метаболічної азотемії, цитолітичного синдрому. При цьому звертає на себе увагу напруження детоксуючої функції печінки і нирок, розвиток синдрому ендогенної інтоксикації на фоні порушення реологічних властивостей крові та коагуляційного гомеостазу.

Як видно з таблиці, при ендотоксикозі посттравматичного генезу наявне значне зниження в сироватці крові рівня загального білка. До кінця першої доби дослідження зниження показників загального білка в 1 і 2-й групах хворих становило 15 % від початкового рівня. Ці дані свідчать не тільки про плазмолізу в досліджуваній категорії хворих, але й про порушення білкового обміну, як наслідок — зниження білокутворювальної функції печінки.

Подальші дослідження протеїнемії показали, що в 1-й групі (хворі, які отримували традиційну інтенсивну терапію) відзначається прогресуюче зниження загального білка до 5-ї доби дослідження, тимчасом цей показник у 1,2 разу нижчий за такий у



здорових осіб. У 2-й групі (хворі, які отримували в комплексі інтенсивної терапії ацелізін і тіотріазолін) відзначається значне і вірогідне ( $P < 0,05$ ) збільшення даного показника вже до п'ятої доби дослідження, коли останній не має вірогідних відмінностей від аналогічних у групі здорових донорів.

Така динаміка протеїнемії підтверджує здатність застосовуваної комбінації ацелізіну і тіотріазоліну стимулювати білоксинтезувальну функцію печінки і перешкоджати катаболізму білків в умовах ендотоксикозу посттравматичного генезу.

Динаміка утворення і нагромадження сечовини, а також її екскреція із сечею внаслідок переваги катаболічних процесів мають чітку кореляцію з тяжкістю перебігу травматичної хвороби. Як видно з таблиці, на початку дослідження рівень сечовини в сироватці крові хворих 1 і 2-ї груп на 35 % вищий, ніж у контрольній групі ( $P < 0,05$ ). Однак уже через 6 год цей показник у 1-й групі залишався на попередньому рівні, а в 2-й, де в комплексі інтенсивної терапії використовували ацелізін у комбінації з тіотріазоліном, знижувався на 12 %. До 5 і 10-ї доби спостереження досліджувані показники не відрізнялися від таких самих у здорових осіб, що свідчить про позитивний вплив комбінації зазначених лікарських засобів на білковий обмін і детоксикуючу функцію нирок у цілому.

Про ступінь розвитку ниркової недостатності свідчить також екскреція із сечею креатиніну, показника, що відображає вираженість катаболічних процесів і деструкції білків м'язової тканини. При вивченні рівня креатиніну (див. таблицю) на початку дослідження цей показник в обох групах хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу приблизно в 1,7 разу в 1-й і в 1,5 разу в 2-й групі перевищує такий самий у здорових осіб. Однак слід зазначити, що вже через 24 год у групі хворих, які отримували

ацелізін з тіотріазоліном, він знижується на 6 %, тимчасом як у 1-й групі хворих на фоні традиційної терапії динаміка відновлення досліджуваного показника носить більш пролонгований характер (до 5-ї доби спостереження).

Більш рання нормалізація досліджуваного показника у 2-й групі хворих, можливо, обумовлена мембраностабілізуючими властивостями застосованої комбінації лікарських засобів, поліпшенням клубочкової фільтрації, що у свою чергу і сприяє стимуляції природної детоксикації організму шляхом виведення із сечею токсичних метаболітів.

Про прогресування печінкової недостатності при ендотоксикозі посттравматичного генезу свідчить підвищення рівня жовчних пігментів (білірубін), наявність цитолітичного синдрому, ферментемія: підвищення активності АлТ і АсТ. Як видно з таблиці, у всі терміни дослідження, аж до 5-ї доби, рівень білірубину в 1-й групі хворих у середньому на 12 % вищий, ніж у групі контролю, і тільки до 10-ї доби дослідження цей показник досягає такого самого в 3-й групі. Тимчасом у групі хворих, які одержували ацелізін у комбінації із тіотріазоліном, цей показник з самого початку дослідження практично не відрізняється від показників, ідентифікованих у здорових осіб.

Активність АлТ (див. таблицю) на 1-шу добу дослідження у хворих, які отримували загальноприйнятну інтенсивну терапію, в 4,3 разу перевищує показник у групі контролю, і лише до 5-ї доби дослідження з'являється тенденція до зниження даного показника, який на 10-ту добу спостереження становить 48 % від початкового рівня.

У 2-й групі хворих використання в комплексі інтенсивної терапії комбінації ацелізіну і тіотріазоліну дозволяє домогтися більш раннього і прогресивного зниження рівня АлТ у сироватці крові хворих з ендотоксикозом. Уже через 6 год

спостереження досліджуваній показник знижується на 14 % порівняно з початковим рівнем, через 24 год — на 23 %, а до 5-ї доби дослідження майже в 1,5 разу нижче такого ж у 1-й групі хворих.

Вивчення динаміки активності АсТ (див. таблицю) показало подібну динаміку і може свідчити про односпрямованість виявлених змін.

Так, на початку дослідження рівень АсТ у 1 і 2-й групах хворих перевищує показник у контрольній групі у 4,2 разу. До кінця 1-ї доби дослідження у групі хворих, які отримували традиційну інтенсивну терапію, активність АсТ знижується на 9 %, а в групі хворих, які отримували ацелізін з тіотріазоліном — на 30 %. До 5-ї доби спостереження зниження цього показника в 1-й групі хворих становило 30 % від початкового рівня, а у 2-й групі — 57 %. Наведена динаміка змін досліджуваних показників при цитолітичному синдромі дозволяє говорити про високу мембраностабілізуючу активність ацелізіну в комбінації з тіотріазоліном при досліджуваному патологічному стані.

Для більш повної і всебічної оцінки патологічних змін, що настають в організмі при травматичній хворобі, а також впливу ацелізіну в комбінації з тіотріазоліном на перебіг даного патологічного стану вивчали показники системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК).

При дослідженні динаміки зміни рівня гемоглобіну у хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу було виявлено зниження рівня останнього відносно здорових осіб як у 1-й, так і в 2-й групах хворих, що, можливо, обумовлено не тільки крововтратою, але й руйнуванням еритроцитів під дією токсичних метаболітів, що накопичуються в організмі при ендотоксикозі на фоні пригнічення еритропоезу. Подальше дослідження цього показника в 1-й групі хворих виявило відсутність істотних змін у всі наступ-



**Вплив ацелізину з тіотріазолоном на показники клініко-біохімічних констант у сироватці крові хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу,  $M \pm m$**

| Група                | Інтактні    | Термін дослідження, год |              |              |              |              |
|----------------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                      |             | 0                       | 6            | 24           | 120          | 240          |
| Загальний білок, г/л |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 73,0±0,1    | 66,0±2,0*               | 66,0±2,0*    | 64,0±2,0*    | 63,0±3,0*    | 64,0±3,0*    |
| 2-га група           |             | 67,0±1,1*               | 69,0±1,1*    | 68,0±1,1*    | 70,0±1,7     | 70,0±1,8     |
| Сечовина, ммоль/л    |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 5,0±0,2     | 7,2±0,6*                | 7,2±0,6*     | 6,6±0,6*     | 5,7±0,7      | 5,6±0,5      |
| 2-га група           |             | 7,0±0,7*                | 6,8±0,6*     | 6,1±0,5      | 5,0±0,3      | 5,0±0,2      |
| Креатинін, ммоль/л   |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 0,058±0,003 | 0,100±0,010*            | 0,104±0,017* | 0,097±0,007* | 0,082±0,004* | 0,074±0,004* |
| 2-га група           |             | 0,100±0,006*            | 0,086±0,005* | 0,087±0,004* | 0,072±0,003* | 0,066±0,002  |
| Білірубін, ммоль/л   |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 9,0±0,6     | 12,8±1,1*               | 13,2±1,3*    | 12,4±1,0*    | 12,4±1,3     | 11,6±1,4     |
| 2-га група           |             | 13,0±1,3*               | 12,6±1,1*    | 10,8±0,7     | 10,5±0,5     | 9,6±0,5      |
| АлТ, ммоль/(г·л)     |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 0,47±0,02   | 1,20±0,25*              | 1,20±0,13*   | 1,20±0,17*   | 1,00±0,19*   | 0,70±0,16*   |
| 2-га група           |             | 1,20±0,10*              | 1,10±0,10*   | 1,00±0,10*   | 0,70±0,07*   | 0,70±0,06*   |
| АсТ, ммоль/(г·л)     |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 0,22±0,02   | 0,82±0,11*              | 0,83±0,09*   | 0,80±0,15*   | 0,62±0,08*   | 0,42±0,08*   |
| 2-га група           |             | 0,82±0,10*              | 0,82±0,10*   | 0,62±0,05*   | 0,49±0,04*   | 0,42±0,05*   |
| Гемоглобін, г/л      |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 139,0±2,0   | 114,0±4,0*              | 109,0±4,0*   | 104,0±4,0*   | 105,0±4,0*   | 106,0±5,0*   |
| 2-га група           |             | 119,0±4,0*              | 121,0±4,0*   | 117,0±4,0**  | 120,0±3,0**  | 115,0±4,0**  |
| ПТІ, %               |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 95,0±9,0    | 71,0±5,0*               | 67,0±5,0*    | 65,0±6,0*    | 69,0±8,0*    | 70,0±7,0*    |
| 2-га група           |             | 70,0±6,0*               | 79,0±4,0*    | 83,0±4,0**   | 80,0±3,0*    | 85,0±3,0     |
| Фібриноген, г/л      |             |                         |              |              |              |              |
| 1-ша група           | 2,9±0,1     | 4,9±0,3*                | 5,8±0,4*     | 5,3±0,5*     | 4,9±0,4*     | 4,6±0,6      |
| 2-га група           |             | 4,2±0,4                 | 4,7±0,4      | 5,6±0,5      | 5,4±0,5      | 5,0±0,2      |

Примітка. \* — вірогідно порівняно з інтактними; \*\* — вірогідно порівняно з 1-ю групою.

ні терміни дослідження, тимчасом як у 2-й групі відзначалася стійка тенденція до зростання рівня гемоглобіну і до 10-ї доби спостереження цей показник був на 15 % вищий, ніж у 1-й групі хворих, які отримували традиційну терапію.

Дослідження системи згортання крові при патологічному стані показало (див. таблицю) зниження протромбінового індексу (ПТІ) вже в першу добу спостереження як у 1-й, так і в 2-й групах хворих (на 24 %), що, можливо, обумовлено наявністю черепно-мозкової травми і надходженням у кров мозкового тромбoplastину [3]. Але до 5 і 10-ї діб спостереження цей показник у хворих, які от-

римували ацелізін у комбінації з тіотріазолоном, зростав на 4 і 10 % відповідно і свідчив про наявність позитивної динаміки в системі PASC. У групі хворих на фоні традиційної терапії ПТІ до цих же термінів спостереження залишався практично на початковому (зниженому) рівні.

Протилежна картина спостерігається при вивченні динаміки зміни рівня фібриногену (див. таблицю) при ендотоксикозі посттравматичного генезу. У першу добу дослідження в обох групах хворих відзначається підвищення цього показника в середньому на 54 % порівняно з таким у здорових осіб. До 5 і 10-ї доби дослідження цей показник у 1-й групі хворих

знижується на 5 і 25 % відповідно, однак залишається вище значень у здорових добровольців у 1,2 разу. Тимчасом у 2-й групі хворих цей показник вже до 5-ї доби спостереження досягає вихідних показників і залишається стабільним до кінця 10-ї доби. З огляду на те, що гіперфібриногенемія пов'язана з агрегацією еритроцитів, рання нормалізація цього показника, можливо, буде сприяти поліпшенню мікроциркуляції і зниженню, тим самим, гіпоксії тканин на фоні активації репаративних процесів.

#### Висновки

Використання в комплексі інтенсивної терапії ацелізину в



комбінації з тіотриазоліном у хворих з ендотоксикозом посттравматичного генезу є ефективним засобом фармакотерапії досліджуваного невідкладного стану. Ця комбінація лікарських засобів дозволяє досить швидко відновити основні клініко-біохімічні показники гомеостазу організму, зменшити ушкоджуючу дію токсичних метаболітів на клітинні мембрани, поліпшити детоксикуючу функцію печінки і нирок, а також реологічні властивості крові. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування даної комбінації лікарських засобів для лікування ендотоксикозу посттравматичного генезу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Оцінка ваги і прогноз травматичного шоку в потерпілих із поєднаною травмою* / В. Н. Денисенко, В. В. Бурлика, С. А. Король, В. В. Бондаренко // Проблеми військової охорони здоров'я. — К.: Янтар, 2002. — С. 8-15.
2. *Феськов А. Е., Ніконов В. В.* Практичне значення прогнозування при політравмі. — Там же. — С. 93-98.
3. *Дерябин И. И., Насонкин О. С.* Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — 306 с.
4. *Флорикян А. К.* Травматическая болезнь // *Международ. мед. журнал.* — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 106-109.
5. *Методичні рекомендації по вивченню зв'язування лікарських засобів з білками сироватки крові* / О. І. Луйк, В. Д. Лук'ячук, Д. В. Кравець, О. А. Коробок. — К.; Луганськ: ІБОНХ, ЛДМУ, 1999. — 70 с.
6. *Мищенко О. М., Коробок О. А.* Теоретичне обґрунтування комбінованої фармакотерапії синдрому трива-

лого роздавлювання // *Тези доповідей IV міжнарод. медичного конгресу студентів і молодих вчених.* — Тернопіль, 2001. — С. 159.

7. *Основи патогенезу і підходи до фармакотерапії синдрому тривалого роздавлювання: Метод. рекомендації* / В. Д. Лук'ячук, О. М. Мищенко, О. А. Коробок, Д. М. Болгов. — Луганськ, 2001. — 26 с.

8. *Козловская Л. В., Николаев А. Ю.* Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.

9. *Савченкова Л. В., Болгов Д. М., Коробок О. А.* Обґрунтування шляхів фармакокорекції шахтної травми // *Проблеми військової охорони здоров'я.* — К.: Янтар, 2002. — С. 441-443.

10. *Методы определения токсичности и опасности химических веществ* / АМН СССР / Под ред. И. У. Саночкого. — М.: Медицина, 1970. — 343 с.

УДК 612.821.6:612.17+577.17

Т. В. Горбач

## ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ФОСФОІНОЗИТИДІВ У НИРКАХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

Харківський державний медичний університет

Сьогодні у прогресуванні гломерулонефриту (ГН) головну роль відводять медіаторам запалення, що синтезуються клітинами імунної системи, а також гемодинамічним і метаболічним порушенням [1]. Тимчасом відомо, що біологічна дія багатьох гормонів, факторів росту, різних нейротрансмітерів, антигенів та інших біологічно активних речовин реалізується за допомогою активації фосфоліпази С, що здійснює гідроліз фосфатидилінозитол-4,5-біфосфату (ФІФ<sub>2</sub>) з утворенням інозитол-1,4,5-трифосфату і діацилгліцеролу — один із ранніх сигнальних механізмів, за допомогою яких різноманітні ліганди антигенної і мітогенної природи активують лімфоцити [2].

Виявлено, що при імунопальних захворюваннях у нирках відзначається високий вміст антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів клітинних

мембран, у тому числі і до фосфоінозитидів (ФІ), що впливає на їх метаболізм [3]. Зокрема показано [4], що при експериментальному ГН у цитоплазматичних мембранах нефроцитів, тромбоцитів знижується процентний вміст ФІ. Наведені факти дають підстави припускати, що в патогенезі розвитку і прогресування ГН мають значення порушення в обміні ФІ. Тому вивчення їхнього спектра в мембранах нефроцитів при розвитку ГН є актуальним питанням нефрології. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначити особливості метаболізму ФІ в динаміці ГН, а також вивчити зв'язок метаболізму ФІ з динамікою внутрішньоклітинного кальцію й АТФ при розвитку ГН.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на щурах-самцях лінії Вістар ма-

сою 150–180 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію. Моделювання ГН виконувалося одноразовим введенням нефротоксичної сироватки дозою 1,5 мл/100 г [5]. Титр антиниркових антитіл сироватки в реакції пасивної гемаглютинації — 1: 2560, у реакції зв'язування комплекменту — 1:1280. Тварин виводили з експерименту на 4-ту, 8-му і 20-ту добу після введення сироватки шляхом декапітації. Контрольною групою були інтактні тварини, яким замість нефротоксичної сироватки вводили фізіологічний розчин.

Нирки перфузували охолодженим середовищем, що містить 0,25М трис-НСІ (рН 7,5), гомогенізували в цьому ж середовищі в гомогенізаторі Поттера з розрахунку 1 г нирок у 2 мл середовища. Мембрани виділяли методом диференційного центрифугування [6]. У супернатанті визначали вміст

