

Усалева Наталья Норбертовна

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЫ**

14.00.37. - анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону.
2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Тараканов Александр Викторович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Женило Владимир Михайлович

доктор медицинских наук,
Дударев Игорь Валентинович

Ведущая организация: **Кубанский государственный медицинский университет**

Защита состоится «18» ноября 2005 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208. 082.05 при Ростовском государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «14» октября 2005 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доцент

В.А. Шовкун

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Острая почечная недостаточность (ОПН), в том числе вызванная компрессионной травмой, в настоящее время занимает одно из ведущих мест в развитии критических состояний. Она является одним из самых сложных синдромов в реанимационной практике и протекает с поражением не только почек, но и всего организма (Шулутко Б.И., 1995).

При множественных и сочетанных травмах количество поражённых с той или иной формой ОПН варьирует от 17,5% до 90,4% (Акиншин А.В. и соавт., 1999), а при тяжёлой механической травме с массивной кровопотерей и шоком нарушение функционального состояния почек отмечается практически у всех поражённых (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999). Фактически - это огромное количество больных, т.к. по данным различных авторов распространённость всех случаев ОПН составляет от 40 и более человек на 1 млн. жителей в год, а среди пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) до 500 случаев (Ермоленко В. М. 1999, Гранкин В.И. и соавт., 1995).

В настоящее время из-за роста количества транспортных средств, скоростей движения и наличия военных действий происходит постоянный рост уровня травматизма, как по частоте, так и по тяжести. Компрессионная травма (травматический рабдомиолиз, краш-синдром) является одной из наиболее тяжёлых форм травматических поражений, осложняющейся миоглобинурийным нефрозом и олигоанурической формой ОПН. Летальность при данной форме ОПН остаётся достаточно высокой и варьирует от 50% до 70%, а при присоединении полиорганной недостаточности - до 85-95%. Развившаяся на фоне тяжёлой травмы ОПН требует, в свете современных воззрений, немедленного применения экстракорпоральных методов лечения, которые относятся к высокотехнологичным и наиболее дорогим, а наличие осложнений со стороны других органов и систем, включая синдром артериальной гипертензии, является тем фоном, на котором происходит развитие в последующем нефросклероза с инвалидизацией больных (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999).

Возможных причин повышения АД при данной патологии несколько, и немаловажную роль в этом играет развитие окислительного стресса (Насонкин О.С, Криворучко Б.И., 1991). Все это определяет актуальность оптимизации методов лечения указанной категории больных, в том числе коррекции артериальной гипертензии и воздействия на состояние системы «прооксиданты-антиоксиданты».

В патогенезе самой компрессионной травмы, осложненной ОПН, значительная роль отводится ишемическому (компрессионному) и реперфузионному (декомпрессионному) компонентам, сопровождающимся активацией ПОЛ (Еланский Н.Н., 1950, Кричевский А.Л- 1994 и др.). Ишемия и реоксигенация нарушают равновесие в системе «свободные радикалы-ПОЛ-антиоксидантная система» как в поврежденных мышцах, так и в вовлеченных в патологию почках, которые стоят на втором месте после мозга по чувствительности к ишемическому повреждению (Зильбер А.П., 1995). При активации процессов ПОЛ, спровоцированной свободными радикалами, в первую очередь страдают клетки и их мембраны, нарушение функции которых провоцирует дальнейшую активацию липопероксидации с развитием «по-

рочного круга» (Владимиров Ю.А., 1989; Рябов Г.А. и соавт., 2000; Пасечник И.Н., 2001; Halliwell et al., 1992 и др.).

Имеющиеся в литературе сведения о возникновении артериальной гипертензии у больных ОПН и вариантах её коррекции немногочисленны и противоречивы. В комплексной терапии этих больных наряду с диализными методами [гемодиализом (ГД), гемодиализацией (ГДФ), гемо-фильтрацией (ГФ), ультрафильтрацией (УФ)] полноправное место занимают методы фармакологической коррекции уровня АД. В условиях анурии они требуют более тщательного индивидуального подхода в зависимости от выраженности почечной недостаточности, клиренса креатинина и учёта иных возможных путей выведения субстрата, а также проводимой диализной терапии (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999). Если такая терапия и проводится, то она во многих случаях бессистемна с назначением гипотензивных препаратов самых различных фармакологических групп (Гогин Е.Е., 1997).

Основываясь на особенностях патогенеза ОПН при компрессионной травме, представляется актуальным применение производных дигидропиридина, относящихся к антагонистам кальция II поколения, в частности, исрадипина (ломира). Аргументом в пользу применения антагонистов кальция, кроме выраженного гипотензивного эффекта, явились данные о способности препаратов этой группы исраципина в том числе, повышать устойчивость тканей к гипоксии из-за свойственных препарату антиоксидантных эффектов в условиях окислительного стресса (Mason et al., 1990). Выбор исрадипина обусловлен также выявленной у него способностью повышать скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток (Стеценко А.Е., 1994, Абрарова Э.Р., Косорукова Н.Н., 1996), что актуально для лечения больных ОПН.

Вопрос метаболизма и путей выведения препаратов, применяемых для лечения ОПН, особенно важен (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999). Безопасность применения АК при почечной недостаточности объясняется тем, что единственный путь их элиминации из организма - метаболизм в печени до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и желудочно-кишечный тракт почти в равной степени. Это относится и к исрадипину, который метаболизируется даже более интенсивно, чем другие представители класса АК, вследствие чего имеет небольшую биодоступность (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1997; Кукес В.Г., 1999; Sclican et al., 1988).

В последние годы появились сообщения об успешном сублингвальном применении антагонистов кальция. При таком использовании препарата необходимую концентрацию его в плазме удастся создать уже через несколько минут, в отличие от приема внутрь (Щербань Н.Н. и соавт., 1988; Елисеев О.М., 1990; Savi et al., 1992; Kliimenko et al., 1993). И, тем не менее, существующие методы коррекции гемодинамики при ОПН пока далеки от совершенства, а в связи с тем, что артериальная гипертензия у больных ОПН отличается упорным течением и трудно поддается традиционным методам терапии, возникает необходимость в разработке новых подходов к лечению, в том числе немедикаментозных. В этой связи представляется актуальным исследование возможности использования с такой целью прибора семейства СКЭНАР (самоконтролируемый энергонеироадаптивный регулятор). Метод

лечения относится к информационным (Зилов В.Г. и соавт., 2001) и построен на принципах рефлексотерапии (Василенко А.М., 1998; Табеева Д.М., 2001).

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных ОПН на фоне компрессионной травмы, осложнённой артериальной гипертензией, путём включения в комплексную терапию антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (исрадипина) и воздействия на кожные покровы аппаратом СКЭНАР - самоконтролируемым энергонеуроадаптивным регулятором.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние изменений артериального давления на особенности клинического течения ОПН, вызванной компрессионной травмой, при проведении комплекса базовой интенсивной терапии ОПН с применением экстракорпоральных методов лечения.
2. Изучить влияние изменений в состоянии системы ПОЛ/АОС на течение ОПН, вызванной компрессионной травмой, при проведении комплексной базовой интенсивной терапии ОПН с применением экстракорпоральных методов лечения.
3. Изучить влияние исрадипина и комплексного использования исрадипина в сочетании со СКЭНАР-терапией на указанные параметры гомеостаза и оценить эффективность их применения у больных с рассматриваемой патологией.
4. Выработать рациональную схему купирования синдрома артериальной гипертензии у больных ОПН на фоне компрессионной травмы.

Научная новизна:

1. Уточнены данные о частоте возникновения АГ у больных ОПН на фоне компрессионной травмы.
2. Впервые исследовано состояние системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов крови, а также показателей структурного состояния эритроцитарных мембран у данного контингента пострадавших.
3. Впервые выявлено, что прием исрадипина вызывает повышение уровня фракций нитрозогемоглобина, особенно NOHb (418 нм), что является косвенным признаком активации синтеза или высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов и представляются одним из возможных механизмов гипотензивного действия препарата.
4. Впервые доказано, что чрезкожная нейроадаптивная регуляция нивелирует эффект повышения уровня фракций нитрозогемоглобина под влиянием исрадипина, что может способствовать купированию явлений окислительного стресса у больных, получавших СКЭНАР-терапию в комплексе лечения.
5. Впервые высказано предположение о том, что отсутствие теоретически предполагаемого антиоксидантного эффекта исрадипина, как антагониста кальция, возможно, является особенностью его действия именно у больных, получающих диализную терапию.

Практическая значимость.

Включение исрадипина и СКЭНАР-терапии в комплекс базовой интенсивной терапии ОПН на фоне компрессионной травмы с применением экстракор-

поральных методов лечения позволяет осуществлять более эффективную коррекцию артериального давления у больных, снизить количество и тяжесть осложнений, уменьшить продолжительность анурического периода ОПН, сократить количество дорогостоящих экстракорпоральных методов лечения и сроки пребывания больных в палате интенсивной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Течение ОПН на фоне компрессионной травмы сопровождается развитием артериальной гипертензии в 82,9% случаев и явлениями окислительного стресса, проявляющегося специфическими изменениями как в плазме, так и в эритроцитах крови, что ведёт к нарушению структурного состояния эритроцитарных мембран.
2. Фармакологическая коррекция артериальной гипертензии антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, в частности, исрадипимом, является патогенетически обоснованным методом в комплексе лечения больных ОПН на фоне компрессионной травмы.
3. Доказаны целесообразность и безопасность применения СКЭНАРа (самоконтролируемый энергонеЙроадаптивный регулятор) с целью коррекции АГ у больных ОПН в условиях анурии.
4. Показано, что комплекс базовой интенсивной терапии с применением экстракорпоральных методов лечения не даёт достаточного положительного эффекта по отношению к динамике артериального давления и состоянию системы ПОЛ/АОС у изучаемого контингента больных, что является одной из причин появления у данных больных большого количества осложнений.
5. Выявлено, что монотерапия исрадипимом способствует снижению цифр артериального давления, но не позволяет добиться их полной нормализации. Не происходит также нормализации состояния системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов крови.
6. Выявлено, что сочтанное применение исрадипина и чрезкожной нейроадаптивной стимуляции аппаратом СЮБИАР у больных ОПН на фоне компрессионной травмы способствует достижению практически полной нормализации артериального давления и купированию признаков окислительного стресса, как в плазме, так и в эритроцитах крови.
7. Оптимальную коррекцию артериальной гипертензии у больных ОПН на фоне компрессионной травмы удаётся достигнуть только при сочетанном применении исрадипина (2,5 мг 2 раза в сутки, сублингвально) и СКЭНАР-терапии по одной из двух методик общего воздействия: «три дорожки позвоночника и 6 точек на лице» и «воротниковая зона, лоб, надпочечники» (8-10 ежедневных процедур).

Внедрение в практику. Методы коррекции синдрома артериальной гипертензии у больных ОПН при компрессионной травме при включении в базовую терапию исрадипина и чрезкожной нейроадаптивной стимуляции внедрены в клиническую практику лечения больных в Ростовском Областном Центре гравитационной хирургии крови, сорбционной терапии и острого гемодиализа, отделениях реанимации № 1 и № 2 МЛПУ ГБ скорой меди-

цинской помощи № 2 г. Ростова-на-Дону.

Результаты исследования используются в лекционных материалах и при проведении практических занятий на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, скорой и неотложной помощи ФПК и ПИС Ростовского государственного медицинского университета.

Апробации работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на I съезде анестезиологов-реаниматологов Юга России, Ростов-на-Дону, 2001; ABSTRACTS XXXVIII Congress of the European Renal Association, Vienna, Austria, 2001; I научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов Юга России, Ростов-на-Дону, 2002; Северо-Кавказской научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2002; II съезде анестезиологов-реаниматологов Юга России, Анапа, 2003; научно-практической конференции терапевтов ЮФО, Ростов-на-Дону, 2003; I конференции нефрологов Юга России, Ростов-на-Дону, 2004; четвёртой международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», Москва, 2004; Дне анестезиолога-реаниматолога, Ростов-на-Дону. 2005; межрегиональной конференции «СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза», Ростов-на-Дону, 2005.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав с изложением и обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 238 отечественных и 95 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

При анализе результатов, полученных от пострадавших с компрессионной травмой, осложненной ОПН (135 человек), находившихся на лечении в палатах реанимации и интенсивной терапии отделения гравитационной хирургии крови, сорбционной терапии и острого гемодиализа МЛПУ ГБ скорой медицинской помощи №2 г. Ростова-на-Дону в период с 1995 по 2004 г.г., получены результаты, отличающиеся от данных, приводимых в литературе, согласно которым гипертония в дебюте ОПН различного генеза встречается только у 20-30% больных (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999), а при олигоанурической ОПН гипертензия, если она есть, обычно слабо выражена (Лукичёв Б.Г., Федотова И.В., 1999). Поданным нашего исследования артериальная гипертензия наблюдалась у 112 человек, т. е. почти в 82,9% случаев, и эти цифры в большей степени соответствуют данным тех исследователей, которые отмечают, что от 70% до 72% случаев в олигурической фазе ОПН имеет место выраженная гипертензия (Лужников Е.А. и соавт., 1977; Шиманко И.И., 1977; Канус И.И., Богович П.В., 1991; Neptinstall, 1974).

Пострадавшие с гипертензией были распределены на 3 группы с соблюдением принципов сопоставимости по полу, возрасту, тяжести травмы и состоянию пациентов.

Контрольная группа представлена 46 больными, получавшими комплекс базовой интенсивной терапии ОПН с применением экстракорпоральных методов лечения.

I исследуемая группа представлена 41 больным, которые в комплексе лечения получали исадипин.

II исследуемая группа представлена 25 больными, которые помимо исадипина получали СКЭНАР-терапию.

С целью максимальной сопоставимости результатов клинико-лабораторного обследования больных из детального анализа исключены данные, полученные от пострадавших, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, а также лиц старше 60 лет и от умерших больных.

Все группы были сопоставимы по тяжести компрессионной травмы, которая оценивалась по классификации Э.А. Нечаева и Г.Г. Савицкого (1988). Более 50% составляли больные с тяжёлой и крайне тяжелой степенями компрессионной травмы.

Диагноз формировался на основании клинического обследования, общих клинических и биохимических лабораторных данных, ультразвукового метода исследования почек.

Показатели артериального давления фиксировались и анализировались при поступлении, при восстановлении диуреза и при переводе больных в профильное отделение. Забор крови для изучения состояния системы ПОЛ/АОС производился у 58 больных (в контрольной группе у 21 человека, в I исследуемой у 21 больного и во II исследуемой у 17 человек) при поступлении и при восстановлении диуреза.

Уровень нитрозогемоглобина (NOHb) в плазме крови определялся спектрофотометрически по максимуму поглощения при двух длинах волн - 418 и 545 нм по методу И.И. Степура и соавт. (1997). Количество диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом И.Д. Стальной (1977). Определение содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и гемолизатах проводили по методу М.Д. Стальной и Т.Д. Горишвили (1977). Для определения шиффовых оснований (ШО) липиды из плазмы крови и мембран эритроцитов экстрагировали по методу Bligh, Dyer (1959). Количество внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) находили гемоглобинцианидным методом (Каракашов А.В., Вичев, Е.П. 1973). Суммарная пероксидазная активность (СНА) в плазме крови определялась по А.И. Лукаш и соавт. (1996). При определении активности каталазы (КА) в плазме крови использовали метод М.А. Королюк и соавт. (1988). Оксидазную активность церулоплазмина (ЦП) в плазме крови определяли по методу Ревина в модификации В.Г. Колба, В.С. Камышникова (1982). Активность КА в гемолизате эритроцитов определяли по методу Luck (1963), активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу Fried (1975). Структурное состояние мембран эритроцитов оценивали с помощью флуоресцентного зонда пирена (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Добрецов Г.Е. 1989).

Оценивались: микровязкость липидной фазы (F_9/F_M 334) и зон белок-липидных контактов (F_9/F_M 282) эритроцитарных мембран, степень погружения белков в липидный бислой (ΔF), полярность окружения зонда пирена в липидном слое мембран F372/F393 (334) в зонах белок-липидных контактов F372/F393 (282).

Используемые средства: спектрофотометр СФ-46, ЭВМ IBM AT-486, флюоресцентный спектрофотометр «Hitachi-650-60» (Япония).

Все больные получали идентичное базовое лечение, основой которого были экстракорпоральные методы.

Исрадинип назначался с начала развития гипертензивного синдрома и до его купирования, включая период перевода в профильное отделение, в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сублингвально.

СКЭНАР-терапия проводилась преимущественно по двум методикам общего воздействия; «три дорожки позвоночника и 6 точек на лице» и «воротниковая зона, лоб, надпочечники». Кожа обрабатывалась с помощью аппаратов СКЭНАР без цифровой методики. Курс лечения начинался с момента поступления больных и закапчивался при восстановлении диуреза, что в среднем составляло 8-10 процедур.

Полученные цифровые результаты обработаны методом вариационного анализа с применением t-критерия Student-Fisher и парной корреляции на персональном компьютере ШМ Pentium III с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение.

Аналізу подвергнуты клиничко-лабораторные данные, полученные только от выживших больных. В общей оценке качества лечения случаи летального исхода, естественно, учитываются.

Среди больных, которым была выполнена фасциотомия, и в I, и во II исследуемых группах по сравнению с контрольной уменьшилась необходимость в повторных оперативных вмешательствах. В I исследуемой группе необходимость некрэктомий уменьшилась на 11,9%, повторных некрэктомий - на 13,3%, количество кровотечений из раневой поверхности, которые требовали интраоперационных остановок, уменьшилось на 21,8 %. Во II исследуемой группе, по сравнению с контрольной, количество некрэктомий снизилось на 48,8%, повторных некрэктомий - на 31,8%, оперативных вмешательств с целью остановки кровотечений из ран во II исследуемой группе не понадобилось.

Если в контрольной группе развитие полиорганной недостаточности достигло 76,0%, то в I исследуемой группе ПОН отмечена у 73,0% больных, во II исследуемой группе лишь у 56,0%. Говоря иными словами, количество больных с ПОН в I исследуемой группе по сравнению с контрольной уменьшилось на 3,0%, а во II исследуемой группе на 21,0%.

При анализе структуры ПОН в I исследуемой группе выявлено, что частота ее развития с поражением двух органных систем была больше показателя контрольной группы на 8,0%, а с поражением трёх и более органов было меньше на 8,0% и 2,0% соответственно. Во II исследуемой группе, по сравнению с контрольной, увеличилось количество больных с поражением двух органных систем на 6 %, но уменьшилось количество больных с тяжёлой ПОП, вызванной

поражением трёх органных систем на 13,0% и более 3-х - на 14,0%.

В I исследуемой группе, по сравнению с контрольной группой, отмечено снижение числа осложнений со стороны системы гемостаза - на 5,0%, ЖКТ - на 36,0%, печени - на 13,0%, органов дыхания - на 8,0%, ЦНС - на 4,0%, во II исследуемой группе эти показатели снизились на 7,0%, 45,0%, 16,0% и 26,0% соответственно.

В контрольной группе была проведена 141 операция гемодиализа, 126 операций гемодиализации, 12 операций гемофильтрации, 88 операций плазмафереза, что составило в среднем $6,1 \pm 2,0$ диализных процедуры и $1,9 \pm 1,0$ плазмафереза на 1 пациента.

Экстракорпоральное лечение в I исследуемой группе состояло из 68 ГД, 156 ГДФ, 10 ГФ и 50 ПА, т.е. приходилось по $5,7 \pm 1,31$ операций гемодиализа и $1,3 \pm 0,2$ плазмафереза на 1 пациента.

Во II исследуемой группе эфферентная терапия выглядела следующим образом: 19 ГД, 86 ГДФ, 3 ГФ, 11 ПА. Это составило $4,3 \pm 1,2$ диализов и $0,4 \pm 1,0$ операций ПА на 1 пациента (таблица № 1, 2).

Таблица №1

Виды и абсолютное количество экстракорпоральных операций в группах наблюдения

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ	КОЛИЧЕСТВО ОПЕРАЦИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ		
	Контрольная, n=46	I исследуемая, n=41	II исследуемая, n=25
Гемодиализ	141	68	19
Гемодиализация	126	156	86
Гемофильтрация	12	10	3
Плазмаферез	88	50	11
Итого:	367	284	119

По сравнению с контрольной в I исследуемой группе количество диализных методов на 1 пациента уменьшилось с $6,1 \pm 2,0$ до $5,7 \pm 1,3$ ($P < 0,05$) операций, плазмаферезов - с $1,9 \pm 1,0$ до $1,3 \pm 0,7$ ($P < 0,05$).

По сравнению с контрольной во II исследуемой группе количество диализных методов на 1 пациента уменьшилось с $6,1 \pm 2,0$ до $4,3 \pm 1,2$, операций плазмафереза с $1,9 \pm 1,0$ до $0,4 \pm 0,1$. По сравнению с I исследуемой группой - соответственно с $5,7 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 1,2$ операций гемодиализа и с $1,3 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ операций плазмафереза.

Сравнительная характеристика проведенных эфферентных методов в расчете на одного пациента представлена в таблице №2.

Таблица №2**Сравнительная характеристика проведенных экстракорпоральных операций в расчете на одного больного в группах наблюдений**

ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЙ	СРЕДНЕЕ КОЛИЧЕСТВО ОПЕРАЦИЙ В РАСЧЕТЕ ПА ОДНОГО ПАЦИЕНТА	
	Диализные методы	Плазмаферез
Контрольная, n=46	6,1±2,0	1,9±1,0
I исследуемая, n=41	5,7±1,3*	1,3±0,2
II исследуемая, n =25	4,3±1,2*##	0,4±0,1

Примечание:

* - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой.

Включение иерадипина в комплекс базовой интенсивной терапии ОПН с применением экстракорпоральных методов лечения и комплексное применение иерадипина и СКЭНАР-терапии у пострадавших с краш-синдромом, осложненным ОПН и артериальной гипертензией, способствовало уменьшению количества осложнений, более «мягкому» течению послеоперационного периода, уменьшению срока анурии и количества койко-дней. Так, если у больных контрольной группы срок анурии составил 17,2±2,8 дня, а койко-день - 18,8±2,2 суток, то в I исследуемой группе срок анурии сократился до 14,6±1,4 дня, а койко-день - до 17,5±1,5 суток, во II исследуемой группе эти показатели составили соответственно 11,3±1,3 дня и 12,4±2,4 суток (таблица №3).

Таблица №3**Сравнительная характеристика числа дней анурии и койко-дней в расчете на одного больного по группам наблюдения.**

ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЙ	ЧИСЛО	
	дней анурии	койко-дней
Контрольная, n=46	17,2±2,8	18,8±2,2
I исследуемая, n=41	14,6±1,4	17,5±1,5
II исследуемая, n =25	11,3±1,3*###	12,4±2,4* ##

Примечание:

* - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой.

При анализе данных показателей выявлено, что в I исследуемой группе, по сравнению с контрольной, длительность анурической стадии ОПН уменьшилась в среднем на 2,6 дня, а койко-день сократился в среднем на 1,3 дня. Во II исследуемой группе длительность анурической стадии ОПН по сравнению с I исследуемой группой уменьшилась в среднем на 3,3 дня, а койко-день - на 5,1 дня. По сравнению же с контрольной - соответственно на 5,9 и на 6,4 дня.

При анализе показателей артериального давления у всех пострадавших с

компрессионной травмой, осложненной ОПН (135 человек), получены следующие результаты - гипертензия была выявлена у 112 человек, т.е. в 82,9% случаев.

К моменту восстановления диуреза у больных контрольной группы показатели центральной гемодинамики, несмотря на проводимое лечение, достоверно возросли по отношению к данным при поступлении: СД - на 8,3%, ДД - на 10,0%, СДД - на 9,2%. К этому сроку в исследуемых группах значительной динамики параметров артериального давления, по сравнению с исходными данными, кроме достоверного снижения цифр СД во II исследуемой группе, не выявлено. Но практически все данные этих групп (кроме показателя ДД в I исследуемой группе) были достоверно ниже результатов, констатированных в контрольной группе.

Если сравнить гипотензивный эффект схем лечения в I и во II исследуемых группах, то можно отметить, что в группе с применением СКЭНАР-терапии, помимо назначения исадипина, в процентном отношении динамика рассматриваемых показателей выглядела более значимо. Так, если у больных, к схеме лечения которых был добавлен только исадипин, цифры СД снизились на 2,1%, то в группе с комплексным применением исадипина и СКЭНАР-терапии этот показатель оказался равным 7.7%. По значениям ДД и СДД различия были еще более существенными, т.к. имели различный вектор изменений. В I исследуемой группе показатели ДД и САД в процентном отношении несколько возросли (на 2,7% и 0,6% соответственно), а во II группе снизились (на 3,1% и 3,7% соответственно) по сравнению с аналогичными данными при поступлении.

Больные контрольной группы, несмотря на восстановление диуреза и общее улучшение их состояния, переводились в отделение сочетанной травмы с высокими цифрами артериального давления, которые были даже выше аналогичных цифр при поступлении (СА - на 9,4%, ДД - на 8,2%, СДД - на 8,7%). У пострадавших I исследуемой группы несколько повышенным оставалось лишь систолическое давление ($132,2 \pm 2,3$ мм рт. ст.), а у пациентов II исследуемой группы показатели АД практически нормализовались.

На основании анализа клинических данных можно сделать вывод о том, что артериальная гипертензия на фоне ОПН развивается чаще, чем было принято считать ранее, а традиционная терапия, включающая экстракорпоральные методы лечения, корригирует её не в полной мере, что сказывается на качестве и количестве осложнений, продолжительности анурии и, соответственно, на количестве проведенных экстракорпоральных операций и длительности пребывания больных в отделении острого гемодиализа.

Такую клиническую динамику отчасти можно объяснить отсутствием позитивных сдвигов в состоянии процессов свободнорадикального ПОЛ и активности АОС плазмы и эритроцитов, а также структурного состояния эритроцитарных мембран.

Показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной системы (АОС) плазмы крови в группах наблюдения при поступлении отражены в таблице №4.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что у всех пациентов с компрессионной травмой и развернутой клиникой ОПН, сопрово-

ждающейся гипертензивным синдромом, при поступлении выявлено увеличение обеих фракций нитрозогемоглобина. Превышение уровня NOHb (418 нм) в группах колебалось в пределах от 10,2% до 24,8%, уровня NOHb (545 нм) - в пределах от 16.5% до 27.7%.

Поскольку пострадавшие поступали в центр острого гемодиализа в основном на 2-3 сутки после травмы, повышение уровня фракций NOHb мы расценивали как косвенное свидетельство следовой реакции гиперактивации синтеза NO в ответ на острую ишемию тканей. Этот факт мог явиться одним из запускающих моментов активации ПОЛ у рассматриваемой категории больных.

Уже при поступлении у пострадавших всех групп наблюдалась развернутая картина последствий активации ПОЛ, что проявилось накоплением его продуктов. Так, содержание ДК плазмы крови пациентов превышало донорский уровень в контрольной группе на 56,9%, в I исследуемой - на 61,2% и во II второй исследуемой - на 50,1%; содержание МДА — на 36,0%, 35,6% и 45,1% и ШО - на 35.5%, 34,4% и 33,6% соответственно.

Выявлена тенденция к снижению активности КА на 26,3%, 26,2% и 21,6% для контрольной. I и II исследуемых групп соответственно, активность же ЦП была угнетена значительно - на 52,9%, 29,5% и 45,0% ($P < 0,05-0,01$), что свидетельствовало о снижении резервов АОС плазмы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных ОПН на фоне компрессионной травмы, сопровождающейся артериальной гипертензией, происходит свободнорадикальная активация процессов ПОЛ в плазме, которая к 3-5 суткам посттравматического периода способствует истощению антиоксидантной защиты плазмы.

Результаты биохимического исследования изучаемых показателей в плазме крови к началу восстановления диуреза представлены в таблице №5.

Как следует из данных, представленных в этой таблице, в контрольной группе к моменту восстановления диуреза у пациентов отмечено снижение абсолютных показателей уровней фракций нитрозогемоглобина практически до нормальных значений, уровень NOHb (418 нм) превышал донорский лишь на 3.8%, а уровень NOHb (545 нм) - на 11,0%. Это могло быть свидетельством как повышенного расходования NO, так и снижения уровней его синтеза или восстановления. Такая «нормализация» не может расцениваться как положительное явление, т.к. произошло она в условиях, когда большие массы травмированных мягких тканей продолжали находиться в условиях гипоксии, в канальцах почек преобладали деструктивные процессы, а АД у больных было значительно повышенным. На этом основании мы рассматриваем кажущуюся «нормализацию» как срыв адаптационных механизмов, направленных на повышение перфузии тканей в зонах ишемии и снижение системного артериального давления. Подтверждением этому является сохраняющаяся значительная активность процессов ПОЛ и сниженная активность ферментативного звена АОС плазмы. Уровни ДК, МДА и ШО оставались выше донорских на 46,5%, 39,3% и 29,9% ($P < 0,01-0,05$) и практически не отличались от исходных значений. Активность КА и уровень ЦП по-прежнему оставались низкими и отличались от уровня доноров на 20,9% ($0,05 < P < 0,1$) и 40,1% ($P < 0,01$) соответственно.

У пациентов I исследуемой группы, получавших в комплексе интен-

сивной терапии исрадипин, динамика тех же показателей была иной. Уровни NOHb (418 нм) и NOHb (545 нм) оказались достоверно выше донорских. При этом в сравнении с показателями контрольной группы уровень NOHb (418 нм) у больных I исследуемой группы был достоверно выше донорского на 23,8%, а уровень NOHb (545 нм) приближался к достоверно более высоким цифрам, превышая условную норму на 37,3%. Повышение уровня NO, о чем косвенно свидетельствует увеличение уровня фракций нитрозогемоглобина, может быть подтверждением одного из механизмов гипотензивного эффекта препарата.

По количеству продуктов ПОЛ в группе с применением исрадипина отмечена положительная динамика только в уровне ДК, который снизился с 61,2% до 27,0% и приблизился к условной норме, но уровни МДА и ШО остались выше нее на 39,8% и 27,9% соответственно. Активность КА (ниже нормы на 22,6%) была такой же низкой, как и при поступлении. Однако активность ЦП незначительно повысилась и стала отличаться от донорского уровня лишь на 14,9%.

Таблица №4

Показатели системы ПОЛ/Л ОС плазмы крови в группах наблюдения при поступлении

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ		
		Контрольная гр., n=21	I исследуемая гр., n=20	II исследуемая гр., n=17
NOHb (418 нм), ед. опт. плотн./мг. Hb	5,8±0,18	7,24±0,80 (+24,8%) 0,05<P<0,1	6,78±0,48 (+16,9%) 0,05<P<0,1	6,39±0,27 (+10,2%) 0,05<P<0,1
NOHb (545 нм), нмоль/мг Mb	30,78±1,78	35,85±2,15 (+16,5%) 0,05<P<0,1	39,32±4,08 (+27,7%) 0,05<P<0,1	36,15±2,15 (+17,4%) 0,05<P<0,1
ДК, нмоль/мл	13,69±1,08	21,49±3,02 (+56,9%) P<0,05	22,07±1,62 (+61,2%) P<0,01	20,54±2,71 (+50,1%) P<0,05
МДА, нмоль/мл	27,97±2,16	38,03±1,67 (+36,0%) P<0,01	37,92±3,23 (+35,6%) P<0,05	40,58±2,13 (+45,1%) P<0,01
ШО, отн. ед./мл	1,41±0,06	1,91±0,10 (+35,5%) P<0,01	1,89±0,17 (+34,4%) P<0,05	1,88±0,10 (+33,6%) P<0,01
КА, нмоль H ₂ O ₂ /мл	16,31±1,24	12,01±2,02 (-26,3%) 0,05<P<0,1	12,04±2,13 (-26,2%) 0,05<P<0,1	12,79±1,35 (-21,6%) 0,05<P<0,1
ЦП, мкмоль/л	1,31 ±0,08	0,62±0,10 (-52,9%) P<0,01	0,92±0,17 (-29,5%) P<0,05	0,72±0,09 (-45,0%) P<0,01

Примечание:

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

P - достоверность различия в сравнении с донорами.

Т.е., несмотря на косвенные признаки повышения уровня оксида азота как прооксиданта, у пациентов I исследуемой группы не выявлено признаков активации процессов липопероксидации. Активность церулоплазмينا, как одного из звеньев системы антиоксидантной защиты, имела даже тенденцию к нормализации. Но, следует отметить, что и значительных положительных сдвигов в описываемых процессах выявлено не было.

Таблица №5

Показатели системы ПОЛ/ЛОС плазмы крови в группах наблюдения на 1-2 сутки восстановления диуреза

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИУРЕЗА		
		Контроль- ная гр., n=21	I исследуемая гр., n=20	II исследуемая гр., n=17
НОНЬ (418 нм), ед. опт. плотн./мг. Нб	5,8±0,18	6,02±0,38 (+3,8%) P>0,1 P ₁ >0,1	7,18±0,36** (+23,8%) P<0,01 P ₁ >0,1	6,15±0,27 ## (+6,0%) P>0,1 P ₁ >0,1
НОНЬ (545 нм), нмоль/мг Нб	30,78±1,78	34,15±2,96 (+11,0%) P>0,1 P ₁ >0,1	42,26±3,26 * (+37,3%) P<0,05 P ₁ >0,1	33,03±3,09 # (+7,3%) P>0,1 P ₁ >0,1
ДК, нмоль/мл	13,69±1,08	20,05±2,37 (+46,5%) P>0,05 P ₁ >0,1	17,38±1,84 (+27,0%) 0,05<P<0,1 0,05<P ₁ <0,1	14,0±11,90* (+2,4%) P>0,1 0,05<P ₁ <0,1
МДА, нмоль/мл	27,97±2,16	38,97±2,00 (+39,3%) P<0,01 P ₁ >0,1	39,09±2,22 (+39,8%) P<0,01 P ₁ >0,1	33,05±2,04 **,# (+18,2%) 0,05<P<0,1 P ₁ <0,05
ШО, отн. ед./мл	1,41±0,06	1,83±0,09 (+29,9%) P<0,01 P ₁ >0,1	1,80±0,10 (+27,9%) P<0,01 P ₁ >0,1	1,58±0,07 **,# (+11,8%) 0,05<P<0,1 P ₁ <0,05

Продолжение Таблицы №5

КА, нмоль Н ₂ O ₂ / мл	16,31 ±1,24	12,90±1,35 (-20,9%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	12,62+1,32 (-22,6%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	16,05+1,25 *,# (-1,6%) P>0,1 0,05<P ₁ <0,1
ЦП, мкмоль/л	1,31+0,08	0,79+0,14 (-40,1%) P<0,01 P ₁ >0,1	1,12±0,07* (-14,9%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	1,08+0,09* (-17,6%) 0,05<P<0,1 P ₁ <0,05

Примечание:

P - достоверность различия в сравнении с донорами;

P₁ - достоверность различия в сравнении с исходным значением;

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

*- 0,05<P<0,1 в сравнении с контрольной группой;

** - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

#- 0,05<P<0,1 в сравнении с I исследуемой группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой.

Во II исследуемой группе, пациенты которой наряду с исадипином получали и СКЭНАР-терапию, произошло нивелирование значительного повышения уровня фракций нитрозогемоглобина. Уровень NOHb (418 нм) превышал донорский в данной группе лишь на 6,0%, а уровень NOHb (545 нм)- на 7,3% (P>0,1)- Эти цифры оказались сопоставимыми с цифрами контрольной группы, и если в контрольной группе низкий уровень фракций нитрозогемоглобина мы расценивали как отрицательный момент, то во II исследуемой группе комплексный анализ биохимических и клинических параметров свидетельствует об их положительной динамике. СКЭНАР-терапия нивелировала гиперактивацию синтеза оксида азота или его повышенное высвобождение из эндотелия сосудов под влиянием исадипина, о чем косвенно свидетельствует нормализация уровня нитрозогемоглобина, но, судя по динамике АД у больных II исследуемой группы, сохранила или даже усилила прямое действие этого антагониста кальция на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. Это могло быть также одной из причин практически полного купирования явлений окислительного стресса в плазме крови больных, т.к. уровень ДК и активность КА у больных этой группы нормализовались (P>0,1), а уровни МДА, 1110 и активность ЦП имели тенденцию к нормализации (0,05<P<0,1). Но основные причины выраженного гипотензивного и антиоксидантного эффектов, наблюдаемых у пациентов II исследуемой группы, по нашему мнению, могут быть непосредственно связаны с результатами самого СКЭНАР-воздействия на организм пострадавших.

Сравнение показателей активности свободнорадикального ПОЛ и антиоксидантной защиты эритроцитов в группах наблюдения при поступлении представлено в таблице №6.

Таблица №6

Показатели системы ПОЛ/АОС эритроцитов в группах наблюдения при поступлении

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ		
		Контроль- ная гр., n	I исследуемая гр., n=20	II исследуемая гр., n=17
ДК, нмоль/мг НЬ	6,13±0,77	8,58±0,92 (+40,0%) P<0,05	8,33±0,55 (+35,9%) P<0,05	9,72±0,61 (+58,6%) P<0,01
МДА, нмоль/мг НЬ	3,77±0,13	4,76±0,44 (+26,2%) P<0,05	4,66±0,35 (+23,6%) P<0,05	4,75±0,19 (+25,9%) P<0,01
ШО, отн. ед./мг НЬ	0,47±0,02	0,70±0,09 (+48,2%) P<0,05	0,78±0,07 (+66,7%) P<0,01	0,73±0,08 (+55,7%) P<0,01
СОД, ед./мг НЬ	3,62±0,07	2,72±0,24 (-24,9%) P<0,01	2,49±0,19 (-31,3%) P<0,01	2,53±0,23 (-30,2%) P<0,01
КА, нмоль Н ₂ O ₂ / мг НЬ	28,22±1,34	23,46±1,4 9 (-16,9%) P<0,05	20,30±1,96 (-28,1%) P<0,01	20,96±1,99 (-25,7%) P<0,01

Примечание:

P - достоверность различия в сравнении с донорами;

Pi - достоверность различия в сравнении с исходным значением;

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

** - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

* - 0,05<P<0,1 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой;

#- 0,05<P<0,1 в сравнении с I исследуемой группой,

При поступлении у пациентов всех групп отмечено достоверное повышение уровня накопления всех продуктов ПОЛ, Уровень ДК превышал условную норму в контрольной группе на 40,0%, в I исследуемой - на 35,9% и во II исследуемой - на 58,6%, уровень МДА - на 26,2%, 23,6% и 25,9% и ШО - на 48,2%, 66,7% и 55,7% соответственно.

По отношению к клеткам, моделью которых в нашем исследовании является эритроцит, повышение уровня МДА и ШО оказалось особенно неблагоприятным. Так, если первичные продукты ПОЛ являются достаточно неустойчивыми веществами, то более устойчивый МДА, образующийся при дальнейшем окислении ненасыщенных жирных кислот, занимает уже ключевое место в процессе изменений липидного бислоя мембран и нарушений белок-липидных взаимодействий как поперечносшивающий реагент, ведущий к синтезу LL10. В свою очередь ШО, которые можно расценивать как конечный продукт

ПОЛ, усугубляют инактивацию белков, оказывают токсическое воздействие на клетки и приводят к необратимому нарушению метаболизма.

Активность СОД на момент поступления у пострадавших всех групп была значительно ниже нормы ($P < 0,01$). И если активность плазменной КА была снижена умеренно ($0,05 < P < 0,1$), то активность эритроцитарной КА по отношению к значению доноров была снижена уже значительно ($P < 0,05-0,01$). Оказалось, что при поступлении у пациентов всех групп в 8 эритроцитах на фоне прошедшей активации процессов ПОЛ отмечалось накопление ДК, МДА и ШО, сопровождающееся значительным снижением активности СОД и КА. Можно предположить, что процессы активации ПОЛ в клетках начались раньше, чем в плазме и что к моменту поступления пациентов в отделение острого гемодиализа наступило достоверное истощение резервов ферментативной активности уже не одного, как в плазме, а двух основных антиоксидантов клетки.

Эти процессы не могли не сказаться на показателях целостности и структурного состояния эритроцитарных мембран, которые представлены в таблице №7.

Ухудшение показателей целостности мембран, приведшее к увеличению их проницаемости, выразилось в достоверном повышении уровня ВЭГ (на 38,1%, 31,9% и 27,4% соответственно для контрольной, I и II исследуемых групп) и СП А (на 38,1%, 42,7% и 40,5% соответственно). Причем достоверность этого повышения для СПА, которая является более «чутким» показателем, чем ВЭГ, несмотря на то, что внеэритроцитарный гемоглобин вносит основной вклад в повышение уровня суммарной пероксидазной активности крови (Лукаш А.И., Внуков В.В., 1981; Виноградов А.10., 1994), была в двух группах выше, чем ВЭГа.

Таблица № 7

Показатели целостности и структурного состояния мембран эритроцитов и группах наблюдения при поступлении

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ		
		Контрольная гр., n=21	I исследуемая гр., n=20	II исследуемая гр., n=17
СПА, ед./мл	3,21±0,38	4,43±0,31 (+38,1%) P<0,05	4,58±0,25 (+42,7%) P<0,01	4,51±0,21 (+40,5%) P<0,01
ВЭГ, мкмоль/л	3,58±0,25	4,94±0,51 (+38,1%) P<0,05	4,72±0,40 (+31,9%) P<0,05	4,56±0,29 (+27,4%) P<0,05
F ₂ /F _M 334, отн. ед.	0,71±0,01	0,58±0,04 (-18,1%) P<0,01	0,60±0,03 (-15,7%) P<0,01	0,57±0,02 (-19,7%) P<0,01
F ₂ /F _M 282, отн. ед.	0,98±0,02	0,90±0,03 (-7,7%) P<0,05	0,91 ±0,03 (-7,4%) P<0,05	0,91 ±0,02 (-7,2%) P<0,05

Продолжение Таблица № 7

F₀-F/F₀ (ΔF), отн. ед.	0,137±0,006	0,116±0,010 (-15,3%) 0,05<P<0,1	0,119±0,008 (-12,9%) 0,05<P<0,1	0,120±0,007 (-12,1%) 0,05<P<0,1
F₃₇₂/F₃₉₃ (334) , отн. ед.	1,10±0,01	1,19±0,01 (+8,1%) P<0,01	1,17±0,01 (+6,8%) P<0,01	1,17±0,01 (+6,7%) P<0,01
F₃₇₂/F₃₉₃ (282) , отн. ед.	1,20±0,01	1,32±0,01 (+10,3%) P<0,01	1,32±0,03 (+10,7%) P<0,01	1,31 ±0,01 (+9,2%) P<0,01

Примечание:

P - достоверность различия в сравнении с донорами;

P1 - достоверность различия в сравнении с исходным значением;

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

** - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

* - 0,05<P<0,1 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой;

#- 0,05<P<0,1 в сравнении с I исследуемой группой.

Изменения в структурных показателях подтвердили увеличение проницаемости мембран. Так у всех пациентов коэффициенты эксимеризации лирена зон белковых и белок-липидных контактов, которые находятся в обратной зависимости от величины микровязкости этих зон (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Добрецов Г.Е., 1989), а также параметр F_0-F/F_0 , характеризующий эффективность безызлучательного переноса энергии электронного возбуждения с мембранных белков на пирен и свидетельствующий о степени погружения белков в липидный матрикс, а также степени выраженности агрегации мембранных белков, были достоверно снижены.

Исследование параметров F_{372}/F_{393} (334) и F_{372}/F_{393} (282), отражающих поляриность микроокружения зонда пирина в липидном бислое и в области аннулярных (пограничных) липидов мембран эритроцитов, выявило их достоверное повышение у пациентов всех групп.

Все эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОПН на фоне компрессионной травмы, сопровождающейся артериальной гипертензией, происходит свободнорадикальная активация процессов ПОЛ не только в плазме, но и в эритроцитах крови, которая к моменту поступления пациентов в стационар (примерно, на 3-5 сутки после получения травмы) способствует истощению антиоксидантной защиты организма. Окислительный стресс приводит к нарушению целостности и к структурным повреждениям эритроцитарных мембран как в липидном бислое, так и в зонах белок-липидных контактов.

Цифровые данные об активности процессов ПОЛ и состоянии АОС эритроцитов в группах к 1-2 суткам восстановления диуреза отражены в таблице №8.

В контрольной группе активность процессов свободнорадикального окисления липидов эритроцитарных мембран осталась на прежнем уровне, о чем свидетельствовало отсутствие динамики в уровнях накопления первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ по сравнению с первым исследованием. Актив-

ность СОД и КА эритроцитов осталась по-прежнему угнетенной, причем снижение активности КА стало в цифровом выражении еще более выраженным. Если при поступлении в контрольной группе активность этого фермента была снижена по отношению к условной норме на 16,9%, то при втором исследовании снижение составило уже 26,2% (таблица №8).

Таблица №8

Показатели системы ПОЛ/А ОС эритроцитов в группах наблюдения по 1-2 сушки восстановления диуреза

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИУРЕЗА		
		Контрольная гр., n=21	I исследуемая гр., n=20	II исследуемая гр., n=17
ДК, нмоль/мг Нв	6,13±0,77	8,61±0,69 (+40,4%) P<0,05 P _i >0,1	7,85±0,62 (+28,0%) 0,05<P<0,1 P _i >0,1	8,17±0,72 (+33,3%) 0,05<P<0,1 P _i >0,1
МДА, нмоль/мг Нв	3,77±0,13	4,86±0,34 (+28,9%) P<0,01 P _i >0,1	4,88±0,41 (+29,4%) P<0,05 P _i >0,1	4,10±0,13 **, # (+8,6%) 0,05<P<0,1 P _i <0,05
ШО, отн. ед./мг Нв	0,47±0,02	0,68±0,07 (+44,7%) P<0,01 P _i >0,1	0,67±0,06 (+43,4%) P<0,01 P _i >0,1	0,54±0,04 *, # (+15,2%) P>0,1 P _i <0,05
СОД, ед./мг Нв	3,62±0,07	2,59±0,3 1 (-28,5%) P<0,01 P _i >0,1	2,94±0,26 (-18,9%) P<0,05 P _i >0,1	3,58±0,27 **, # (-1,0%) P>0,1 P _i <0,01
КА, нмоль Н ₂ O ₂ /мг Нв	28,22±1,34	20,84±0,64 (-26,2%) P<0,01 P _i >0,1	22,04±1,82 (-21,9%) P<0,05 P _i >0,1	24,52±1,72* (-13,1%) 0,05<P<0,1 P _i >0,1

Примечание:

P - достоверность различия в сравнении с донорами;

P_i - достоверность различия в сравнении с исходным значением;

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

** - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

*- 0,05<P<0,1 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой;

- 0,05<P<0,1 в сравнении с I исследуемой группой.

В I исследуемой группе также не отмечено значительной положительной динамики рассматриваемых эритроцитарных показателей, и разницы с показателями контрольной группы не выявлено.

Однако стоит отметить тенденцию к снижению уровня ДК с 35,9% до 28,0%, что приблизило этот показатель к донорскому уровню, и незначительное повышение активности СОД на 12,4%, но активность этот фермента продолжала оставаться достоверно сниженной по отношению к ее нормальному значению.

Во II исследуемой группе в динамике проявилось отличие от показателей двух ранее рассматриваемых групп. Уровни ДК и МДА почти приблизились к донорским значениям, причем накопление МДА стало достоверно более низким, чем в контрольной группе, и выявило тенденцию к различию с показателем Н исследуемой группы в лучшую сторону. Уровень ШО снизился до нормы, а положительная динамика снижения накопления МДА и ШО по сравнению с исходным уровнем стала достоверной.

К сроку второго исследования в группе с применением исрадипина и СКЭНАР-терапии активность СОД восстановилась до нормы, достоверно отличаясь от значений контрольной группы. Активность КА возросла значительно, хотя нормальных значений так и не достигла ($0,05 < P < 0,1$).

Описанное выше состояние показателей системы ПОЛ/АОС эритроцитов к 1-2 суткам восстановления диуреза нашло отражение и в показателях целостности и структурного состояния мембран этих клеток (таблица №9).

Сохранение высокой активности ПОЛ и уровня накопления продуктов липопероксидации в эритроцитах пациентов контрольной группы не способствовало значительному улучшению мембранных показателей. Уровень СПА остался достоверно высоким (выше нормы на 29,6%), появилась лишь тенденция к нормализации уровня ВЭГ, что соответствовало снижению с 38,1% до 19,0%.

Из структурных показателей только параметр $F_0 - F/F_0$ достиг условной нормы, и у коэффициента эксимеризации пирена зон белок-липидных контактов (F_2/F_M 282) выявилась тенденция к нормализации ($0,05 < P < 0,1$). Остальные показатели продолжали достоверно отличаться от донорских.

У пациентов I исследуемой группы более благоприятная картина в показателях активности ПОЛ в эритроцитах повлияла и на улучшение структурного состояния их мембран. Уровни СПА и ВЭГ снизились, хотя нормальных значений не достигли ($0,05 < P < 0,1$). Показатель степени погружения белков в липидный бислой нормализовался. Микровязкость липидной и белок-липидной зон, а также полярность окружения зонда пирена в липидном бислое мембран приблизились к норме, отличаясь от нее на 13,0%, 6,5% и 4,4% соответственно. Только полярность окружения зонда пирена в зоне аинулярных липидов мембран осталась достоверно высокой, что свидетельствовало о сохранении структурных повреждений в этой области мембран.

Во II исследуемой группе изменения рассматриваемых показателей свидетельствовали о значительных положительных сдвигах в структурном состоянии мембран эритроцитов. Это выражалось в достоверном снижении уровня СПА и ВЭГ до условной нормы, при этом появилось достоверное различие с данными при поступлении, чего не отмечалось ни в контрольной, ни в I исследуемой группах. Значения этих показателей отлича-

лись от показателей предыдущих групп, а для уровня СПА эта разница с контрольной группой оказалась достоверной. Все из изучаемых показателей структурного состояния эритроцитарных мембран в группе с использованием иерадипина и СКЭНАР-терапии нормализовались.

Отчасти такую клиническую динамику можно объяснить отсутствием позитивных сдвигов в состоянии процессов свободнорадикального ПОЛ и активности АОС плазмы и эритроцитов, а также структурного состояния эритроцитарных мембран.

Включение иерадипина (2,5 мг 2 раза в сутки, сублингвально) в комплекс интенсивной терапии способствовало снижению уровня показателей артериального давления к моменту перевода в профильное отделение - СД с $148,5 \pm 2,3$ до $132,2 \pm 2,3$, ДД с $82,1 \pm 1,7$ до $75,2 \pm 0,8$, СДД с $104,2 \pm 1,3$ до $94,2 \pm 1,2$ мм рт. ст., улучшению перфузии тканей (в том числе и паренхимы почек), что, по-нашему мнению, привело к некоторому уменьшению количества осложнений и сроков сохранения анурии (с $17,8 \pm 2,8$ до $14,6 \pm 1,4$ суток). Однако значимых позитивных сдвигов в состоянии системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов кропи, а также структурных показателей эритроцитарных мембран иерадипин не вызвал.

Комплексное воздействие иерадипина и СКЭНАР-терапии позволило добиться лучших клинических результатов по сравнению с предыдущими группами. СД при переводе в профильное отделение снизилось до $125,5 \pm 2,1$, ДД - до $70,5 \pm 1,4$, СДД - до $80,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., значительно уменьшилось количество осложнений, а количество дней анурической стадии ОПН уменьшилось до $11,3 \pm 1,3$. В этой группе к началу восстановления диуреза явления окислительного стресса, как в плазме, так и в эритроцитах были купированы, чего не отмечалось в первых двух группах наблюдений.

Таблица М9

Показатели целостности и структурного состояния мембран эритроцитов в группах наблюдения на 1-2 сутки восстановления диуреза

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ У ДОНОРОВ, n=20	ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИУРЕЗА		
		Контрольная группа, n =21	I исследуемая группа, n =20	II исследуемая группа, n =17
СПА, ед./мл	$3,21 \pm 0,38$	$4,16 \pm 0,24$ (+29,6%) $P < 0,05$ $P_1 > 0,1$	$3,98 \pm 0,23$ (+23,9%) $0,05 < P < 0,1$ $0,05 < P_1 < 0,1$	$3,47 \pm 0,19^{**,\#}$ (+8,1%) $P > 0,1$ $P_1 < 0,01$
ВЭГ, мкмоль/л	$3,58 \pm 0,25$	$4,26 \pm 0,27$ (+19,0%) $0,05 < P < 0,1$ $P_1 > 0,1$	$4,15 \pm 0,22$ (+15,9%) $0,05 < P < 0,1$ $P_1 > 0,1$	$3,60 \pm 0,19^{*,\#}$ (+0,6%) $P > 0,1$ $P_1 < 0,05$

Продолжение Таблицы М9

Г₃/F_M 334, отн. ед.	0,71±0,01	0,61 ±0,04 (-13,9%) P<0,05 P ₁ >0,1	0,62±0,05 (-13,0%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	0,67±0,03 (-5,9%) P>0,1 P ₁ >0,1
Г₃/F_M 282, отн. ед.	0,98±0,02	0,91 ±0,03 (-6,7%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	0,91±0,03 (-6,5%) 0,05<P<0,1 P ₁ >0,1	0,97±0,02* (-0,4%) P>0,1 P ₁ <0,01
F₀-F/F₀ (ΔF), отн. ед.	0,137±0,006	0,126±0,008 (-7,7%) P>0,1 P ₁ >0,1	0,123±0,007 (-10,1%) P>0,1 P ₁ >0,1	0,135±0,010 (-1,4%) P>0,1 P ₁ >0,1
F372/F393 (334), отн. ед.	1,10±0,01	1,18±0,02 (+7,5%) P<0,01 P ₁ >0,1	1,15±0,02 (+4,4%) 0,05<P<0,1 0,05<P ₁ <0,1	1,10±0,01 ** (+0,5%) P>0,1 P ₁ <0,01
F372/F393 (282), отн. ед.	1,20±0,01	1,28±0,02 (+7,2%) P<0,01 P ₁ >0,1	1,25±0,02 (+4,6%) P<0,05 P ₁ <0,05	1,22±0,01 ** (+1,6%) P>0,1 P ₁ <0,01

Примечание:

P - достоверность различия в сравнении с донорами;

P₁ - достоверность различия в сравнении с исходным значением;

в скобках указан процент изменения показателя в сравнении с донорами;

** - P<0,05 в сравнении с контрольной группой;

* - 0,05<p<0,1 в сравнении с контрольной группой;

- P<0,05 в сравнении с I исследуемой группой;

#: 0,05<P₁<0,1 в сравнении с I исследуемой группой.

ВЫВОДЫ

1. Артериальная гипертензия осложняет течение ОМН в 82,9% случаев и сопровождается значительной активацией свободнорадикального окисления липидов, угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты организма, ухудшением показателей целостности и структурного состояния эритроцитарных мембран; при восстановлении диуреза на фоне «традиционной» диализной терапии эти синдромы не купируются.
2. Сочетанное применение чрезкожной нейроадаптивной стимуляции аппаратом СКЭНАР и антагониста кальция дигидроиридинового ряда исрадипина в комплексной терапии диализными методами больных с острой почечной недостаточностью на фоне компрессионной травмы запускает механизмы саногенеза, приводящие к достоверному уменьшению явлений окислительного стресса и артериальной гипертензии, спо-

способствует снижению уровня осложнений и улучшению клинического течения заболевания.

3. При включении в комплекс интенсивной терапии исрадипина сублингвально в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки отмечается тенденция к понижению параметров артериального давления к сроку перевода в профильное отделение; дополнительное назначение СКЭНАР-терапии способствует более значительному понижению систолического, диастол и среднего и среднесиамического давления на 7,7%, 8,4% и 9,6% соответственно по сравнению с аналогичными данными при поступлении.
4. При комплексной терапии с включением исрадипина и СКЭНАР-терапии отмечается достоверное уменьшение количества диализных методов лечения в расчёте на 1 больного в среднем на 1,8 операции. Сокращается количество операционных осложнений и осложнений реанимационного этапа лечения соответственно:
 - выполнение некрэктомии уменьшается на 49%, повторных некрэктомий - на 32%, регистрируется снижение необходимости интраоперационного вмешательства с целью остановки кровотечения из раны на 33%;
 - количество больных с полиорганной недостаточностью уменьшается на 21%; выявлено снижение количества осложнений по сравнению с контрольной группой со стороны системы гемостаза на 7%, со стороны ЖКТ на 45%, печени на 16%, органов дыхания на 26 %.
 - комплексное назначение исрадипина и СКЭНАР-терапии позволяет добиться купирования явлений окислительного стресса, как в плазме крови, так и в эритроцитах.

Таким образом, применение СКЭНАР-терапии, способствующей уменьшению генерации активных форм кислорода и активирующей ферменты антирадикальной защиты организма с совместным патогенетически обоснованным назначением антагониста кальция дигидропиридиновой группы исрадипина, является наиболее перспективным и рациональным методом комплексного лечения больных с острой почечной недостаточностью на фоне компрессионной травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение у больных с острой почечной недостаточностью на фоне компрессионной травмы чрезкожной нейроадаптивной стимуляции аппаратом СКЭНАР и антагониста кальция дигидропиридинового ряда исрадипина в комплексной терапии, основой которой являются диализные методы, приводит к достоверному уменьшению проявлений окислительного стресса и к снижению артериальной гипертензии, уменьшает количество хирургических и реанимационных осложнений, способствует улучшению клинического течения заболевания, уменьшению срока анурии, следствием чего является уменьшение необходимого количества экстракорпоральных вмешательств и числа койко-дней.
2. Больным ОПН на фоне компрессионной травмы показана фармакологическая коррекция артериальной гипертензии препаратом дигидропириди-

нового ряда иерадипином, в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сублингвально. Препарат следует назначать с начала гипертензивного синдрома и до его купирования, включая период перевода в профильное отделение и до выписки из стационара.

3. С целью стимуляции процессов адаптации и устранения возникающих у больных функциональных нарушений показано применение чрезкожной нейростимуляции аппаратом СКЭНАР. Терапия проводится по методам общерегулирующего влияния: «три дорожки и 6 точек на лице» и «воротниковая зона, лоб, надпочечники». Частота воздействия - постоянная 60 Гц, энергия воздействия - комфортная. Сеанс СКЭНАР-терапии - ежедневный до восстановления диуреза (в среднем - 8-10 процедур).

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Тараканов А.В., Усалева Н.Н, Каминский М.Ю. и др. Применение ламира (isradipin) при лечении гипертензивного синдрома у больных с острой почечной недостаточностью // Материалы I съезда анестезиологов и реаниматологов Юга России. Ростов-на-Дону, 2001. С. 197-198.
2. Kaminskiy M Y., Ushakova N.D., Zykov V.A., Usaleva N.N. et al. Hemofiltration and liemodiafiltration in patients with polyorganical tailor// ABSTRACTS XXXVIII Congress of the European Renal Association. Vienna, Austria, June 24-27, 2001. P. 287.
3. Ушакова Н.Д., Каминский М.Ю., Зыков В.А., Усалева Н.Н. и др. Экстракорпоральные методы лечения в терапии критических состояний // Материалы I съезда анестезиологов и реаниматологов юга России. Ростов-на-Дону, 2001. С. 205-206.
4. Тараканов А.В., Усалева Н.Н., Каминский М.Ю., Климова Л.В. Основные направления лечебной тактики у больных с компрессионной травмой, осложненной острой почечной недостаточностью// Вестник интенсивной терапии. 2003. Приложение к №5. С. 12.
5. Тараканов А.В., Климова Л.В., Усалева Н.Н. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы плазмы и эритроцитов крови у больных в анурической стадии острой почечной недостаточности на фоне компрессионной травмы // Анестезиология и реаниматология. 2004. №3. С. 45-47.
6. Тараканов А.В., Усалёва Н.Н., Каминский М.Ю., Зыков В.А. и др. Коррекция синдрома артериальной гипертензии (АГ) у больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) // Материалы научно-практической конференции терапевтов ЮФО. Ростов-на-Дону, 2003. С. 90-91.
7. Усалена Н.Н. Динамика частоты и характера осложнений у больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) с компрессионной травмой мягких тканей на фоне комплексной терапии //Актуальные проблемы медицины Дона. Ростов-на-Дону, 2003. С. 142.
8. Усалёва Н.Н., Тараканов А.В., Каминский М.Ю., Зыков В.А. и др. Обоснованность назначения фармакологической коррекции артериальной гипертензии (АГ) у больных с острой почечной недостаточностью // Актуальные проблемы медицины Дона. Ростов-на-Дону, 2003. С. 142.

9. Каминский М.Ю., Хохлов Е.С., Усалёва Н.Н., Зыков В.А. Эфферентная терапия при компрессионной травме, протекающей с острой почечной недостаточностью // Материалы 4-ой международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 2004. С. 63-64.
10. Тараканов А.В., Усалёва Н.Н., Каминский М.Ю. Тактика коррекции артериальной гипертензии у больных с острой почечной недостаточностью на фоне компрессионной травмы // Материалы первой конференции нефрологов юга России «Хронические заболевания почек: стратегия профилактики и лечения». Ростов-на-Дону, 2004. С. 107.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АК	- антагонисты кальция
АОС	- антиоксидантная система крови
АФК	- активные формы кислорода
ВЭГ	- впеэритроцитарный гемоглобин
ГД	- гемодиализ
ГДФ	- гемодиафильтрация
ГФ	- гемофильтрация
ДД	- диастолическое давление
ДК	- диеновые конъюгаты
ИТ	- интенсивная терапия
КА	- каталаза
МДА	- малоновый диальдегид
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОПСС	- общее периферическое сопротивление сосудов
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ПА	- плазмаферез
ПОЛ-	- перекисное окисление липидов
ПОН	- полиорганная недостаточность
СД	- систолическое давление
СДД	- среднединамическое давление
СКЭНАР	- самоконтролируемый энергонеироадаптивныи регулятор
СОД	- супероксиддисмутаза
СПА	- суммарная пероксидазная активность
УФ	- ультрафильтрация
ЦП	- церулоплазмин
ШО	- шифовы основания
НО	- оксидазота
НОНЬ	- нитрозогемоглобин