

---

## МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

---

УДК 616.24–002–018.2–007.17+615.015

### ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, В.Е. Высокогорский, Т.В. Притыкина  
e-mail: MVer@yandex.ru

Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

Статья поступила 31 декабря 2003 г.

#### Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически обусловленный системный процесс, который характеризуется поражением волокон и основного вещества соединительной ткани и приводит к нарушению формообразования различных органов и систем организма [12]. Принято выделять дифференцированные варианты ДСТ, к которым относят хорошо изученные генетические синдромы (синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез и др.) и недифференцированные варианты ДСТ, при которых набор фенотипических и клинических признаков не укладывается в рамки известного синдрома [5, 12]. Именно недифференцированные варианты ДСТ широко распространены в популяции и часто встречаются в практике врача любой специальности.

Генетически predetermined дефекты компонентов соединительной ткани, составляющие сущность диспластических изменений, приводят к снижению устойчивости и прочности соединительной ткани легких и делают ее компоненты наиболее чувствительными к оксидативному повреждению. Нарушение стационарности свободнорадикального окисления рассматривается в настоящее время как универсальный механизм патогенеза, лежащий в основе многих заболеваний [7, 8, 14]. Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышают активность эластазы, которая разрушает эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Кроме того, активные формы кислорода обладают прямым токсическим действием на соединительно–тканые структуры легких [10, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболизма соединительной ткани на фоне оксидативного стресса, возникающего при внебольничной пневмонии, в том числе при включении в терапию препаратов с антиоксидантной активностью.

#### 1. Методика исследования

Проведено открытое ограниченное без плацебо–контроля исследование, в которое включено 65 больных 18...40 лет с признаками ДСТ, госпитализированных в пульмонологическое отделение БСМП № 2 г. Омска по поводу внебольничной пневмонии. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался в соответствии с требованиями стандартов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания [1, 11]. Вопрос о наличии у пациентов ДСТ решали на основании диагностической таблицы, разработанной в нашей клинике [12]. Больные с указанием в анамнезе на сопутствующее острое или хроническое заболевание, которое способно повлиять на естественное течение внебольничной пневмонии, а также больные, анамнез курения которых составлял более 10 пачек/лет в исследование не включались.

Обследование и лечение больных проводили согласно требованиям единых медико-экономических стандартов оказания помощи населению Омской области [3].

Для решения задач исследования у всех обследуемых больных оценивалась интенсивность СРО методом пероксид-индуцированной хемилюминесценции (ПХЛ) по А.К. Журавлеву, М.П. Шерстневу [4] с регистрацией максимальной интенсивности свечения ( $I_{\max}$ ) и светосуммы ( $S$ ) за 3 минуты. Для регистрации ПХЛ использовали хемилюминометр «БХЛ-06» (НИЦ «Биоавтоматика» НПО «Биофармавтоматика», Россия). Кроме того, для оценки состояния процессов свободнорадикального окисления определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови по Н.О. Стальной, Т.Г. Гарнишвили в модификации Л.И. Андреева [9]. Особенности метаболизма соединительной ткани определяли по содержанию свободного оксипролина (ОП) в суточной моче по методике R.E. Neuman и M.A. Logan в модификации П.Н. Шараева (2003), а также по концентрации гликозаминогликанов (ГАГ) и свободной глюкуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови по карбазольной реакции Дише [6]. Обследование больных проводилось в начале заболевания (1...2 сутки госпитализации) и при появлении признаков клинического выздоровления (12...21 сутки госпитализации).

Для определения влияния антиоксидантной терапии на метаболизм соединительной ткани больные были случайным образом разделены на две группы. Основную группу составили 32 человека, в комплексное лечение которых был включен антиоксидант «Мексидол» (ООО «Фармасофт», Россия) в дозе 200 мг (4 мл) внутривенно капельно или струйно 1 раз в сутки [2]. Группу сравнения составили 33 человека, получавших стандартное лечение при внебольничной пневмонии без мексидола. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести пневмонии и выраженности признаков ДСТ. В качестве группы контроля привлечены данные обследования 20 лиц молодого возраста с фенотипическими признаками ДСТ без каких-либо заболеваний органов дыхания.

Статистический анализ полученных данных включал проверку на нормальность распределения, описание изучаемых параметров в группах с определением средней арифметической ( $M$ ) и ее стандартной ошибки ( $m$ ). Значимость различия средних в независимых и связанных выборках определялась по  $t$ -критерию Стьюдента, характер и сила связи между показателями по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r$ ) при доверительной вероятности 95 %.

## 2. Результаты

Результаты обследования больных внебольничной пневмонией и признаками ДСТ в начале заболевания (1...2 сутки госпитализации) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели свободнорадикального окисления и метаболизма соединительной ткани в 1...2 сутки госпитализации ( $M \pm m$ )

Показатель		Пневмония + ДСТ ( $n = 65$ )	Контрольная группа ( $n = 20$ )	$P$
СРО	$I_{\max}$ , о.е.	$0,89 \pm 0,13$	$0,57 \pm 0,05$	$< 0,01$
	$S$ , о.е.	$19,13 \pm 0,97$	$11,76 \pm 1,12$	$< 0,01$
	МДА мкмоль/л	$13,64 \pm 0,91$	$11,92 \pm 0,78$	$< 0,05$
Метаболиты соединительной ткани	ОП, мг/сут	$21,67 \pm 0,65$	$13,45 \pm 0,73$	$< 0,01$
	ГАГ, мкмоль/л	$4,03 \pm 0,07$	$2,13 \pm 0,11$	$< 0,01$
	ГК, мкмоль/л	$1,98 \pm 0,72$	$1,23 \pm 0,67$	$< 0,05$

Значительная интенсификация процессов СРО у больных пневмонией вполне закономерна и согласуется с данными литературы. В 1...2 сутки госпитализации у всех больных регистрировалось увеличение значений параметров ПХЛ и концентрации МДА в среднем в 1,5 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Показатели обмена соединительной ткани у больных с пневмонией на фоне ДСТ также в 1,5...2 раза превышали значения показателей

у лиц из группы контроля (ДСТ без пневмонии) и в 2...3 раза превышали среднестатистические значения нормы у здоровых лиц без ДСТ.

Анализ взаимосвязи изменений параметров СРО и метаболизма соединительной ткани (табл. 2) показал, что наиболее высокие коэффициенты корреляции выявлены между показателями ПХЛ и концентрацией свободного оксипролина в суточной моче, что, возможно, отражает токсическое действие свободных радикалов именно на коллагеносодержащие структуры соединительной ткани.

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями СРО и метаболизма соединительной ткани в 1...2 сутки госпитализации

	ОП, мг/сут	ГАГ, мкмоль/л	ГК, мкмоль/л
I max, о.е.	$r = +0,79, p < 0,01$	$r = +0,42, p < 0,05$	$r = +0,45, p < 0,01$
S, о.е.	$r = +0,75, p < 0,05$	$r = +0,39, p < 0,05$	$r = +0,51, p < 0,05$
МДА мкмоль/л	$r = +0,32, p > 0,05$	$r = +0,20, p > 0,05$	$r = +0,26, p > 0,05$

Между параметрами ПХЛ и показателями обмена основного вещества соединительной ткани (ГАГ, ГК) также существуют прямые корреляционные связи, однако их значимость гораздо меньше. При увеличении концентрации МДА статистически значимой корреляции с увеличением показателей метаболизма соединительной ткани обнаружить не удалось. Возможно, это объясняется тем, что показатели хемилюминесценции являются интегральными и отражают результат взаимодействия про- и антиоксидантных систем организма, тогда как концентрация МДА определяется, в основном, содержанием веществ с прооксидантной активностью.

Таким образом, корреляционный анализ показал наличие прямых значимых связей между показателями СРО и интенсивностью обмена соединительной ткани. Для решения вопроса о возможности причинно-следственных отношений между этими процессами мы проанализировали достоверность различий концентрации метаболитов соединительной ткани между группой, в лечение которых был включен антиоксидант мексидол и группой сравнения, получавшей стандартное лечение (табл. 3).

Таблица 3

Показатели свободнорадикального окисления и метаболизма соединительной ткани на 12...21 сутки госпитализации ( $M \pm m$ )

Показатель		Пневмония + ДСТ		P
		Основная группа, получавшая мексидол ( $n = 32$ )	Группа сравнения ( $n = 33$ )	
СРО	S, о.е.	$12,07 \pm 0,34^*$	$15,78 \pm 0,45^*$	$p < 0,01$
	МДА мкмоль/л	$11,64 \pm 0,76^*$	$12,32 \pm 0,34^{**}$	$p < 0,05$
Метаболиты соединительной ткани	ОП, мг/сут	$13,67 \pm 0,55^*$	$19,54 \pm 0,88^{**}$	$p < 0,01$
	ГАГ, мкмоль/л	$3,14 \pm 0,11^{**}$	$3,98 \pm 0,13^{**}$	$p < 0,05$
	ГК, мкмоль/л	$1,65 \pm 0,65^{**}$	$1,70 \pm 0,52^{**}$	$p < 0,05$

Примечание:  $*p > 0,05$  по сравнению с контролем,  $^{**}p < 0,05$  по сравнению с контролем

Антиоксидантная активность мексидола проявилась в ожидаемом снижении показателей ПХЛ и МДА у больных основной группы. К моменту появления признаков клинического выздоровления (12...21 сутки заболевания) значения ПХЛ и МДА не имели статистически значимых отличий от тех же показателей у лиц с ДСТ без заболеваний органов дыхания. Применение мексидола эффективно уменьшило и показатели метаболизма соединительной ткани. Концентрация оксипролина в суточной моче достигла значений, характерных для лиц с ДСТ без пневмонии. Концентрации гликозаминогликанов и глюкуроновой кислоты в сыворотке крови достоверно снизились, хотя и сохранили различия с группой контроля.

Совсем иная картина наблюдалась в группе сравнения, где больные не получали антиоксидантную терапию. Несмотря на то, что средние показатели МДА и ПХЛ на фоне стандартного лечения уменьшились, они не достигли значений, характерных для группы контроля. Аналогичная тенденция обнаружена и при анализе показателей метаболизма соединительной ткани. Более того, у 12 больных (36 %) было отмечено увеличение концентрации свободного оксипролина в моче, что может косвенно свидетельствовать о прогрессировании диспластического процесса.

### 3. Обсуждение

Таким образом, в группе больных, получавших антиоксидант, было отмечено статистически значимое снижение катаболизма соединительной ткани по сравнению с больными, получавшими только стандартную терапию. Это подтверждает наше предположение, что реакции свободнорадикального окисления являются существенным патогенетическим фактором, определяющим интенсивность распада структурных компонентов соединительной ткани у лиц с признаками ДСТ. Прогрессирование диспластических изменений в легких, связанное с деструктивными изменениями коллаген — и эластинсодержащих структур, в свою очередь будет влиять на ближайший и отдаленный прогноз патологического процесса. Возможно, что перечисленные факторы образуют порочные круги на уровне функционирования и бронхолегочной системы и всего организма.

### ВЫВОДЫ

1. Внебольничная пневмония у лиц с фенотипическими признаками ДСТ сопровождается усилением процессов катаболизма компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани.
2. Концентрация свободного оксипролина, являющегося маркером распада коллагенсодержащих структур, а также показатели обмена основного вещества соединительной ткани находятся в прямой корреляционной зависимости от степени интенсификации процессов СРО.
3. Оксидативный стресс, возникающий при пневмонии, является одним из патогенетических факторов, определяющих прогрессирование диспластического процесса в легких.
4. Включение препаратов с антиоксидантной активностью в комплексную терапию внебольничной пневмонии у лиц с признаками ДСТ приводит к достоверному уменьшению показателей катаболизма соединительной ткани и является перспективным методом лечения этой категории больных.

### Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: 2003. 53 с.
2. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М.: 2003. 27 с.
3. Единые поуровневые медико-экономические стандарты оказания лечебно-профилактической помощи населению Омской области. Омск, 1997. С. 12—14.
4. Журавлев А.К., Шерстнев М.П. Перекисная хемилюминесценция сыворотки крови // Лаб. Дело. 1985. № 10. С. 586—587.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000. 271 с.
6. Методы лабораторного исследования показателей обмена коллагена в биологических жидкостях: Информационное письмо для врачей клинической лабораторной диагностики / П.Н. Шараев, В.Г. Иванов, А.Л. Гаврилов и др. Ижевск, 2003. 19 с.
7. Морозов Д.В. Клинико-патогенетическое значение изменений перекисного окисления липидов у больных пневмонией молодого возраста и методы их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
8. Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактионов Л.П. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология, 2002. № 4. С. 37—40.
9. Современные методы в биохимии / Стальная Н.О., Гарнишвили Т.Г.; Под ред. В.Н. Орехович. М.: 1977. С. 66—68.

10. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной пневмонии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2000. Т. 129. № 3. С. 260—264.
11. Чучалин А. Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: 2002. 356 с.
12. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио–респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. 48 с.
13. Archer S.L., Nelson D.P., Weir E.K. Detection of activated O<sub>2</sub> species in vitro and in rat lungs by chemiluminescence // J. Appl. Physiol. 1989. V. 67. № 5. P. 12—21.
14. Congenital soft tissue dysplasias: morphological and biochemical study / H. Martelly, S. Richard, M. Moczar et al. // Pediatr. Pathol., 1994. V. 14. P. 873—894.