УДК 616.211 – 006.5:615.27

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Мохсен Я.С., Беляев А.Н., Козлов С.А., Байтяков В.В.
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

Показатели эндогенной интоксикации изучены у 88 больных полипозным риносинуситом, разделенных на три группы и группы сравнения. Показано, что при данной патологии развивается эндогенная интоксикация, обусловленная накоплением в плазме средних молекул, активизацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты. Озонотерапия и мексидол, в отличие от стандартного лечения, обладают дезинтоксикационным действием, которое более выражено у озона.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, озон, мексидол

Частота полипозных риносинуситов имеет четкую тенденцию к росту, удельный вес данной патологии в структуре ЛОР-заболеваний составляет 5-20% [5], а в общей популяции – 1-4% [7, 10]. Несмотря на совершенствование хирургической техники и широкий арсенал применяемых лекарственных средств, частота рецидивирования полипов составляет от 5 до 60% [3].

Полипозный риносинусит является серьезной проблемой современной медицины, т.к. снижает качество жизни больных за счет ухудшения или полной блокады носового дыхания, нарушения обоняния, головной боли и состояния хронической гипоксии [8, 9, 11].

Однако многие этиологические факторы, их взаимосвязь и роль в патогенезе носовых полипов пока не ясна, нет однозначно принятой теории возникновения и развития полипоза [6]. Считают, что в основе патогенеза полипозного риносинусита лежит воспалительная реакция и эозинофильная инфильтрация, приводящая к экссудации и отеку слизистой оболочки. Персистенция воспалительного процесса и пролиферация фибробластов приводят к образованию полипов [4]. Накопленный материал свидетельствует об иммунологических нарушениях при полипозном риносинусите, хотя эти данные носят противоречивый характер [1, 12]. Имеются единичные сообщения по патогенетической значимости процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии воспаления при риносинусите [2].

Существующая информация по этиопатогенезу и методам лечения полипозного риносинусита отличается противоречивостью, что затрудняет интерпретацию полученных данных. Кроме того, большинство исследователей в комплексе лечебных мероприятий полипозного риносинусита не изучали изменения эндотоксикоза на фоне применения внутривенной озонотерапии и антиоксиданта мексидола.

Материалы и методы исследования

Обследовано 106 человек, разделенных на четыре группы. В первую группу вошли 18 практически здоровых человек 18-35 лет, которые составили группу сравнения. Во вторую группу включены 30 пациентов полипозным риносинуситом (ПРС), которым проводилась традиционная терапия. Пациентам третьей группы (n=30) на фоне традиционного лечения применялась внутривенная озонотерапия. Озонированный физиологический раствор получали путем барботирования 0,9% раствора NaCI озонкислородной смесью с помощью озонатора АОН-01-Арз. Концентрация озона на выходе озонатора составляла 2,5 мг/л, время барботирования – 10 мин, количество сеансов – 6-7. В четвертую группу вошло 28 больных, которым вместе с традиционной терапией внутривенно вводили

5% раствор мексидола по 200 мг в 200 мл физиологического раствора (6-7 инфузий).

В плазме венозной крови до лечения и после его окончания определяли маркеры эндогенной интоксикации – молекулы средней массы (МСМ) при 254 и 280 нм по методу Н.И. Габриэлян (1985), вторичный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) малоновый диальдегид (МДА) по методу С.Г. Конюховой (1989), активность антиоксидантного фермента каталазы (КА) по методу М.А. Королюк и соавт. (1988). Рассчитывали коэффициент МДА/КА, который свидетельствует о сдвиге ПОЛ в проксидантную или антиоксидантную сторону и $МСМ_{280}/МСМ_{254}$ – коэффициент устойчивости белка (КУБ), снижение которого свидетельствует о превращении белка в более деградированную форму.

Результаты и их обсуждение

Полипозный риносинусит приводит к определенным проявлениям эндогенной интоксикации, выявляемым не только клинически, но и по лабораторным показателям. Заболевание способствовало активизации ПОЛ: содержание вторичного продукта ПОЛ – МДА возрастало на 88,18% на фоне снижения активности одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты – КА на 70,45% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации при полипозном риносинусите на фоне традиционной терапии (M±m)

Показатели	Норма n=18	До лечения n=30	После лечения n=30
МДА, мкмоль/л	3,47±0,21	6,53±0,27 P<0,001	4,69±0,49 P<0,05 P_1<0,05
Каталаза, мккат/сек·л	0,88±0,06	0,26±0,03 P<0,05	0,28±0,02 P<0,05 P_1>0,05
$МСМ_{254}$ у.е.	0,240±0,04	0,50±0,06 P<0,001	0,43±0,0041 P<0,001 P_1>0,05
$МСМ_{280}$ у.е.	0,280±0,07	0,44±0,052 P<0,001	0,41±0,039 P<0,001 P_1>0,05
КУБ, у.е.	1,17±0,08	0,88±0,09 P<0,05	0,95±0,08 P>0,05 P_1>0,05
МДА/КА, у.е.	3,94±0,12	25,12±1,06 P<0,001	16,75±0,94 P<0,001 P_1<0,05

Примечание: P – достоверность отличий относительно нормы;
P_1 - достоверность отличий относительно этапа до лечения

При этом соотношение МДА/КА возрастало в 6,38 раз, что указывало на значительную активацию свободнорадикального окисления при полипозном риносинусите.

Среди широкого круга метаболитов, оказывающих токсическое действие, интегральным показателем эндогенной интоксикации считают уровень соединений группы средних молекул (СМ) или молекул средней массы (МСМ), к которым относятся белковые компоненты плазмы с молекулярной массой от 300 до 5000 Д. В плазме здоровых людей в физиологических условиях пептиды СМ присутствуют в ограниченных количествах. Условно выделяют два фонда СМ: первый фонд СМ, содержащих ароматические аминокислоты и имеющих максимум поглощения при 280 нм; второй фонд СМ, не содержащих ароматические аминокислоты и имеющих максимум поглощения при 254 нм (фрагменты нуклеиновых кислот, производные олигоспиртов и др.). Среднемолекулярные пептиды составляют гидрофильный компонент эндотоксикоза.

При полипозном риносинусите происходило накопление в плазме крови СМ:

содержание $МСМ_{254}$ возрастало на 108,33%, а $МСМ_{280}$ – на 57,14% относительно нормы. При этом коэффициент устойчивости белка (КУБ) составлял всего 75,20% от нормативного показателя.

На фоне традиционной терапии регистрировалось определённое уменьшение показателей эндотоксикоза: содержание МДА снижалось на 28,18% относительно этапа до лечения, хотя и превышало норму на 35,16%. На этом фоне активность каталазы возрастала лишь на 7,69% и составляла всего 31,82% от нормативного показателя. Соотношение МДА/КА уменьшалось на 33,32%, оставаясь в 4,25 раз выше нормы.

Базисная терапия способствовала незначительной коррекции гидрофильного компонента эндотоксикоза: концентрация $МСМ_{254}$ снижалась на 14% относительно показателя до лечения, хотя и превышала норму на 79,17%; уровень $МСМ_{280}$ уменьшился всего на 6,82%, превышая нормальный показатель на 46,43%. При этом КУБ превышал значение до лечения на 7,95%, составляя 81,20% от нормативной величины.

Таким образом, полипозный риносинусит способствует развитию эндогенной интоксикации, которая при этом заболевании носит многофакторный характер – на фоне активизации свободно-радикального окисления происходит накопление в плазме гидрофильных маркеров эндотоксикоза – среднемолекулярных пептидов. Традиционная терапия, применяемая при данном заболевании, способствует определенной коррекции изучаемых показателей – снижается интенсивность процессов ПОЛ и уменьшается уровень средних молекул. Однако, базисное лечение не приводит к нормализации маркеров эндотосикоза, что свидетельствует о необходимости дополнительной терапии данной патологии с использованием препаратов, обладающих антиоксидантными и дезинтоксикационными свойствами.

Влияние различных методов терапии на показатели эндогенной интоксикации при полипозном риносинусите

Как было показано, полипозный риносинусит сопровождается активацией свободнорадикального окисления липидов и накоплением в плазме гидрофильных компонентов эндотоксикоза. Сравнительное изучение влияния различных методов терапии на данные компоненты гомеостаза показало их неодинаковую эффективность. Под действием традиционной терапии снижалась интенсивность процессов ПОЛ и уменьшался уровень среднемолекулярных пептидов в плазме крови. Однако данная терапия не приводила к нормализации изучаемых показателей.

Инфузионная озонотерапия, по сравнению с традиционным лечением, обладает выраженным дезинтоксикационным действием при полипозном риносинусите. Если базисная терапия уменьшала уровень МДА плазмы на 28,18%, то озонотерапия – на 42,36%, при этом его величина составляла 82,09% от показателя при традиционном лечении (табл. 2).

В первой группе больных активность каталазы плазмы повышалась всего на 7,69%, а озонотерапия увеличивала данный показатель на 30,77% ($P_2<0,05$) и его величина равнялась 121,43% от значения фермента при традиционном лечении. Об антиоксидантном эффекте озонотерапии свидетельствовало снижение коэффициента МДА/КА на 55,94% (при стандартной терапии на 33,32%). Во второй группе больных данный коэффициент равнялся всего 67,58% от значений в первой группе.

Озонотерапия в большей степени, чем стандартное лечение, уменьшала в плазме уровень среднемолекулярных пептидов. Если после озонотерапии концентрация $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ снижалась на 31,94 и 22,72% ($P_1<0,05$), то после стандартного лечения – на 14 и 6,82% ($P_1>0,05$). Одновременно с этим КУБ после озонотерапии превышал значение аналогичного показателя при базисном лечении на 11,58% ($P_2<0,05$), что косвенно свидетельствовало о замедлении процессов деградации белка.

Таким образом, дезинтоксикационный эффект инфузионной озонотерапии в большей степени обусловлен ингибированием реакций ПОЛ, повышением антиосидантного статуса (рис. 1) и снижением в плазме гидрофильных компонентов эндотоксикоза.

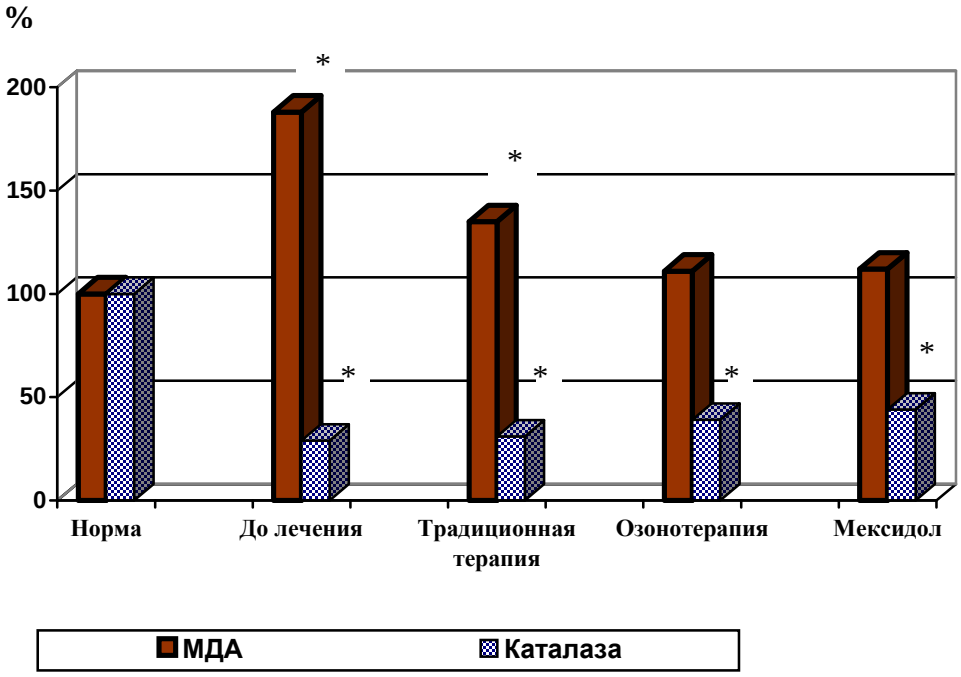

Рис. 1. Динамика малонового диальдегида и активность каталазы при различных методах лечения полипозного риносинусита

Примечание: * - достоверность отличий относительно нормы

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации при полипозном риносинусите на фоне различных методов лечения (M±m)

Показатели	До лечения n=88	Традиционная терапия n=30	Озонотерапия n=30	Мексидол n=28
МДА, мкмоль/л	6,70±0,21	4,69±0,49 P_1<0,05	3,85±0,16 P_1<0,05 P_2<0,05	3,90±0,40 P_1<0,001 P_2<0,05 P_3>0,05
Каталаза, мккат/сек·л	0,26±0,13	0,28±0,02 P_1>0,05	0,34±0,03 P_1>0,05 P_2<0,05	0,39±0,04 P_1<0,05 P_2<0,05 P_3>0,05
$МСМ_{254}$, у.е.	0,48±0,05	0,43±0,041 P_1>0,05	0,32±0,05 P_1<0,05 P_2<0,05	0,36±0,06 P_1>0,05 P_2>0,05 P_3>0,05
$МСМ_{280}$, у.е.	0,43±0,04	0,41±0,039 P_1>0,05	0,34±0,04 P_1<0,05 P_2<0,05	0,35±0,06 P_1>0,05 P_2<0,05 P_3>0,05
КУБ, у.е.	0,90±0,08	0,95±0,08 P_1>0,05	1,06±0,09 P_1>0,05 P_2<0,05	0,97±0,08 P_1>0,05 P_2>0,05 P_3<0,05
МДА/КА, у.е.	25,77±1,02	16,75±0,94 P_1<0,05	11,32±0,83 P_1<0,001 P_2<0,001	10,0±0,91 P_1<0,001 P_2<0,05 P_3<0,05

Примечание: P_1 – достоверность отличий относительно показателя до лечения;
P_2- достоверность отличий относительно традиционной терапии;
P_3- достоверность отличий показателей после лечения мексидолом относительно озонотерапии

Мексидол при полипозном риносинусите в большей степени, чем стандартная терапия, ингибировал реакции ПОЛ и уменьшал в плазме концентрацию гидрофильных компонентов эндотоксикоза. Под влиянием антиоксиданта содержание МДА уменьшалось на 43,40%, при этом его значение не отличалось от величины после озонотерапии (P_3>0,05) и составляло 83,16% от показателя при стандартном лечении (P_2<0,05). Активность каталазы плазмы на фоне мексидола возрастала на 50% и была на 39,29 и 11,71% выше, чем после традиционной и озонотерапии. О значительном антиоксидантном эффекте препарата указывало снижение отношения МДА/КА на 62,26%, что было значительно больше, чем после стандартной и озонотерапии.

Мексидол уменьшал концентрацию $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ на 23,40 и 16,67%. Если этот эффект был сопоставим с действием озонотерапии, то отсительно стандартного лечения $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ равнялись соответственно 83,72 и 83,37%, а КУБ недостоверно отличался от величины при базисной терапии и был на 11,66% ниже, чем после озонотерапии (рис. 2).

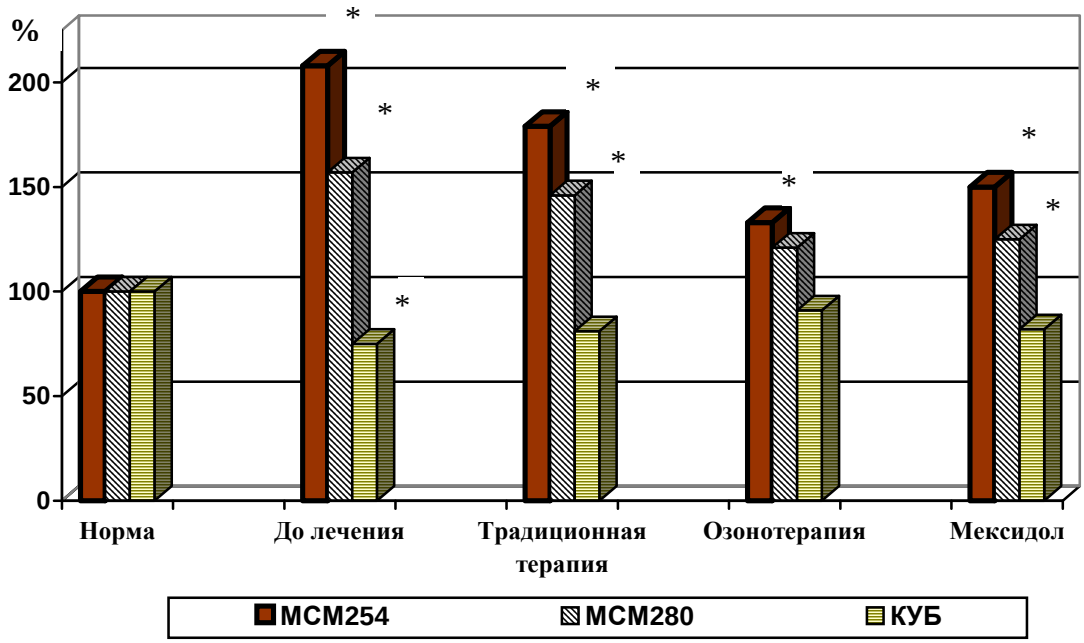

Рис. 2. Динамика молекул средней массы при различных методах лечения полипозного риносинусита

Таким образом, сравнение трех методов лечения полипозного риносинусита по их влиянию на показатели эндогенной интоксикации выявило преимущество озонотерапии при данной патологии. Эффективность озонотерапии проявлялась в снижении вторичных продуктов липопереокисления, среднемолекулярных пептидов в плазме и уменьшением деструкции белка. Мексидол также проявлял терапевтическое действие, которое в большей степени обусловлено ростом активности каталазы, но при его использовании содержание среднемолекулярных пептидов превышало их уровень после озонотерапии. Озонотерапия и мексидол обладали более выраженным дезинтоксикационным действием, чем традиционное лечение.

Выводы:

1. Полипозный риносинусит сопровождается эндогенной интоксикацией, обусловленной накоплением в плазме крови молекул средней массы, активизацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты.

2. Озонотерапия и мексидол при полипозном риносинусите обладают дезинтоксикационным действием, которое более выражено после инфузионной озонотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быкова В.П., Калинин Д. В. // Рос. ринология. – 2009. — №1. – С. 40.
2. Вавин В.В., Дергачев В.С., Мингалёв Н.В. // Рос. ринология. – Приложение. – 2008. – С. 147.
3. Добрынин К.Б., Портенко Г.М. // Рос. оториноларингология. Приложение №3. – 2008. — С. 186.
4. Задаева Л.Ф., Аксенов В.М., Балалаева Е.А., Березова Д.К. // Рос. оториноларингология. Приложение №2. - 2009. — С. 196.
5. Лопатин А.С. // Болезни верхних дыхательных путей. – 2002. – № 9. – С. 17.
6. Пискунов В.С. // Рос. ринология. – 2006. – № 2. – С. 14.
7. Рязанцев С.В. // Медицинский альманах. – 2008. - №3. – С. 43.
8. Староха А.В., Кологривова Е.К., Плешко Р.И. // Рос. оториноларингология. - 2008. - №2. - С. 42.
9. Hauptman G., Ryan M. W. // Otolaryngol Head surg. – 2007. - № 137(5). – P. 815.
10. Johanson L., Akerhund A., Holmberg K. // 3-rd international Consensus Conference on Nasal Polyposis. Abstracts book. - 2004. – P. 1.
11. Larsen P., Tos M. // 3-rd international Consensus Conference on Nasal Polyposis. Abstracts book. - 2004. – P. 2.
12. Yu X. // J. Allergy Clin. ImmunoL - 2009. - Vol. 114. - № 2. - P. 328.

THE PATHOGENETIC CORRECTION OF ENDOTOXICOSIS IN POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Mokhsen Ya.S., Belyaev A.N., Kozlov S.A., Baityakov V.V.
Mordovian State University named by N.P. Ogaryov, Saransk

Endogenic intoxication rate has been studied in 88 patients with polypous rhinosinusitis, who were divided into three groups and the groups of comparison. It has been shown that in this pathology endogenic intoxication due to the accumulation of plasma middle molecules, the activation of lipid peroxidation and reduced antioxidant protection has developed. Unlike standard treatment ozonotherapy and mexidol provide detoxication effect which is more marked in the ozone.

Key words: polypous rhinosinusitis, ozone, mexidol