

УДК 615.036.8

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА НАПРЯЖЕНИЕ КИСЛОРОДА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Чеча О.А., Горошко О.А.,
Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, e-mail: elmed@yandex.ru

Проблема фармакологической коррекции гипоксии относится к числу приоритетных. Для купирования негативных изменений в органах, возникающих при критических состояниях организма, необходимо обеспечить как минимум раннюю коррекцию энергетического обмена и восстановления гомеостаза клеточных и субклеточных мембран. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что наличие антиоксидантных свойств у большинства препаратов метаболического действия усиливает их антигипоксический эффект. В процессе нашего исследования проводилось сопоставление динамики уровня 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов и напряжения кислорода крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием внутривенных инфузий антиоксидантного лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малата. Курсовое введение этилметилгидроксипиридина малата способствовало восстановлению активности 2,3-дифосфоглицерата и нормализации парциального напряжения кислорода крови пациентов хронической сердечной недостаточностью через 5 дней применения лекарственного препарата.

Ключевые слова: антиоксидант, гипоксия, хроническая сердечная недостаточность, кислород, 2,3-дифосфоглицерат, этилметилгидроксипиридина малат

THE EFFECT OF ANTIOXIDANTS ON OXYGEN TENSION IN THE BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Kukes V.G., Prokofiev A.B., Checha O.A., Goroshko O.A.,
Mazerkina I.A., Demchenkova E.Yu.

Scientific Center on Expertise of Medicinal Application Products of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, e-mail: elmed@yandex.ru

The problem of pharmacological correction of hypoxia is the priority. For the relief of negative changes in the organs that occur when critical States of the organism, it is necessary to provide at least the early correction of energy metabolism and restore homeostasis of cellular and subcellular membranes. Clinical observations and experimental studies have shown that the presence of antioxidant properties of most drugs of metabolic action enhance their anti-hypoxic effect. In the study comparing the dynamics of 2,3-biphosphoglycerat level of red blood cells and the oxygen tension of the blood of chronic heart failure patients under the influence of intravenous infusion of the antioxidant drug of ethylmethylhydroxypyridine malate. Course administration ethylmethylhydroxypyridine malate promotes restoration of activity of 2,3-biphosphoglycerat and the normalization of blood oxygen tension in patients with chronic heart failure for 5 days.

Keywords: antioxidants, hypoxia, chronic heart failure, oxygen, 2,3-biphosphoglycerat, ethylmethylhydroxypyridine malate

Проблема фармакологической коррекции гипоксии, являющейся универсальным процессом на уровне клетки при всех критических состояниях, относится к числу приоритетных [1, 2]. Для купирования негативных изменений в органах, возникающих при критических состояниях организма, необходимо обеспечить как минимум раннюю коррекцию энергетического обмена и восстановления гомеостаза клеточных и субклеточных мембран [3, 4]. По мнению ряда авторов [5], одними из самых перспективных фармакологических классов для неотложной медицины являются антигипоксанты. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что наличие антиоксидантных свойств у большинства препаратов метаболического действия усиливает их антигипоксический эффект [5, 6, 7, 8].

Индукция лекарственными средствами активности АТФ и 2,3-дифосфоглицерата

(2,3-ДФГ) может быть полезной при отделении 4-х атомов кислорода от 4-х глобул гемоглобина у тяжелых больных с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) или у кардиологических больных [9, 10, 11]. Однако работы изучающие влияния лекарственных средств на активность 2,3-ДФГ немногочисленны.

В связи с этим, **целью** нашей работы было проведено изучение влияния курсового внутривенного введения лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малата на содержание 2,3-ДФГ и напряжение кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 человек (средний возраст $63 \pm 5,9$ года) с ХСН II-IV функциональных классов (ФК), находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ». Пациенты

были разделены на 3 группы: в 1 группу включали пациентов ХСН II-III ФК, во вторую – пациентов ХСН IV ФК, третья группа (группа контроля) включала 15 человек, которые получали стандартную фармакотерапию ХСН. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию ХСН. Пациенты 2 и 3 групп дополнительно получали внутривенные инфузии этилметилгидроксипиридина малата. Всем пациентам выполнялось исходное измерение напряжения кислорода (рО₂) крови и содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах. Оценивалась динамика данных показателей после курсового внутривенного применения этилметилгидроксипиридина малата на 1-й, 3-й и 7 день. Курс лечения состоял из 7 дней. Сравнение проводили с пациентами контрольной группы, которым не вводился данный препарат.

Забор крови проводили из периферической вены до и после в/в введения этилметилгидроксипиридина малата. Первый забор крови – исходный выполняли утром натощак. Забор крови осуществляли в гепаринизированную пробирку из периферической вены в объеме 5 мл. Ежедневно, в одно и тоже время, вводили струйно внутривенно 100 мг этилметилгидроксипиридина малата (препарат разрешен к внутривенному введению у пациентов, с нарушением кровообращения и дисциркулярной энцефалопатией, согласно утвержденной МЗ РФ инструкцией по применению препарата). Курс состоял из 7 дней. Контрольный забор крови осуществляли через 30 мин после первого введения, а также на 1-й, 3-й и 7 день лечения.

значения 2,3 ДФГ были несколько выше нормальных величин, а уровень рО₂ крови снижен (таблица). Наибольшее нарушение кислородтранспортной функции отмечалось у пациентов второй группы, у которых отмечалось трёхкратное снижение содержания 2,3 ДФГ, а уровень парциального напряжения кислорода крови был снижен на 21 %.

Через 30 минут после внутривенного введения 100 мг этилметилгидроксипиридина малата, у пациентов 1-ой группы значения концентрация органического фосфата достоверно снижалось до нормальных значений и достоверно повышалось парциальное напряжение кислорода крови. У пациентов 2-ой группы концентрация 2,3-ДФГ достоверно повышалось на 28,8%, а напряжение кислорода в крови статистически значимо увеличилось.

На 3 день применения этилметилгидроксипиридина малата зафиксировано достоверное повышение уровня 2,3 ДФГ до нормальных значений у пациентов 2-ой группы, что не отмечалось у пациентов контрольной группы.

Величина рО₂ и 2,3ДФГ до и после введения этилметилгидроксипиридина малата

Группы пациентов	рО ₂			
	Исходные значения	1 день	3 день	7 день
1 группа II-III ФК ХСН (n = 18)	26,84 ± 1,37	33,84 ± 2,72*	32,68 ± 1,77*	30,9 ± 2,43
2 группа ХСН IV ФК (n = 12)	27,66 ± 2,32	32,68 ± 2,66*	30,72 ± 2,20*	31,28 ± 3,01*
Контрольная группа (n = 15)	24,92 ± 1,51	–	27,44 ± 2,35	28,23 ± 2,89
	2,3ДФГ			
1 группа II-III ФК ХСН (n = 18)	4,18 ± 0,22	3,25 ± 0,36	3,83 ± 0,67	4,27 ± 0,63
2 группа ХСН IV ФК (n = 12)	3,40 ± 0,32	3,89 ± 0,25	4,56 ± 0,51	4,04 ± 0,37
Контрольная группа (n = 15)	4,62 ± 0,51	–	4,28 ± 0,41	4,24 ± 0,45

Примечание. * различия с исходными данными статистически значимы (p < 0,05).

Определение уровня 2,3-ДФГ в цельной крови производили ферментным методом с использованием набора реагентов фирмы «RoSh», кат. № 10 148 334 001, Германия. Содержание 2,3-ДФГ рассчитывали в г/л цельной крови.

Напряжение кислорода и показатели газового состава венозной крови (mmHg) измеряли на газовом анализаторе Stat Profil рНОх Ultra (США). Анализ проводили в пределах 15 минут с момента отбора.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводились с использованием программных пакетов EXCEL 7.0, Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Из полученных результатов видно, что у пациентов 1-й группы исходные

На 7 день лечения у пациентов 1-ой группы выявлено достоверное увеличение уровня 2,3-ДФГ, тогда как показатели парциального напряжения кислорода статистически значимо увеличились у больных 1 и 2 групп на 39,9% и 23,7% соответственно. В контрольной группе изменения были незначительными и статистически не достоверными.

Парциальное напряжение кислорода увеличивалось как через 30 минут после в/в введения, так и на протяжении всего курсового лечения, статистически достоверно у пациентов всех групп.

Результаты исследования показывают, что у тяжелых больных с IV ФК ХСН компенсаторный механизм развития гипоксии ослаблен, что видно по снижению содержанию 2,3-ДФГ и низкому напряжению

кислороду в крови. После введения этилметилгидроксипиридина малата концентрация органического фосфата повышается, а сродство гемоглобина к кислороду уменьшается, и соответственно увеличивается напряжение кислорода в крови. Таким образом, внутривенное введение препарата по-разному влияет на уровень 2,3-ДФГ у больных с различными ФК ХСН. Данную реакцию можно, по-видимому, объяснить не только нормализацией 2,3-ДФГ, но и корректирующим влиянием этилметилгидроксипиридина малата на дисметаболические явления в организме, одним из механизмов которого выступает восстановление процессов газообмена и оксигенации крови в лёгких [8]. Достоверное увеличение напряжения pO_2 отмечалось только в 1 и 2 группах на всём протяжении исследования, тогда как некоторое увеличение pO_2 в контрольной группе не было достоверным, что можно объяснить стандартным лечением ХСН, приводящим к некоторому увеличению оксигенации крови.

Заключение

Установлено, что курсовое введение этилметилгидроксипиридина малата способствует восстановлению активности 2,3-ДФГ и нормализации парциального напряжения кислорода крови пациентов ХСН II-IV ФК уже через 5 дней лечения, что не отмечалось у пациентов не получающих антиоксидантный препарат. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния антиоксидантных лекарственных препаратов на показатели

эффективности лечения пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися гипоксическими состояниями.

Список литературы

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. В кн: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. – М., 2002. – С. 22–34.
2. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 50–55.
3. Неговский В.А., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. – М.: Медицина, 1987. – С. 480.
4. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы. Эксперим. и клин. фармакология. – 1998. – № 61 (4). – С. 72–79.
5. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. Вестник Росс. Акад. Мед. наук. – 1999. – № 3. – С. 18–25.
6. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга. Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – № 64 (6). – С. 31–33.
7. Горошко О.А., Чеча О.А., Демченкова Е.Ю. Способность цитофлавина влиять на антиоксидантную систему защиты организма // Биомедицина. – №4. – 2011. – С. 71–72.
8. Каргаева Т.Н. Изучение фармакологической активности этоксида при оксидативно-токсическом сердечно-лёгочном поражении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 23 с.
9. Байшукурова А.К. Образование 2,3-ДФГ в эритроцитах при экспериментальных воздействиях, изменяющих условия транспорта кислорода // дисс. к.б.н. – Ленинград, 1983. – 135 с.
10. Рядовой Г.В. Содержание 2,3-ДФГ и его влияние на сродство к гемоглобину кислорода у больных после операции на открытом сердце // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 5. – С. 31–34.
11. Киреев Р.А., Курмачева Н.А., Игнатов В.В. Перекисное окисление липидов антиоксидантная защита и содержание 2,3-дифосфоглицерата у детей, больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 13–14.