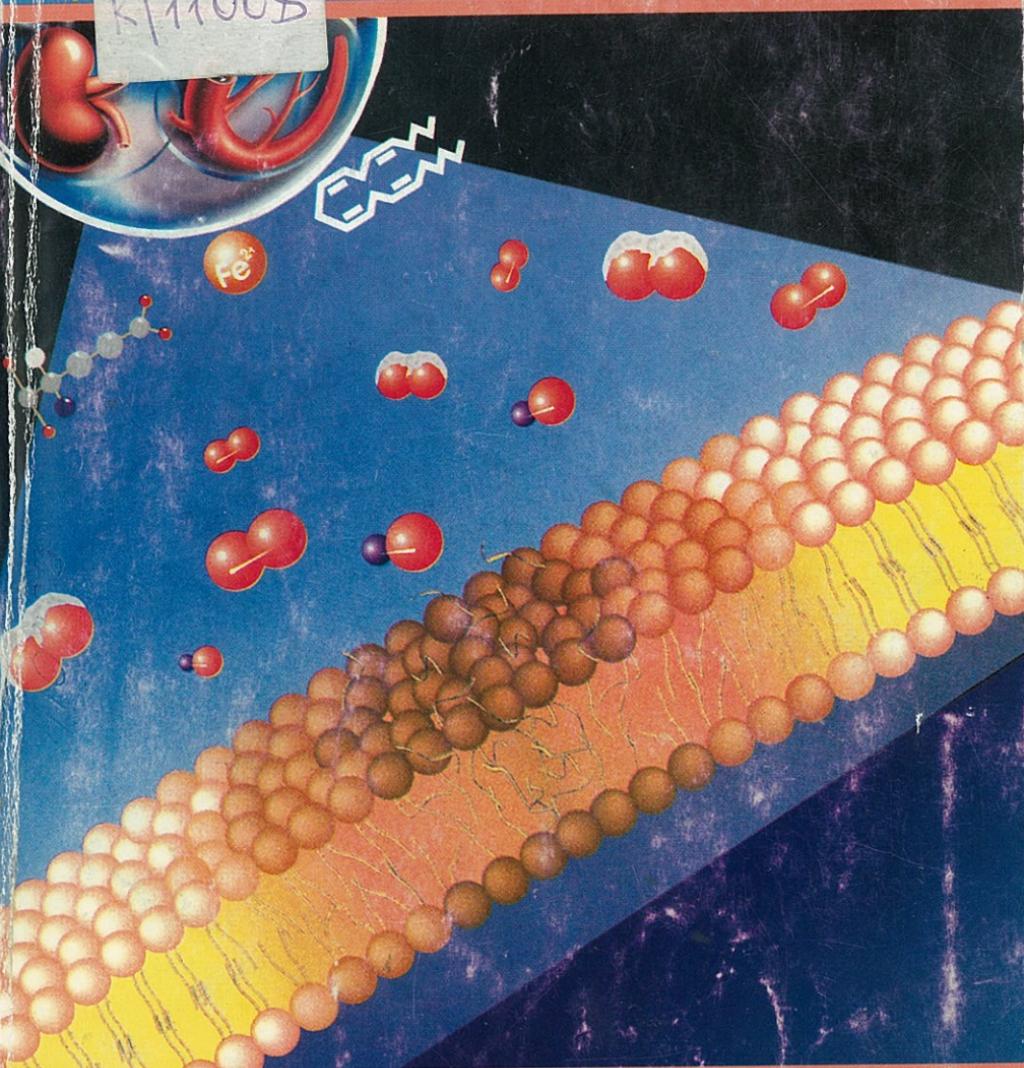


. Мир

К/11008

разлыева, Ф. Х. Камилов, Д. Х. Хунафина



**ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

к/11008

Г.Х.Мирсаева, Р.М.Фазлыева, Ф.Х.Камилов, Д.Х.Хунафина

Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом

410489



Геморрагическая лихорадка с почечным
синдромом /пэр ТР
К.С. инфекцион. болезни/. БГМУ

УДК 616.61 – 002.151 – 092 – 08

МИРСАЕВА Г.Х., ФАЗЛЫЕВА Р.М., КАМИЛОВ Ф.Х., ХУНАФИНА Д.Х.
Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа:
Башкирский государственный медицинский университет, 2000. – 234 с.

Монография посвящена актуальной для ряда регионов России проблеме патогенезу и лечению геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В книге рассмотрены роль усиления свободно-радикального окисления, снижения антиоксидантной защиты под влиянием вируса ГЛПС как механизма развития изменений в состоянии биомембран, системе гемостаза и обеспеченности организма простаноидами. Авторами обоснована необходимость использования в комплексном лечении ГЛПС препаратов антиоксидантного, антигипоксического действия, а также синтетического простагландина Е₁ – вазапростана.

Книга предназначена для студентов, клинических ординаторов, врачей-интернов, терапевтов, нефрологов, инфекционистов и для врачей других специальностей.

Рецензенты: академик РАМН, профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней ММА им.И.М.Сеченова Н.А.Мухин; д.м.н., профессор, директор Уфимского научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека А.Б.Бакиров

ISBN 5-7750-0028-5

© Башкирский государственный
медицинский университет, 2000

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5-7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ	8-17
Глава 2. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	18-38
Глава 3. ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЛПС	39-57
Глава 4. МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ ПРОСТАНОИДОВ У БОЛЬНЫХ ГЛПС	58-67
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЛПС	68-79
Глава 6. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ С НАРУШЕНИЯМИ ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И МЕТАБОЛИЗМОМ ЭНДОГЕННЫХ ПРОСТАНОИДОВ ПРИ ГЛПС	80-91
Глава 7. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛПС	92-124
7.1. АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЛПС	125-176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177-183
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	184-234

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОА – антиокислительная активность
АОС – антиокислительная система
АО – антиоксиданты
АФК – активные формы кислорода
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГП – гидроперекиси
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДК – диеновые конъюгаты
ИТШ – инфекционно-токсический шок
КД – кетодиены
ОПН – острая почечная недостаточность
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПГ Е₂ – простагландин Е₂
ПГ F_{1α} – простагландин F_{1α}
РПДФ – ранние продукты деградации фибриногена
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СОД – супероксиддисмутаза
СТ – сопряженные триены
ТБК – тиобарбитуровая кислота
TX B₂ – тромбоксан B₂
ФАК – фибринолитическая активность крови

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – опасное природно-очаговое заболевание, которое регистрируется во многих регионах России и отличается от других зоонозных вирусных инфекций тяжелым течением. Проблема изучения ГЛПС до сих пор не теряет своей актуальности. Это связано с тем, что заболеваемость в Республике Башкортостан остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению, растет частота тяжелых клинических форм с развитием угрожающих жизни осложнений. Специфические методы лечения находятся на стадии разработки, отсутствуют вакциновые препараты к местным серотипам вируса, а имеющиеся противовирусные лекарственные средства эффективны лишь в ранней стадии заболевания. К сожалению, больные зачастую поступают на лечение не в первые дни заболевания. Поэтому исследования последних лет направлены на раскрытие и уточнение механизмов патогенеза ГЛПС с целью расширения возможностей патогенетической терапии.

В последние годы общепризнано, что наиболее чувствительными к влиянию различных повреждающих факторов являются мембранные структуры клеток, которые становятся первоначальными объектами патологического воздействия. В связи с этим, большое внимание уделяется исследованию перекисного окисления липидов и участию этого процесса в развитии многих патологических состояний, в том числе и вирусной этиологии. Среди них особое значение приобретают те заболевания, которые сопровождаются одновременным нарушением системы гемостаза. В работах Х.С.Хаертынова, В.А.Анохина (121), О.В.Тихомировой, В.В.Ивановой (284), Е.К.Каблуковой (130) показана важная роль интенсификации ПОЛ в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций. Изучено изменение основных показателей процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы у больных корью (260). Значение перекисного каскада в патогенезе вирусных

гепатитов показана в работах В.П.Дядик (102), В.Б.Барановской (25), М.В.Юневой (309), Г.С.Дементьевой (91).

Как и другие вирусные инфекции ГЛПС должна сопровождаться изменениями про-антиоксидантного равновесия, тем более, что течение данного заболевания характеризуется значительными изменениями гемостаза, нарушениями в микроциркуляторном русле, развитием гипоксемии и тканевой гипоксии. В единичных работах (6,142) действительно показано, что у больных ГЛПС наблюдаются изменения в содержании липидов, малонового диальдегида в сыворотке крови, характерные сдвиги в интенсивности хемилюминесценции крови и мочи. В этой связи наше внимание привлек вопрос о значимости перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом и возможности более эффективного лечения больных путем включения в комплексную терапию препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действиями.

Важным представляется также исследование таких универсальных внутриклеточных биорегуляторов, как простаноиды. Их роль в патогенезе ГЛПС практически не изучена. Считаем, что изучение метаболизма продуктов эйкозаполиеновых кислот будет способствовать лучшему пониманию механизмов острой почечной недостаточности и геморрагического синдрома, сопровождающих ГЛПС.

В данной монографии представлены результаты исследований процессов пероксидации липидов, внутрисосудистого свертывания крови и простаноидов у больных ГЛПС. Предложена схема патогенеза развития заболевания, отражающая взаимосвязь и последовательность интенсификации перекисного окисления липидов, снижения антиоксидантной защиты, активации внутрисосудистого свертывания крови с депрессией фибринолиза и нарушений соотношения отдельных классов простагландинов. Обоснована необходимость включения в комплексное лечение больных антиоксидантных препаратов и синтетического простагландина Е₁ – вазапростана. Надеемся, что предлагаемая

книга окажется полезной для врачей различных специальностей и студентов, будет способствовать не только более глубокому пониманию отдельных этапов патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, но и улучшению диагностики, а также повышению эффективности лечения больных. Будем искренне благодарны за критические замечания и возражения читателей.

ГЛАВА I

Современные аспекты патогенеза ГЛПС

ГЛПС представляет собой вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) (266,288).

Патогенез ГЛПС весьма сложен и изучен далеко не полностью (89,266,288). Трудности в исследовании и раскрытии механизмов развития ГЛПС связаны с отсутствием экспериментальной модели заболевания. Изучение патогенеза проводится на основании клинических наблюдений и аутопсийных материалов (33). За последние десятилетия достигнуты определенные успехи в выяснении ряда узловых пунктов патогенеза этого тяжелейшего заболевания.

Вirus ГЛПС внедряется чаще всего через дыхательные пути, пищеварительный тракт, в некоторых случаях – через поврежденные кожные покровы (32,74,265,288). Вирусемия определяется в течение 1 - 2 недель болезни (348,466,475). Размножение вируса происходит в лимфатических узлах и системе тканевых мононуклеарных макрофагов (33,74,288,348). Дальнейшее развертывание заболевания ГЛПС связано с непосредственным действием возбудителя на сосудистую систему. Первое предположение о происхождении геморрагического и почечного синдромов в результате непосредственного воздействия вируса ГЛПС на сосудистую стенку, выдвинутое американским ученым A.Steer (463), было подтверждено исследованиями отечественных и зарубежных авторов (131,139,149,208,299,411,465). В последующие годы с использованием более совершенных методов исследования было изучено состояние сосудистой стенки (87). Показано, что 5-нуклотидаза прочно связана с клетками, в том числе сосудистым эндотелием, и ее появление в сыворотке

крови может отражать повреждение стенки сосуда. В олигоанурическом периоде активность 5-нуклеотидазы сыворотки была почти в 6 раз выше, чем у здоровых, что свидетельствовало о значительном повреждении сосудистого эндотелия (89). Увеличение фактора Виллебранда на всем протяжении заболевания, также являлось подтверждением вовлечения сосудистого эндотелия в патологический процесс (87, 287).

Электронная микроскопия при ГЛПС показала разбухание эндотелиальных клеток, их гибель с повреждением базальной мембранны (145,348,350,384). Вирус оказывает непосредственное воздействие на стенку сосудов и опосредованное - через симпатические ганглии и высшие вегетативные центры (32,33,74,145,288), что приводит к повышенной проницаемости, хрупкости и ломкости сосудистой стенки. Ш.И. Ратнером еще в 60-х годах было показано нарушение проницаемости сосудов, как важного звена патогенеза ГЛПС (246). Свое предположение о повышенной проницаемости сосудистой стенки автор обосновывал отмечаемым при ГЛПС скоплением крови, наклонностью к гипопротеинемии. В периоде олигоурии ее проницаемость для жидкости была выше, чем в контроле почти в 4 раза, процент потери белка оказался в 14 раз выше, концентрация гиалуроновой кислоты превышала контрольные показатели в несколько раз, что тоже подтверждало предположение о повышенной проницаемости сосудистой стенки (145,292). Установлена корреляция между проницаемостью сосудистой стенки и диспротеинемией (повышением уровня α_2 -, снижением количества γ -глобулинов и альбуминов) у больных ГЛПС (145). Речь идет о так называемом глобулиновом факторе проницаемости. Этот фактор, как известно, тесно связан с ионами кальция, уровень которого - в периоде олигоанурии понижен. В противовес предыдущим исследованиям было выявлено снижение содержания гиалуроновой кислоты в стенке кровеносных сосудов. Высказано предположение, что деполяризация соединений гиалуроновой кислоты, входящих в состав основного цементирующего вещества стенки кровеносных

сосудов, наряду с изменениями соотношения количества белковых фракций сыворотки крови и снижением уровня ионов кальция, имеет определяющее значение в механизме развития повышенной проницаемости сосудистой стенки при ГЛПС. На более современном уровне проницаемость сосудов изучена Ю.Л. Федорченко (289,290). Установлено значительное повышение проницаемости для жидкости и белка в периоды олигоанурии и полиурии.

Таким образом, повышение проницаемости сосудистой стенки является одним из начальных нарушений, играющих важную роль в патогенезе ГЛПС.

В литературе имеются сведения о том, что существенная роль в патохимических механизмах патологически повышенной проницаемости, кровоточивости и нарушениях микроциркуляции принадлежит группе биологически активных веществ, таких как, серотонин, гистамин, гепарин, также калликреин-кининовой системе (145,186,258,259,262,277,278,291). Было обнаружено повышение гистамина в сыворотке крови, зависящее от тяжести ГЛПС (258,259), гистаминсвязывающая способность сыворотки крови, напротив, в течении заболевания была снижена, особенно у наиболее тяжелых больных. Показано снижение концентрации серотонина и суточной экскреции 5-оксииндоуксусной кислоты (5-ОИУК) с мочой уже в лихорадочном периоде заболевания (145). Установлена прямая зависимость между дальнейшим снижением содержания серотонина в крови и геморрагическим синдромом. Выявлена отчетливая зависимость между снижением содержания серотонина и гипотонией, имеющей место у ряда больных. Авторы подчеркивают, что при развитии гипотонии наблюдается увеличение содержания гистамина в крови на фоне резко повышенной проницаемости сосудов и ярко выраженных явлений геморрагического диатеза, а также почечной недостаточности.

Согласно же данным Ю.Н. Сидельникова (258,259), у больных ГЛПС наблюдается повышение общего серотонина в плазме, наиболее значительное в лихорадочном периоде и в периоде ранней апирексии. При тяжелой форме

уровень серотонина был наиболее высок, тогда как при легкой – имелась лишь тенденция к повышению.

Как известно, кининам принадлежит важнейшая роль в регуляции сосудистой проницаемости, гемодинамики и микроциркуляции. Изучение состояния кининовой системы у больных ГЛПС показало повышение её активности на протяжении всех периодов заболевания (205,277,278). При легкой форме ГЛПС наблюдалось умеренное повышение активности с нормализацией к периоду реконвалесценции. Среднетяжелая и особенно тяжелая формы сопровождались значительной активацией этой системы, начиная с периода олигурии, без нормализации даже при выписке больного из стационара.

При одновременном сравнительном изучении уровней серотонина, гистамина и состояния кининовой системы у одних и тех же больных (289,290) наибольший подъем активности в процентах к контролю на всем протяжении заболевания приходилось на калликреин-кининовую систему. В меньшей степени отмечалось повышение уровня гистамина и еще в меньшей – серотонина. Максимальная активность калликреин-кининовой системы совпадала с периодом полиурии, а повышение концентраций гистамина и серотонина – олигоанурическим периодом. Корреляционный анализ показал слабую связь между уровнем серотонина и проницаемостью сосудов, средней силы связь между концентрацией гистамина и проницаемостью сосудов, сильной степени связь между содержанием калликреина и проницаемостью сосудов. Идентичные данные были получены при определении корреляционной связи между показателями микроциркуляции (186,289,290). Согласно результатам данного исследования в механизме нарушения сосудистой проницаемости у больных ГЛПС наибольшее значение имеет калликреин-кининовая система, в меньшей степени – гистамин и еще в меньшей – серотонин.

Таким образом, в настоящее время достаточно хорошо установлено участие гистамина, серотонина и кининовой системы в патогенезе ГЛПС. Вместе с тем, роль такой группы биологически активных веществ, как простагландины и тромбоксаны, имеющих важное значение в развитии сосудистых нарушений и тканевой гипоксии, (298,313,348,393,441) при ГЛПС изучено недостаточно и требует уточнения.

Как известно, к механизму развития повышенной сосудистой проницаемости имеет отношение дефицит витаминов С и Р, обладающих выраженным антиоксидантным действием. Оказалось, что для ГЛПС характерно снижение количества витамина С в крови и выделение витаминов С и Р с мочой (145). Поэтому, с целью коррекции дефицита данных витаминов авторы рекомендуют больным ГЛПС назначение рутина и аскорбиновой кислоты.

Нарушение сосудистой проницаемости приводит к определенным нарушениям в органах и системах. Так, изучение центральной гемодинамики показало усиление сердечного выброса в лихорадочном периоде заболевания в связи с увеличением объема циркулирующей крови и тахикардией на фоне снижения артериального давления и общего периферического сопротивления без возрастания пропульсивной способности сердечной мышцы (109). С наступлением олигоурии выявлены совершенно иные сдвиги: происходило уменьшение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда, обнаруживалась тенденция к снижению объема циркулирующей крови, отчетливо повышалось периферическое сопротивление. Таким образом, в периоде олигоанурии ГЛПС изменения гемодинамики соответствовали гипокинетическому синдрому. Эти данные, полученные А.П. Заевым, согласуются с данными других авторов (47,348,394,463,482). Однако, при сравнении олигоурического периода ОПН при ГЛПС с ОПН другой этиологии можно отметить гиперволемию и гиперкинетический синдром, характерные для ОПН иного генеза. Отсутствие гиперволемии при ГЛПС, видимо, связано с

нарушением сократительной способности миокарда, с одной стороны, и повышением сосудистой проницаемости и плазмопрееей в ткани, с другой. Немаловажное значение имеет, возможно, и потеря жидкости вследствие рвоты.

В дальнейшем наступление полиурии характеризовалось появлением гиперкинетического синдрома (15,47,109,348,394,482). Гиперволемия в этом периоде ГЛПС способствует возврат жидкой части крови в сосудистое русло. Этим, возможно, объясняется усиление деятельности левого желудочка и синдром гиперциркуляции (266). При выписке больного из стационара на фоне исчезновения основных симптомов ГЛПС центральная гемодинамика при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания оставалась еще нарушенной (15,47,109,266,348,394).

Повреждение мелких сосудов — одна из важнейших сторон патогенеза ГЛПС (74,266,288). Сосуды микроциркуляторного русла являются ответственными за те или иные изменения проницаемости в процессе обмена между тканями и кровью. Проведенные исследования (22,31,79,245,289,301) обнаружили генерализованные изменения микроциркуляции при ГЛПС, характеризующиеся периваскулярным отеком, уменьшением соотношения диаметров артериол и венул, числа функционирующих капилляров, наличием внутрисосудистой агрегации эритроцитов, вызывавших замедление кровотока не только в капиллярах, но и в посткапиллярных венулах, а также в артериолах.

Повреждение мельчайших сосудов при ГЛПС, участвующих в микроциркуляции, тесно связано с изменением реологических свойств крови. Многими исследователями (87,89,301) уже в лихорадочном периоде заболевания было выявлено увеличение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, а также уменьшение объема циркулирующей крови за счет плазменной фракции (266). При изучении структуры эритроцитов показано нарастание числа шиповидных, особенно деформированных, а также деструктивных клеток и их обломков (88,267,348). Наряду с изменением морфологии эритроцитов

наблюдались и функциональные отклонения в виде снижения деформабельности, увеличения свободных эритроцитарных агрегатов, усиления агрегации эритроцитов (266,267,268).

Из вышесказанного следует, что при ГЛПС наблюдаются значительные расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции. Очевидно, что нарушения сосудистой проницаемости, в результате которой происходит утечка плазмы из сосудистого русла, лежат в основе гиповолемического шока и коллапсов, нарушения кровообращения в почках, отека интерстициальной ткани и развития ОПН (266,267,268).

Повреждение эндотелия сосудов, агрегация тромбоцитов, нарушения гемодинамики и микроциркуляции, активация кининовой системы, повышение сосудистой проницаемости приводят к развитию другого ведущего синдрома – диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) (4,97,228,263,266,288). К изучению внутрисосудистого свертывания крови у больных ГЛПС внимание исследователей приковано с первых дней описания заболевания. Так, были указания на тромбоцитопению (1,48,274,341,401,403,434), повышение адгезии и агрегации тромбоцитов (1,79,381), снижение фибринолитической активности и повышение уровня фибриногена крови (134,137,225,226,227). Наряду с вышеописанными результатами в литературе прошлых лет имеются сообщения о развитии ДВС-синдрома у больных ГЛПС (2,97,199,225,262,263,342,343,388,425). Анализ синдрома ДВС при этом заболевании позволил выявить некоторые его особенности: тромбоцитопению потребления (185,266,288,348,417,425,487), отсутствие падения фибриногена (137,185,227,228,287), наступающие при развитии ДВС-синдрома на фоне других заболеваний. Установлено участие ДВС в генезе таких важных клинических синдромов ГЛПС, как геморрагического и ОПН (185,228,266,288,348), подтверждением которых явились результаты наших исследований.

Что касается конкретных причин и особенностей развития ДВС крови при ГЛПС, то необходимо иметь в виду, прежде всего, роль повреждения сосудов микроциркуляторного русла под влиянием вируса ГЛПС, имеющего, как известно, особую тропность к эндотелию сосудов (266,288). Он, кроме повреждения эндотелия сосудов, воздействует и на тромбоциты, усиливая их агрегационные и адгезивные свойства (343,348,388). Все это создает предпосылки для развития внутрисосудистого свертывания крови (348,465). Среди инициальных повреждающих сосудистую стенку факторов в литературе упоминаются и иммунные комплексы (287,348,350). Вопрос о роли иммунологических нарушений в патогенезе ГЛПС привлекает большое внимание отечественных и зарубежных исследователей (14,74,145,248,266,280,287,288,317,344,361,400). В настоящее время не вызывает сомнений участие иммунопатологических механизмов в генезе ОНП при ГЛПС (248,280,287,288,348,400,475). Важная роль в реализации данных механизмов принадлежит аутоиммунному фактору, и, в частности, продукции противопочечных антител (14,248,249,280,288). Подтверждением этому служат высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, высокие титры аутоантител в сыворотке крови, повышение содержания иммуноглобулинов G и плазматических клеток в периферической крови (27,74,105,191,202,248,249,287). По мнению Р.М. Фазлыевой и соавт. (288) иммунные комплексы, откладываясь в виде депозитов на базальной мемbrane клубочков, являются начальным звеном патогенеза ГЛПС. Вызывая развитие ОНП, иммунные комплексы провоцируют и другие пусковые механизмы, тем самым обуславливая клиническую симптоматику заболевания. Однако, данное положение оспаривается и требует уточнения (248).

Изучаются молекулярно-биологические аспекты патогенеза ГЛПС. Предполагается, что мишенью для действия ханта-вирусных токсических белков служат специфические мембранные белки эндотелиальных клеток стенок кровеносных сосудов, что и приводит к нарушению целостности

последних (190). Полагают, что наиболее вероятными претендентами на роль токсического белка являются продукты трансляции М-сегмента вируса.

Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время фактов, можно представить лишь общую схему патогенеза ГЛПС с отдельными фрагментами развития заболевания. Наиболее неизученными остаются самые ранние и наиболее важные нарушения (266,288).

В патогенезе вирусных заболеваний существенное значение придается процессам дестабилизации клеточных мембран. Среди механизмов повреждения мембран важное значение имеют усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся продукты пероксидации оказывают повреждающее действие на структурную и функциональную полноценность биологических мембран.

Проявлению повреждающего действия перекисных соединений препятствует сложная система, которая предупреждает образование перекисей и обеспечивает их разрушение (17). Антиоксидантная система включает как ферментативный, так и неферментативные механизмы защиты клеток и субклеточных структур.

Однако, вопросы нарушения ПОЛ при ГЛПС ограничиваются единичными сообщениями, касающимися определения малонового диальдегида и ацилгидроперекисей (141,142) и хемилюминесценции крови и мочи (5).

Можно предположить, что циркулирующие продукты ПОЛ оказывают влияние на клеточные мембранны сосудистого эндотелия, ранние повреждения которых вирусом ГЛПС неизбежно ведет к дисфункции сосудов с выраженным нарушениями процессов микроциркуляции и развитию гипоксии органов и тканей.

Согласно современным представлениям усиление процессов ПОЛ существенно повышает проницаемость сосудов. Возможно, что развитие

нарушений ПОЛ не является исключением для проницаемости сосудов и при ГЛПС.

Кроме того исследования ПОЛ при ГЛПС представляет особый интерес, поскольку существует двусторонняя взаимосвязь между ПОЛ и гемостазом (285).

Важным фактором нарушения функции почек при ГЛПС является также развитие гипоксии почек. Об этом свидетельствуют не только нарушения микроциркуляции, но и изменения ряда окислительных ферментов в моче больных ГЛПС (228,266). Вместе с тем, роль такой группы биологически активных веществ, как простагландини и тромбоксаны, имеющих важное значение в развитии сосудистых нарушений и тканевой гипоксии (298,313,393,441) при ГЛПС изучено не достаточно и требует уточнения,

Очевидно также, что отдельные механизмы патогенеза ГЛПС тесно связаны между собой и могут оказывать причинно-следственное влияние. В связи с этим актуальным направлением является изучение взаимосвязи и взаимозависимости между ПОЛ и ДВС, между вазоактивными простаноидами и тяжестью острой почечной недостаточности. Мы полагаем, что аргументация начальных звеньев и уточнение отдельных сторон патогенеза ГЛПС позволят перейти к более эффективной патогенетической и, возможно, в дальнейшем, и к этиологической терапии этой тяжелейшей вирусной инфекции.

410419



ГЛАВА 2

Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в норме и при заболеваниях вирусной этиологии

Перекисное окисление липидов - не случайность и не исключение, а нормальный биологический процесс, широко распространенное, универсальное явление, модифицирующее свойства биологических мембран, важный физиологический регулятор структуры и функции, фактор, устанавливающий и поддерживающий функционирование ферментов, каналаобразователей, рецепторов (23,51,60,116,175). Процессы ПОЛ протекают во всех клетках живых организмов, главным образом, в липидных структурах мембран (23,60,116,363). Низкий уровень пероксидов, свойственный нормальным тканям, объясняется сбалансированностью в организме процессов их образования и распада (23,62,146). Этот баланс поддерживается благодаря целой системе защитных факторов, к которым относятся специализированные ферментативные и неферментативные антиоксиданты (51,116,146).

Продукты ПОЛ участвуют в процессах фаго- и пиноцитоза (419,423), пролиферации клеток (314,355,377,421,433), окислительном фосфорилировании (5), самообновлении и перестройке мембран, регуляции клеточной проницаемости (143), изменении активности мембраносвязанных ферментов эндоплазматического ретикулума (387), ингибируют синтез ДНК и деление клеток и в то же время индуцируют развитие опухолевых образований (427), участвуют в поддержании тонуса сосудов (412,420,447), инициации тромбиногенеза (387,423), биосинтезе эйкозаноидов (116,333,387,397). Та или иная степень нарушения процессов ПОЛ является угрозой для нормальной жизнедеятельности клеток и даже целого организма (116,175,372).

Понятие о течении свободно-радикальных реакций возникло на основании исследований А.Н.Баха (30), которым была сформулирована оригинальная концепция биологического окисления, известная как теория Баха-

Эглера. Кинетика свободно-радикальных процессов была подробно проанализирована и описана Н.Н.Семеновым (257). Б.Н.Гарусов (281) и Н.М.Эмануэль (308) показали, что кинетика перекисного окисления органических соединений соответствует механизму свободно-радикальных реакций. Выяснение роли этого процесса в норме и патологии явились предметом многосторонних исследований Ю.А.Владимирова, А.И.Арчакова (60), Е.Б.Бурлаковой (49), Ю.П.Козлова (143), Ф.З.Меерсона (175), А.И.Журавлева (107), М.В.Биленко (39), В.И.Ушkalовой (146) и др.

Термином «перекисное окисление липидов» (альтернативное название «свободно-радикальное окисление липидов») обозначают широкий круг процессов окисления жирнокислых компонентов липидов молекулярным кислородом, фиксируемых по появлению продуктов, имеющих максимум поглощения при длине волны 232 нм или реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (146). Этот процесс протекает по цепному свободно-радикальному механизму и характеризуется 3 стадиями (116): инициирование, продолжение и разветвление цепных реакций, обрыв цепей (рис.1).

На стадии инициирования свободные радикалы могут появляться в результате аутоокисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран (213,379). Но в кислород потребляющих биологических системах более вероятно их образование при взаимодействии молекулярного кислорода с восстановителями (рис.2), как ферментативным, так и неферментативным путями (116).

В этих реакциях полного восстановления кислорода не происходит и могут образовываться его активные формы (АФК) - супероксидный анионрадикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^{\cdot}), синглетный кислород (O_2^{\cdot}), а также не являющийся радикалом, но легко образующие радикалы, пероксид водорода (H_2O_2). АФК не стабильны, в присутствии металлов переменной валентности они могут переходить из одной формы в другую. Из всех АФК чаще всего в инициировании ПОЛ участвуют гидроперекисный и супероксид-

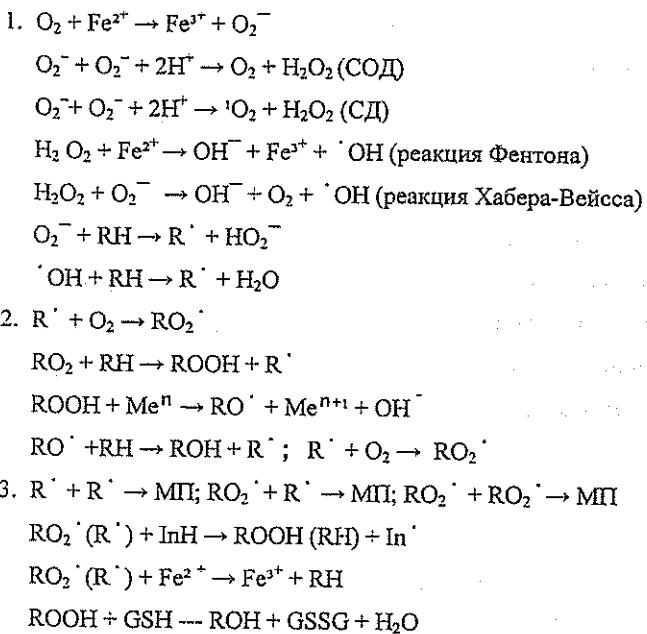


Рис. 1. Последовательность протекания реакций ПОЛ.

- 1 – инициирование цепи окисления;
- 2 – продолжение и разветвление цепи;
- 3 – обрыв цепи;
- O_2^- - супероксидный анион-радикал кислорода;
- H_2O_2 – перекись водорода;
- OH' – гидроксильный радикал;
- R' – липидный алкильный радикал;
- RO_2' – липидный пероксидный радикал;
- $ROOH$ – гидроперекись липида;
- RO' – алкоксильный радикал;
- InH и In' – антиоксидант и его радикал;
- МП – молекулярные продукты.

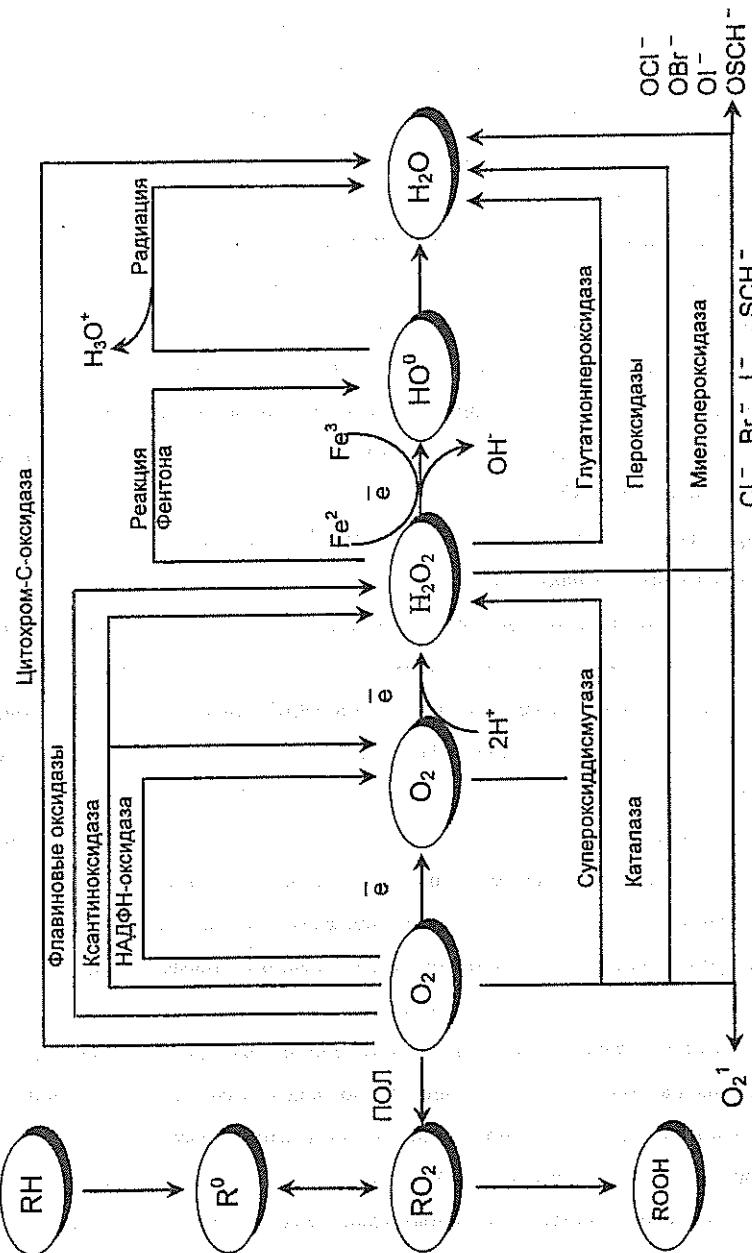


Рис. 2. Основные ферменты, участвующие в процессах пероксидации.

ный радикалы (99,428). Высокая реакционная способность АФК делают их высокотоксичными для биологических систем на всех уровнях - от молекулярно-клеточного до организменного (45,457). Они вызывают пероксидацию нуклеотидов, ДНК, белков, являясь причиной многих мутаций; активируют протеолитические ферменты; активно инициируя ПОЛ, разрушают мембранные структуры (39).

На следующей стадии продолжения и разветвления цепей кислородный радикал вступает в реакцию с ненасыщенными жирнокислотными остатками фосфолипидов мембран с образованием постоянно регенирирующих (способных продолжать радикальную цепь) жирнокислых радикалов. Встраивание кислорода в липидную структуру приводит к образованию гидроперекисей (первичных продуктов ПОЛ), имеющих форму сопряженных диеновых конъюгатов (ДК).

Гидроперекиси (ГП) достаточно лабильные вещества, способные к самопроизвольному распаду на свободные радикалы. ГП утилизируются ферментами глутатионпероксидазой, пероксидазой, глутатион трансферазой (135). Если же утилизации не происходит, развивается ряд неэнзиматических реакций с образованием вторичных продуктов ПОЛ (альдегидов и кетонов; спиртов, эпоксидов, полимеров). Из общего количества карбонильных соединений на долю МДА приходится до 40% (436). МДА активно реагирует с белками, нукleinовыми кислотами, аминокислотами, другими фосфолипидами, содержащими сульфогидрильные или аминогруппы, образуя внутри- и межмолекулярные сшивки (371). Таким образом, происходит накопление конечных продуктов ПОЛ - соединений типа оснований Шиффа (440), а также газообразных углеводородов (этан, пентан, этилен).

На каждом этапе происходит постепенное увеличение количества свободных радикалов, но не все они продолжают участвовать в цепных реакциях, часть их рекомбинирует с образованием неактивных продуктов. Это происходит на стадии обрыва цепей. Кроме того, обрыв цепных реакций возможен при взаимодействии свободных радикалов с антиоксидантами (АО),

которые представляют собой вещества различной химической природы, способные тормозить или устранять свободнорадикальное окисление органических соединений молекулярным кислородом (116,176).

Именно благодаря существованию постоянно функционирующей антиоксидантной системы, процессы ПОЛ поддерживаются на определенном низком физиологическом уровне, который характерен здоровому организму. В настоящее время под антиоксидантами понимают широкий класс веществ различной химической природы, которые способны тормозить или устранять свободно-радикальное окисление органических соединений (176). В зависимости от точки приложения действие антиоксиданта может осуществляться посредством одного или нескольких механизмов (рис.3), при этом действующие по механизмам II, III, V, VI иногда называются превентивными антиоксидантами, в то время как пути I и IV характерны для ингибиторов АКМ, действие которых в достаточной мере специфично. Антиоксиданты делятся на эндогенные (природные - биоантиоксиданты) и экзогенные - синтетические (116). Группа биоантиоксидантов является необходимым компонентом всех тканей и клеток живых организмов, где они в нормальных физиологических концентрациях поддерживают на постоянно низком уровне свободнорадикальные процессы (40). К ним относятся ферменты, витамины, различные высоко- и низкомолекулярные метаболиты. Экзогенные АО представляют фенозаны, ионол (бутилокситолуол), пробукол, галлаты, производные 1, 4 - дигидропирида и другие.

Первый и самый важный ферментативный АО - супероксиддисмутаза (СОД), которая инактивирует супероксидный анион радикал с образованием перекиси водорода (5,116,323). СОД является преимущественно внутриклеточным энзимом, и в межклеточных жидкостях (плазма крови, лимфа, синовиальная жидкость) быстро, в течение 5-10 минут, разрушается (176). В то же время обнаружена экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма СОД (Э-СОД) – Cu, Zn-содержащий гликопротеин, состоящий из четырех субъединиц, молекулярная масса каждой из которых составляет около

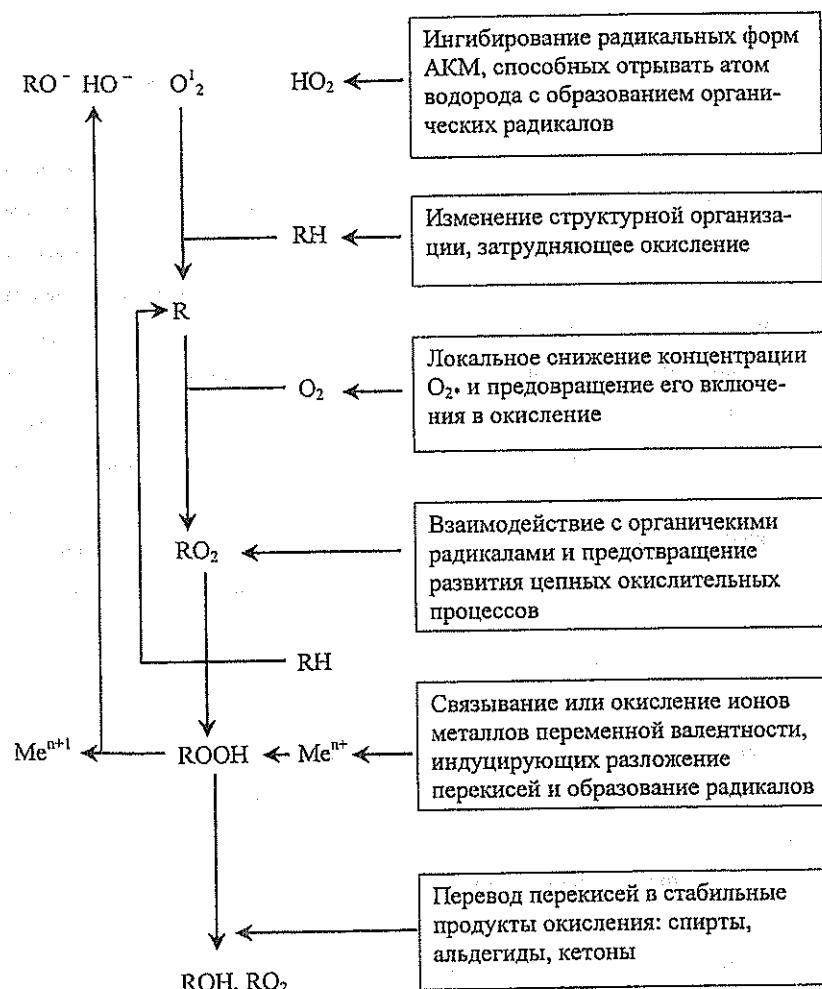


Рис.3. Механизмы антиоксидантного действия.

30 кД (391). Предполагается, что Э-СОД распределена во всем организме и локально защищает эндотелиоциты, не вмешиваясь в процесс генерации АКМ гранулоцитами и киллинга микроорганизмов (391).

H_2O_2 быстро и эффективно обезвреживается другим антиоксидантным ферментом - каталазой, с образованием воды и молекулярного кислорода (116,390). Кроме того, каталаза может выступать источником образования АКМ, так, около 0,5% кислорода, образующегося в результате разложения H_2O_2 , возникает в возбужденном синглетном состоянии (305).

Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность, почти не требуют энергии активации, скорость реакции этого энзима лимитирует лишь скорость диффузии субстрата к активному центру. В то же время ввиду высокой молекулярной массы каталаза плохо проникает внутрь клеток (135), во внеклеточных жидкостях быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов. Поэтому фармакологическое применение каталазы ограничено. Вместе с тем, показано, что применение СОД в комплексе с каталазой значительно эффективней в защите клеток от окислительного стресса (399,405). Более того, получены ковалентно связанные альдегиддексстраном конъюгаты каталазы и СОД, где альдегиддексстрон выполняет роль связующего мостика, существенно не изменяя активность ферментов (171).

Для инактивации перекиси водорода существует еще один важный фермент - глютатионпероксидаза (ГПО), содержащая в своем активном центре селен (5,116). При недостатке селена в рационе питания уменьшается уровень ГПО, что снижает устойчивость организмов к окислительному поражению и может приводить к развитию свободно-радикальной патологии, аналогичной авитаминозу Е и характеризующейся разрушением эритроцитов, некрозом и ожирением печени (5). Селеновые ГПО играют важную роль в регуляции биосинтеза эйкозаноидов, контролируя содержание органических прекисей и поддерживая так называемый “перекисный тонус” (408). Так, циклооксигеназа, переводящая арахидоновую кислоту в циклоэндогидроперекись PGH_2 ,

активируется гидроперекисью, высокое содержание которой приводит к самоинактивации фермента. Предполагается, что липооксигеназа, отвечающая за синтез лейкотриенов, простациклиновые и тромбоксановые синтетазы также являются объектами перекисной регуляции (413). С этой точки зрения становится ясно, насколько важна функция ГПО в патогенезе воспалительных процессов. Глутатионтрансфераза также антиоксидантный фермент, обезвреживающий не только первичные, но и вторичные продукты ПОЛ.

Окисленный в ходе реакций глутатион восстанавливается в дальнейшем при участии внутриклеточного флавопротеина - глутатионредуктазы (45,116). Ферменты цитохром C-оксидазы и аскорбат оксидазы осуществляют восстановление молекулы кислорода без образования активных интермедиаторов (24).

Согласно современным представлениям, важным АО ферментом является церулоплазмин, обладающий супероксиддисмутазной активностью и способностью связывать аскорбат и Fe^{2+} , как потенциальных источников свободных радикалов (5,311).

Антиоксидантным эффектом обладают и витамины: жирорастворимые (токоферолы, убихиноны, β -каротин, витамины A, K) и водорастворимые (витамины C, B, P). Наибольшей антиокислительной способностью обладают токоферолы, а среди них - α -токоферол (101). Он встраивается в гидрофобный слой мембранны, стабилизирует ее, задерживает ПОЛ на стадии обрыва свободнорадикальных цепей (294,340). Сходны по строению и свойствам с α -токоферолом убихиноны (коэнзимы Q) - ряд жирорастворимых коферментов, различающихся по длине боковой цепи (Co Q_1 - CoQ_{10}). Наиболее изучены каталитические свойства коэнзима Q_{10} . Это главный АО в митохондриях клеток (5,328) и тромбоцитах человека (18). Он эффективно ингибирует АФК, OH-радикал, перекисные и алкоксильные радикалы и, кроме того, перехватывает радикалы токоферола (328,455). Роль Co Q_{10} особенно значительна в процессах переноса электронов по дыхательной цепи. В частности, доказана их электронно-транспортная функция на участке между

флавиновым ферментом и цитохромами (5). Убихион может окисляться молекулярным кислородом с образованием АФК, являясь эффективным прооксидантом в митохондриях (329). Также известно, что СоА₁₀ участвует в процессе стабилизации митохондриальных липидов (5).

Антиоксидантные свойства витамина А (ретинола) и его предшественников - каротиноидов - зависят от их концентрации. В малых дозах они проявляют себя как антиоксиданты, а в больших – как прооксиданты (5).

Антиоксидантная активность аскорбиновой кислоты, как и витамина А, дозозависима (187,380): в физиологических концентрациях она обезвреживает свободные радикалы, восстанавливает α-токоферольный радикал, тем самым возвращая α-токоферолу антиоксидантные свойства (39,455), в присутствии же ионов железа или меди становится мощным прооксидантом (323,462). Полагают, что аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты плазмы в защите липидов от перекисного окисления, так как только это соединение достаточно реакционно способно, чтобы эффективно ингибировать инициацию ПОЛ в водной фазе (356).

Перехватчиками радикалов являются также флавоноиды - витамины группы Р-рутин, кверцетин и другие (286).

Ряд веществ осуществляет антиоксидантную защиту клеток путем разрушения уже образовавшихся перекисей. К таким АО относят легко окисляющиеся пептиды, в состав которых входят SH- содержащие аминокислоты (116).

Одним из наиболее важных элементов в защите от окисления сывороточных белков и клеточных рецепторов являются хелатные соединения - ферритин, гемосидерин, трансферрин, церулоплазмин, молочная и мочевые кислоты и др. (39,322,376). Они связывают ионы металлов переменной валентности и тем самым препятствуют их вовлечению в реакции разложения перекисей.

Антиоксидантные свойства описаны также у стероидных гормонов, эстрогенов, аминокислот, альбуминов и глобулинов крови (5,116). Но, несмотря

на широкое разнообразие по химической структуре и свойствам, антиоксиданты находятся в компенсаторных взаимоотношениях, характеризующихся антагонизмом и синергизмом действия (107,196).

Таким образом, про-антиоксидантное равновесие является атрибутом нормальной жизнедеятельности организма. Отсутствие или сбой непрерывной регенерации антиоксидантной способности при воздействии патогенных факторов сопровождаются усилением процессов пероксидации и накоплением окисленных повреждений. Свободные радикалы и продукты ПОЛ оказывают системное повреждающее действие на клетку (5,39,61,459), которое проявляется, прежде всего, изменением в структуре липидного матрикса мембран. Окисляющиеся фосфолипиды образуют перекисные каналы проницаемости (клスター), проходимые для различных ионов, в частности, Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и др. Это приводит к резкому увеличению концентрации свободного кальция внутри клетки и имеет ряд тяжелейших последствий:

- за счет образования преципитатов (Са-фосфат) происходит механическое повреждение митохондриальных мембран; разобщение окислительного фосфорилирования приводит к нарушению энергоподызывающей функции клетки;
- активный выброс высокореакционных АФК из нейтрофилов способствует дальнейшему усилению ПОЛ;
- активируются гидролитические ферменты (протеазы, фосфолипазы, липазы), приводящие к структурным и функциональным нарушениям большой группы внутриклеточных макромолекул и углублению изменений микроструктуры мембран.

Мембрана теряет свои барьерные свойства и изменяется её качественный и количественный состав. Снижается её текучесть и повышается ригидность, что существенно влияет на функции липидсвязанных и липидзависимых ферментов, так как ограничивается их подвижность и доступность для субстрата (144).

Продукты распада гидроперекисей фосфолипидов взаимодействуют со свободными аминогруппами мембранных белков и инактивируют их. Активация ПОЛ вызывает окисление сульфогидрильных групп белков, повреждение ДНК, нуклеотидфосфатов, в результате чего нарушается внутриклеточная регуляция, способность к росту и делению клеток (45).

При рассмотрении физиологической роли ПОЛ заслуживают особого внимания эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены) - группа биологически активных веществ, синтезируемых клетками при участии специализированных ферментных систем (133). Процесс их биосинтеза начинается с высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран ацилгидролазой, в большей степени фосфолипазой А₂ (39). Далее арахидоновая кислота вовлекается в трансформацию по одному из двух путей: циклооксигеназному и липооксигеназному (39,133,285).

Циклооксигеназный путь метаболизма приводит к образованию двух основных групп соединений: простагландинов (ПГI₂, ПГЕ₂, ПГ F₂ и ПГD₂) и тромбоксанов (TX A₂). Липооксигеназный - к образованию либо оксикислот, либо лейкотриенов. Предшественником ПГ и TX являются неустойчивые короткоживущие циклические эндоперекиси (ПГ G₂ и ПГ H₂), образование которых катализируется ферментным комплексом, обладающим пероксидазными свойствами - циклооксигеназой жирных кислот. Циклооксигеназа неспецифична и присутствует в мембранах микросом практически всех органов (особенно в тромбоцитах). Ферменты биосинтеза простагландинов, локализующиеся главным образом в мембранах микросом или в плазматической мемbrane, наоборот, органоспецифичны (39). Простациклин (ПГ I₂) образуется в эндотелии сосудов, а также в гладких мышцах сосудистой стенки, в коре надпочечников, гладких мышцах несосудистого происхождения. Он нестабилен и легко гидролизуется в более стабильный, но неактивный метаболит (6-кето-ПГ F_{1α}), по содержанию которого определяется уровень простациклина (269).

Простагландины образуются в различных органах и тканях. Исследования показывают, что их синтез осуществляется и во всех почечных структурах: эпителиальных и мезенхимальных клетках клубочка, корковом слое, интерстициальных клетках мозгового слоя (8).

Источником синтеза TXA₂ являются главным образом активированные тромбоциты, в меньшей степени - стенка кровеносных сосудов. TXA₂ крайне нестабилен и превращается в стабильный метаболит TXB₂ (8,39).

Все циклооксигеназные продукты метаболизма арахидоновой кислоты являются вазоактивными веществами. Циклические эндоперекиси обладают разнонаправленным сосудистым эффектом, что, по-видимому, связано с нестабильностью этих соединений и их способностью быстро превращаться в разные простагландины, имеющие различную направленность сосудистого эффекта. TXA₂ проявляет мощный вазоконстриктивный эффект, а ПГ I₂ - вазодилататорный эффект (8,39,133). ПГЕ₂ при введении *in vivo* оказывает преимущественно вазодилататорный, а при введении *in vitro* - вазоконстриктивный эффект (39,133). Однако состояние тонуса сосудистых мышц, как в норме, так в патологии, определяется не этими минорными простаноидами, а соотношением между простациклином и тромбоксаном, оказывающими противоположно направленное и практически не зависящее от вида сосуда действием (39).

Кроме оказания вазоактивного эффекта, продукты циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты влияют на агрегацию тромбоцитов: ПГ H₂ и ПГ G₂ усиливают агрегацию; ПГ I₂ ингибируют агрегацию и дезагрегируют тромбоциты; TXA₂ резко повышает агрегацию и адгезию тромбоцитов (133,285).

Процесс свертывания крови рассматривается в литературе (233,462), как классический объект физиологической регуляции, который поддерживается в состоянии равновесия противодействующими силами. Ключевая роль в этом бесспорно принадлежит простаноидам.

Известно, что механизмы действия ПГ связаны с их способностью вызывать перестройку клеточных мембран, что приводит к изменению

мембранных ферментов. Также ПГ влияют на внутриклеточную концентрацию циклических нуклеотидов, стимулируя аденилат- или гуанилаткиназу, а также воздействия на фосфодиэстеразу и регулируя АТФ ферменты (442).

С другой стороны, ПГ участвуют в процессах пероксидации: они оказывают антиоксидантное действие (442,476), могут изменять проводимость мембран гладких мышц. Антиоксидантное действие ПГ также упорядочивает структуру и функции мембран, нарушение физико-химических свойств которых характерны для избытка продуктов ПОЛ (269). Учитывая специфические мембранотропные эффекты ПОЛ, можно предположить, что в условиях пероксидации повышаются коагулирующие факторы клеток крови, т.е. свободно-радикальные процессы активируют гемостатический потенциал крови и наоборот.

В последние годы внимание исследователей с точки зрения патогенетической значимости ПОЛ привлекают клетки крови, как структуры, способные быстро реагировать на повреждающий фактор активацией внутриклеточных реакций. Особенно большой интерес вызывают тромбоциты и эндотелиоциты (92,220,244,255,271,285). Тромбоциты являются основным источником продуктов ПОЛ в крови. Плазма, освобожденная от этих клеток, содержит минимальное количество пероксидов (285). Продукты ПОЛ, активируя тромбоциты, могут заметно изменять интенсивность тромбиногенеза, чем и обусловлен интерес исследователей к изучению влияния продуктов ПОЛ на функциональную активность этих клеток.

В гемостазе тромбоцитам принадлежит особая роль - они являются важнейшим фактором, от которого зависит начальный и конечный процесс тромбообразования (29,44,233). Тромбоциты способны быстро изменять свертывающий потенциал крови. Это обусловлено процессом активации, в результате которого тромбоциты преобразуют свою форму из дисковидной в округлую с появлением псевдоподий, проявляют свойства к адгезии, агрегации (обратимой или необратимой), сопровождающиеся реакцией высвобождения (29,44,92,233). Кроме того, пластины крови синтезируют, накапливают и

секретируют в кровь ряд проагрегантов, аналогов ферментов плазмокоагуляции и биологически активных соединений, влияющих на функции многих органов, что обуславливает их участие непосредственно в свертывании крови (285).

Агрегация тромбоцитов сопряжена с процессами ПОЛ в них. Продукты гипероксидации модифицируют структурное состояние мембраны тромбоцитов, что сопровождается повышением их агрегабельности, интенсификацией реакции высвобождения и выхода в кровоток коагуляционных и тромбоцитарных факторов, истощением противосвертывающих и антиагрегационных потенциалов (92,244,271,285).

На изолированных мембранах выявлено детергентное действие свободных радикалов и особенно вторичных продуктов ПОЛ: пероксидация ведет к деформации мембранныго липопротеидного комплекса, росту проницаемости мембран для протонов и воды, модификации активности мембраносвязанных энзимов в степени, приводящей к цитолизу и гибели клетки (50,92,285). Поэтому можно допустить фрагментацию и попадание в кровоток частиц мембран, обладающих тромбопластическими свойствами. Вследствие такой реакции при пероксидации обязательна активизация свертывания крови (182). Перекисное окисление липидов участвует в начальном этапе гемостаза – агрегации тромбоцитов (150). Антиоксиданты снижают активность энзимов, атакующих сфингомиелин и фосфатидилхолин, способствуя сохранению их в мембранах (92,182). Обогащение антиоксидантами повышает вязкость билипидного слоя и снижает тромбинактивирующую способность тромбоцитов (92). Предполагается, что к деструкции мембраны приводит не только воздействие липоперекисей, но также и снижение уровня антиоксидантной защиты (182). ПОЛ, возникающее в организме под влиянием ряда факторов риска, срывающих систему антиоксидантной защиты, активирует свертывание крови, что еще более усиливает возникающий патологический процесс (182).

Установлено, что причиной активации гемокоагуляции и снижения фибринолитической активности крови при атеросклерозе являются процессы

активации ПОЛ (182,147,247). Гиперкоагуляция – спутник гипоксии. По данным экспериментальных и клинических наблюдений предполагается следующая последовательность нарушений при ней: дефицит кислорода → активация ПОЛ → накопление АДФ → образование ионов Fe^{2+} → «разрыхление мембран» → рост тромболастической активности тромбоцитов, их адгезия и агрегация (125).

Активация свертывающей системы крови и интенсивности пероксидации описаны также при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, старении, вибрационной болезни, воспалительных процессах, сахарном диабете и диабетической ангиопатии, паразитарных и вирусных заболеваниях, патологии почек, беременности, злокачественных процессах, действии экотоксикантов и многих других состояниях (10,36,50,103,194,195,232).

Связь между ПОЛ и гемокоагуляцией вытекает из данных об антикоагулянтном эффекте убихинона при однократном введении его крысам (70), использования дубунола, как антиоксиданта, при лечении хронической пневмонии и бронхиальной астмы (182), церулоплазмина – при экспериментальном синдроме пероксидации (165). Вскрмливание ионола животным также обнаружило его гипокоагуляционные действия (182). Подтверждением взаимосвязи между процессами пероксидации и свертыванием крови является и антикоагулянтный эффект при введении на фоне гипероксидации – гиперкоагулемии других антиоксидантов, не обладающих противсвертывающей активностью (58,68,207,242,243,362,364,365,366,435,464,478).

При ишемической болезни сердца и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы скорость агрегации тромбоцитов сопровождается повышением содержания малонового диальдегида и снижением активности супероксиддисмутазы (110). Повышение концентрации малонового диальдегида является показателем интенсивности процессов пероксидации и косвенным признаком образования в тромбоцитах тромбоксана A_2 (92). Из

этого следует, что интенсивность ПОЛ и прокоагулянтная активность тромбоцитов нарастают параллельно.

Тромбинемия – обязательный фактор тромботических осложнений. Связь между ПОЛ и гемокоагуляцией - это связь между тромбинемией и активацией ПОЛ (244,271,285,412). Тромбоциты в этой цепи процессов являются, видимо, важным звеном, что не исключает, естественно, определенной роли других клеток крови и эндотелиоцитов (92,271,447), которые постоянно подвергаются активирующему или повреждающему воздействию оксидантов и прооксидантов (271,430,484). В норме эндотелий обладает выраженной антитромботической активностью. Тромборезистентность сосудов объясняется не только отрицательным зарядом гликокаликса, но и их способностью синтезировать различные антикоагулянты и антиагреганты (271,285). К наиболее важным из них относятся простациклин, антитромбин - III, протеин C, активатор плазминогена, фактор Виллебранда, тромбопластический фактор и фактор, активирующий тромбоциты (271,285,324,339,343,431,432,438,439,470).

Простациклин (ПГ I₂) - мощный системный вазодилататор и, что самое главное, – наиболее мощный из всех известных ингибиторов агрегации тромбоцитов (217,269,271,285) - синтезируется, как было уже подчеркнуто выше, эндотелием сосудистой стенки из эндогенных источников (арахидоновой и эйказапентаеновой кислот), а также из циклических эндоперекисей, выделяемых тромбоцитами (470). Кроме того, известно, что ПГ I₂ обладает антиагрегационным свойством, он оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы системных артерий: венечных, брюшных, бедренных, сосудов головного мозга (222).

Антитромбин III - мощный естественный антикоагулянт (29,44), образующийся в эндотелиоцитах (399) и гепатоцитах (426), способен блокировать формирование протромбиназы, нейтрализовать тромбин. Его специфический эффект значительно усиливается в присутствии гепарина, комплексы с которым он образует на поверхности эндотелия (29,44,347,446).

Другим важным антикоагулянтом является протеин С. Протеин С синтезируется в печени при участии витамина К и является ингибитором неферментных факторов свертывания крови (V и VIII). Он обладает способностью усиливать фибринолиз (346) вследствие выхода из эндотелия сосудов активатора плазминогена. Протеин С активируется малыми дозами тромбина, потенцируется протеином S, фосфолипидами и ионами Ca^{2+} (233,347).

Активатор плазминогена (ангиокиназа) – сериновая протеаза, имеющая в присутствии фибрина высокое сродство к плазминогену (29,44,233,271). Ее выброс в кровь активируется вазоактивными агентами, физической нагрузкой, окклюзией сосудов (431).

Фактор Виллебранда синтезируется эндотелиальными клетками (345,398), участвует в адгезии тромбоцитов к коллагену, фибробластам и агрегации тромбоцитов в присутствии ристомицина (324). Дефицит фактора Виллебранда сопровождается резким нарушением адгезивности тромбоцитов (233).

Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), образуется в эндотелии под действием продуктов липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты – лейкотриенов С-4 и Д-4 (271). Функция ФАТ – агрегация и дегрануляция тромбоцитов, т.е. процессов, которые сопровождаются высвобождением ряда биоактивных веществ (285,439). Кроме того, эффекты ФАТ распространяются на многие клетки и органы, что позволяет рассматривать его как универсальный медиатор межклеточных взаимодействий (253).

Тромбопластический фактор – мембранный гликопротеин, аналог плазменного кофактора агрегации III, содержит апопротеин III (271). Тромбопластическая активность интактного эндотелия невелика, однако при обнажении субэндотелиального слоя, когда на поверхности появляются АДФ, Ca^{2+} , коллаген, серотонин, катехоламины, эластин, тромбин, фактор Виллебранда, токсины микробов, химические, физические воздействия,

активность компонентов комплемента, тромбоцитарных агрегатов резко возрастает (29,44,217,432).

Таким образом, выстилая просвет сосудов изнутри, эндотелий удерживает элементы крови в сосудистом русле, препятствует их миграции в интерстициальное пространство, образует и выделяет в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов (простациклин), продуцирует тканевой активатор фибринолиза, содержит тканевой тромбопластин и фиксирует на своей поверхности антикоагулянтный комплекс антитромбин III + гепарин. Эндотелий сосудов играет важную роль в сохранении жидкого состояния крови и предупреждения тромбозов. Он оказывает существенное влияние на механизмы первичного и плазменного гемостаза. Повреждение эндотелия приводит к снижению его тромборезистентности, активации процессов свертывания крови и микротромбообразованию.

В настоящее время в литературе имеется множество свидетельств об универсальной роли свободнорадикального окисления липидов в регуляции гомеостаза (206) и значении ПОЛ в причинно-следственных механизмах развития разнообразных патологических состояний. Так, ускорение свободнорадикальных процессов описано при атеросклерозе (154,247), ишемической болезни сердца (110,111,123,229), гипертонической болезни (56,193), бронхолегочных заболеваниях (106,124,296), гастроэнтерологической патологии (156,277), болезнях почек (82,96,219,296,306), коллагенозах (7,166), стрессе (172).

Усиление процессов липопероксидации выявлено при многих инфекционных заболеваниях: сальмонеллезе (126), иерсиниозе (132), менингококковой инфекции (218), лептоспирозе (13), рожистом воспалении (163), дизентерии (167), пищевых токсикоинфекциях (83), дифтерии (158), (1997), брюшном тифе (19).

В исследованиях последних десятилетий показана важная роль интенсификации ПОЛ и в патогенезе заболеваний вирусной этиологии. Выявлено, что при острых респираторных вирусных инфекциях значительно

повышается уровень продуктов пероксидации (ДК, МДА) и снижается активность антиоксидантной защиты (121,130,284). При этом, изменение уровней продуктов ПОЛ и АОС зависело от фазы патологического процесса и наличия осложнений.

Изучено изменение основных показателей перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы у больных корью (260). Усиление перекисного каскада при одновременном снижении антиоксидантной защиты при этом заболевании послужили для исследователей основанием к включению в комплекс средств патогенетической терапии больных корью препарата хлорофиллина и тиосульфата Na. При применении данных антиоксидантных препаратов существенно сокращалась продолжительность лихорадки, уменьшалась частота осложнений, достоверно улучшились показатели ПОЛ и АОС.

Роль процессов пероксидации в патогенезе вирусных гепатитов показана в работах В.П.Дядик (102,), В.Б.Барановской (25), М.В.Юневой (309), Г.С.Дементьевой (91).Интенсификация процессов липопероксидации при вирусных гепатитах приводит к повышению проницаемости мембран гепатоцитов, нарушению их депонирующей функции, а при прогрессировании процесса - к цитолизу. Выход в кровь ферментов и ионов железа способствует дальнейшему усилинию ПОЛ. Набухание и отек гепатоцитов, их цитолиз ведет к нарушению кровообращения в печени и развитию циркуляторной гипоксии, что также усиливает перекисные процессы. Появление в крови свободных радикалов и продуктов ПОЛ создают благоприятные предпосылки для активизации процессов пероксидации в мембранах клеток других органов и тканей, особенно клеток крови.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о существовании тесной функциональной зависимости между гемостазом и свободно-радикальными процессами, что позволяет предположить об изменении любого звена в этих системах и сдвигах как в процессах гемостаза, так и ПОЛ.

Поскольку геморрагическая лихорадка с почечным синдромом характеризуется значительными изменениями в системе внутрисосудистого свертывания крови, нарушениями в микроциркуляторном русле, развитием гипоксемии и тканевой гипоксии, наше внимание привлек вопрос о значимости изменений ПОЛ в патогенезе данного заболевания и их роль в нарушении гемостаза. Как и другие вирусные инфекции, ГЛПС должна сопровождаться изменением про- антиоксидантного равновесия. В единичных работах (6,142) действительно показано, что у больных ГЛПС наблюдаются изменения в содержании липидов, ТБК-реагирующих веществ в сыворотке крови, характерные сдвиги в интенсивности хемилуминесценции крови и мочи. Поэтому мы сочли целесообразным углубленно изучить патогенетическую роль и значение процессов пероксидации в развитии ведущих синдромов ГЛПС, включая, прежде всего, нарушения гемостаза и ОПН, а также расширить возможности более эффективного лечения больных ГЛПС путем включения в комплексную терапию препаратов антиоксидантного действия.

ГЛАВА 3

Интенсивность липопероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Интенсивность ПОЛ изучено у больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести течения заболевания на фоне общепринятой лекарственной терапии (гипосенсибилизации, коррекции водно-электролитного баланса, устранения гемодинамических нарушений и дезинтоксикации).

В качестве показателей, характеризующих интенсивность ПОЛ, использовано содержание в крови больных ГЛПС первичных и вторичных продуктов липопероксидации – изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов, ТБК- реагирующих продуктов. Состояние антиоксидантной системы оценивалось по показателям активности каталазы и общей антиокислительной активности плазмы крови.

3.1. Содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов у больных ГЛПС

Изучение изолированных двойных связей (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), сопряженных триенов (СТ) и кетодиенов (КД) проводилось в липидных экстрактах сыворотки крови у больных легкой, среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС. Результаты исследований обобщены в таблицах 3.1.1- 3.1.3.

При легкой форме ГЛПС изменения содержания продуктов ПОЛ были незначительными (табл.3.1.1). Так, в начальный период для гептановой фазы было характерно достоверное увеличение ДК в сравнении с нормальными показателями в 1,3 раза ($1,52\pm0,07$ Ед/мл против $1,21\pm0,08$ Ед/мл у здоровых), СТ и КД - в 1,2 раза ($0,20\pm0,05$ Ед/мл против $0,16\pm0,04$ Ед/мл); уровень

изопропанол – экстрагируемых ДК был выше в 1,2 раза, СТ и КД – в 1,1 раза. Изменения содержания ИДС оказались статистически не достоверными в обеих фазах. В последующие периоды заболевания у больных этой группы наблюдалась тенденция к снижению содержания первичных и вторичных молекулярных продуктов ПОЛ с нормализацией показателей в периоде восстановленного диуреза. ДК перед выпиской из стационара составили $1,29 \pm 0,05$ Ед/мл ($p > 0,05$) и $3,49 \pm 0,12$ Ед/мл ($p > 0,05$) в гептановую и изопропанольную фазы соответственно; СТ и КД – $0,17 \pm 0,01$ Ед/мл ($p > 0,05$) и $1,55 \pm 0,14$ Ед/мл ($p > 0,05$). Наблюдалось статистически достоверное изменение относительного коэффициента, характеризующего содержание первичных молекулярных продуктов ПОЛ (E_{232}/E_{220}) на всем протяжении заболевания с нормализацией показателя перед выпиской больного из стационара в периоде восстановленного диуреза. Изменения же коэффициента, характеризующего содержание вторичных продуктов ПОЛ (E_{278}/E_{220}), не были статистически достоверны во все периоды ГЛПС.

Таким образом, у больных легкой формой ГЛПС существенной активации процессов липопероксидации не выявлено. Некоторое накопление первичных продуктов ПОЛ в начальном периоде заболевания сменяется снижением до уровня здоровых в процессе общепринятой лекарственной терапии. Исследование уровней продуктов липопероксидации у больных среднетяжелой формой ГЛПС показало, что глубина происходящих изменений у данной группы более значительна по сравнению с легкой формой ГЛПС. В лихорадочном периоде (табл.3.1.2) уровень ИДС в гептановой фазе превышал нормальные показатели в 1,6 раза, ДК – 1,7 раза, а СТ и КД – в 2,2 раза. Для изопропанольной фазы были характерны менее выраженные изменения: содержание ДК превышал нормальные показатели в 1,3 раза, СТ и КД – в 1,2; уровни ИДС были статистически недостоверны. В олигоанурическом и полиурическом периодах ГЛПС наблюдалось еще более значительное повышение

Таблица 3.1.1

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови больных легкой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Периоды заболевания			
		Лихорадочный	Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного диуреза
Гептановая фаза					
ИДС (ЕД/мл)	1,44±0,12	1,65±0,07	1,53±0,08	1,49±0,09	1,45±0,04
ДК (ЕД/мл)	1,21±0,08	1,52±0,07*	1,47±0,05*	1,38±0,06	1,29±0,05
СТ и КД (ЕД/мл)	0,16±0,04	0,20±0,05	0,19±0,01	0,18±0,03	0,17±0,01
E_{232}/E_{220}	0,84±0,03	0,92±0,02*	0,90±0,01*	0,89±0,02	0,86±0,01
E_{278}/E_{220}	0,12±0,02	0,12±0,01	0,13±0,02	0,12±0,01	0,12±0,01
Изогропапильная фаза					
ИДС (ЕД/мл)	4,99±0,25	5,21±0,21	5,02±0,23	5,01±0,24	5,01±0,34
ДК(ЕД/мл)	3,42±0,17	3,95±0,18	3,85±0,21	3,71±0,14	3,49±0,12
СТ и КД (ЕД/мл)	1,56±0,02	1,67±0,03	1,69±0,04*	1,59±0,05	1,55±0,14
E_{232}/E_{220}	0,68±0,01	0,75±0,01	0,76±0,02*	0,75±0,02*	0,68±0,02
E_{278}/E_{220}	0,31±0,02	0,32±0,02	0,31±0,01	0,31±0,02	0,30±0,01

Примечание: * - достоверность различий с контролем при $p<0,05$

ние содержания продуктов ПОЛ. Лишь в период восстановленного диуреза была отмечена тенденция к снижению концентрации продуктов липопероксидации. Однако в результате общепринятой лекарственной терапии нормализации показателей не происходило. Аналогичной была динамика коэффициентов E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} . Так, в лихорадочном периоде коэффициент E_{232}/E_{220} для гептановой фазы составил $0,94\pm0,02$ против значения $0,84\pm0,03$ у здоровых лиц ($p<0,057$), в разгаре заболевания он повысился до $0,98\pm0,01$ и далее наблюдалось постепенное снижение до $0,95\pm0,03$ в периоде полиурии и $0,93\pm0,01$ ($p<0,05$) в периоде восстановленного диуреза. Подобную тенденцию носили изменения коэффициента E_{278}/E_{220} в гептановой фазе: в первый период значение его было в пределах $0,16\pm0,01$ (у здоровых $0,12\pm0,02$; $p<0,05$), в олигоанурическом периоде отмечалось повышение до $0,24\pm0,01$ ($p<0,001$), в периоде полиурии появилась тенденция к снижению показателя ($0,22\pm0,01$; $p<0,001$) с сохранением статистической разницы в следующий - четвертый период болезни ($0,18\pm0,02$; $p<0,05$). Для изопропанол – экстрагируемых продуктов были достоверно значимы только изменения коэффициента E_{232}/E_{220} : в лихорадочном периоде зарегистрировано его повышение до $0,83\pm0,01$ (у здоровых $0,68\pm0,01$; $p<0,001$), в полиурическом периоде он несколько снизился и составил $0,76\pm0,01$ ($p<0,001$) и $0,74\pm0,01$ ($p<0,001$) в периоде восстановленного диуреза перед выпиской больных из стационара. Изменения коэффициент E_{278}/E_{220} в изопропанольной фазе практически не отличались от таковых у здоровых ($p>0,05$).

Таким образом, у больных среднетяжелой формой ГЛПС отчетливо выявляется накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Об этом свидетельствуют повышение уровней ИДС, СТ и КД, а также рост значений коэффициентов E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} , характеризующих содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Следует обратить внимание на тот факт, что, несмотря на проводимую общепринятую лекарственную терапию, содержание первичных и вторичных продуктов липопероксидации не нормализовалось да-

Таблица 3.1.2

Содержание продуктов липопероксидации в плазме крови больных
среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии
($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Периоды заболевания			
		Лихорадочный	Олигоану- рический	Полиури- Ческий	Восстанов- ленного диуреза
Гептановая фаза					
ИДС(ЕД/мл)	1,44±0,12	2,25±0,09 **	2,28±0,08**	2,37±0,07**	2,17±0,18**
ДК (ЕД/мл)	1,21±0,08	2,11±0,11**	2,25±0,12**	2,24±0,1**	1,93±0,05**
СТ и КД (ЕД/мл)	0,16±0,04	0,36±0,05**	0,55±0,08**	0,53±0,07**	0,38±0,04**
E_{232}/E_{220}	0,84±0,03	0,94±0,02*	0,98±0,01*	0,95±0,03*	0,93±0,01*
E_{278}/E_{220}	0,12±0,02	0,16±0,01*	0,24±0,01**	0,22±0,01**	0,18±0,02*
Изопропа- нольная фаза					
ИДС (ЕД/мл)	4,99±0,25	5,24±0,19	5,11±0,15	5,14±0,16	5,09±0,12
ДК(ЕД/мл)	3,42±0,17	4,35±0,21**	4,72±0,26**	3,95±0,16**	3,78±0,09*
СТ и КД (ЕД/мл)	1,56±0,03	1,73±0,04*	1,66±0,02*	1,77±0,03**	1,65±0,04
E_{232}/E_{220}	0,68±0,01	0,83±0,01**	0,77±0,01**	0,76±0,01**	0,74±0,01**
E_{278}/E_{220}	0,31±0,02	0,33±0,01*	0,32±0,01	0,31±0,02	0,32±0,02

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем при $p<0,05$;

** - достоверность различий по сравнению с контролем при
 $p<0,001$.

же к концу стационарного лечения. Различия с контролем во всех случаях оставались статистически достоверными. Поэтому при среднетяжелой форме ГЛПС возникает необходимость в проведении корригирующей терапии проявлений гипероксидации липидов.

Еще значительнее были изменения концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС (табл. 3.1.3). Так, уже с первых дней заболевания наблюдалось повышение уровней в гептановой фазе ИДС в 2,2 раза, ДК – 2,7 раза, СТ и КД – 3,3 раза по сравнению с показателями здоровых лиц. В изопропанольной фазе ИДС, ДК, СТ и КД превышали норму в 1,5 раза. В олигоанурическом периоде происходило дальнейшее повышение первичных и вторичных продуктов ПОЛ с достижением максимального значения ($p<0,001$). С наступлением периода восстановленного диуреза, при наличии тенденции к снижению содержания продуктов липопероксидации в плазме крови больных средние величины ИДС, ДК, СТ и КД оставались достоверно выше показателей здоровых. Изменения коэффициентов E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} имели такую же направленность. Так, для гептан-экстрагируемых продуктов в лихорадочный период коэффициент E_{232}/E_{220} составил $1,04\pm0,02$ (у здоровых лиц $0,84\pm0,03$; $p<0,001$), а $E_{278}/E_{220} = 0,18\pm0,01$ против $0,12\pm0,02$ ($p<0,001$) у здоровых. Для изопропанол-экстрагируемых продуктов коэффициент E_{232}/E_{220} был в пределах $0,78\pm0,02$ против контроля $0,68\pm0,01$ ($p<0,001$, $E_{278}/E_{220} = 0,34\pm0,01$ против $0,31\pm0,02$ ($p<0,05$)). В последующие периоды ГЛПС наблюдалось постепенное повышение значений данных показателей с максимально высоким уровнем в периоде полиурии. К периоду восстановленного диуреза в процессе общепринятой лекарственной терапии отмечалось некоторое снижение значений коэффициентов, характеризующих содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, но без нормализации даже при улучшении общеклинических параметров ($p<0,05$).

Таким образом, для тяжелой формы ГЛПС характерна более значительная интенсификация процессов пероксидации в сравнении со среднетяжелой

формой заболевания. Результаты исследования показали рост содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ более чем в 3 раза. Кроме того, проводимая общепринятая терапия снижала интенсивность ПОЛ, но не столь значительно: концентрация первичных и вторичных продуктов липопероксидации и в периоде восстановленного диуреза превышала контрольные в 1,2 – 3,6 раза. Следовательно, можно заключить, что в комплекс терапии больных тяжелой формой ГЛПС необходимо включать препараты антиоксидантного действия.

3.2 Содержание ТБК-активных продуктов у больных ГЛПС

Концентрация ТБК-активных продуктов изучалось у той же группы больных, что и исследование первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Результаты представлены в табл. 3.2.1. Проведенное в различные периоды ГЛПС изучение содержания ТБК-активных продуктов в плазме крови показало, что оно достоверно повышено на всем протяжении заболевания. Максимально высокая концентрация зарегистрирована в разгаре заболевания с тенденцией к уменьшению в последующие периоды заболевания. Однако к моменту клинического выздоровления пациентов концентрация ТБК-активных продуктов нормального уровня не достигала. Степень повышения данного показателя зависела от формы тяжести ГЛПС.

Так, средние показатели ТБК-активных продуктов у больных легкой формой в лихорадочном периоде составили $2,85 \pm 0,009$ нмоль/л ($p < 0,05$), в олигоанурическом – $3,01 \pm 0,11$ нмоль/л ($p < 0,001$), полиурическом – $2,75 \pm 0,08$ нмоль/л ($p > 0,05$) при контроле $2,6 \pm 0,05$ нмоль/л. В период восстановленного диуреза, как и при полиурии, статистически значимого отличия среднего показателя не было выявлено: $2,66 \pm 0,05$ нмоль/л, $p > 0,05$.

При среднетяжелой форме ГЛПС выявлено несколько более значимое повышение содержания ТБК-активных продуктов в плазме крови по сравнению с предыдущей группой. В начальном периоде заболевания изучаемый

показатель был высоким и отличался от контроля в 1,5 раза ($3,95\pm0,16$ нмоль/л, $p<0,001$), в олигоанурическом периоде равнялся $3,94\pm0,15$ нмоль/л ($p<0,001$). В полиурии и периоде восстановленного диуреза ТБК-активные продукты несколько снижались, но достоверно нормы не достигали: превышали контрольные значения в 1,4 раза ($3,68\pm0,21$ нмоль/л и $3,89\pm0,09$ нмоль/л соответственно). Еще более значительными оказались изменения ТБК-активных продуктов у больных тяжелой формой ГЛПС. В частности, в лихорадочном периоде концентрация их в среднем составляла $3,95\pm0,14$ нмоль/л, превышая норму в 1,5 раза. В периоде разгара геморрагических и почечных явлений этот показатель равнялся $4,58\pm0,19$ нмоль/л, что в 2 раза больше, чем в норме ($p<0,001$). Последующие периоды, как и при среднетяжелой форме заболевания, характеризовались снижением уровня ТБК-активных продуктов, но без нормализации к моменту выписки больного из стационара ($3,98\pm0,15$ нмоль/л, $p<0,001$).

Таким образом, у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС выявлено значительное увеличение содержания ТБК-активных продуктов в плазме крови, особенно в периоде разгара геморрагических и почечных явлений, являясь подтверждением усиления процессов липопероксидации в этот период.

Можно заключить, что у больных ГЛПС развивается существенное усиление процессов перекисного окисления липидов. Это подтверждается значительным повышением уровня его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада – изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, ТБК-активных продуктов. Показано, что активация процессов ПОЛ и степень накопления его продуктов зависит от тяжести течения заболевания: чем тяжелее протекает ГЛПС, тем выше уровень продуктов липопероксидации. Полученные нами данные позволяют рекомендовать определение уровня продуктов ПОЛ в качестве дополнительного диагностического теста или критерия оценки тяжести течения ГЛПС.

Таблица 3.2.1

Содержание ТБК - активных продуктов (нмоль/л) в плазме крови больных ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии($M \pm m$)

Периоды болезни	Формы заболевания		
	Тяжелая	Средней тяжести	Легкая
Начальный	$3,95 \pm 0,14^{**}$	$3,95 \pm 0,16^{**}$	$2,85 \pm 0,09^*$
Олигоанурический	$4,58 \pm 0,19^{**}$	$3,94 \pm 0,15^{**}$	$3,01 \pm 0,11^{**}$
Полиурический	$4,25 \pm 0,19^{**}$	$3,68 \pm 0,21^{**}$	$2,75 \pm 0,08$
Период восстановленного диуреза	$3,98 \pm 0,15^{**}$	$3,89 \pm 0,09^{**}$	$2,66 \pm 0,05$
Контроль		$2,6 \pm 0,05$	

Примечание: * - достоверность различий с контролем, $p < 0,05$;

** - достоверность различий с контролем, $p < 0,001$.

3.3 Показатели антиоксидантной защиты у больных ГЛПС

Изучение антиоксидантной защиты у больных ГЛПС включало определение общей антиокислительной активности плазмы крови, которое характеризует преимущественно неферментативное звено и уровень активности одного из основных ферментов антирадикальной системы – каталазы одновременно с определением интенсивности процессов пероксидации. Результаты исследований представлены в табл. 3.3.1 и 3.3.2, из которых следует, что направленность изменений средних показателей общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови у больных ГЛПС соответствует изменениям активности каталазы и зависит от тяжести течения и периода ГЛПС.

Так, средний показатель общей АОА плазмы крови у больных легкой формой в начальный период проявил некоторую тенденцию к повышению

Таблица 3.3.1

Антиокислительная активность плазмы крови (%) больных ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии ($M \pm m$)

Периоды болезни	Формы заболевания		
	Тяжелая	Среднетяжелая	Легкая
Начальный	$36,4 \pm 0,9^{**}$	$34,1 \pm 0,4^{**}$	$44,3 \pm 2,1$
Олигоанурический	$32,7 \pm 1,1^{**}$	$35,2 \pm 2,2^{**}$	$44,2 \pm 0,9$
Полиурический	$33,3 \pm 1,1^{**}$	$38,2 \pm 1,4^*$	$43,1 \pm 1,5$
Период восстановленного диуреза	$37,7 \pm 1,3^*$	$39,2 \pm 0,7^*$	$41,3 \pm 1,3$
Контроль		$42,1 \pm 1,2$	

Примечание: * - достоверность различий с контролем, $p < 0,05$;

** - достоверность различий с контролем, $p < 0,001$;

($44,3 \pm 2,1\%$), но без достоверной разницы с контролем ($p > 0,05$). В последующие периоды активность общей АОА плазмы незначительно снизилась, но также разница с контролем оказалась статистически недостоверной: в олигоанурический период – $44,2 \pm 0,9\%$ ($p > 0,05$), полиурический – $43,1 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$), периоде восстановленного диуреза – $41,3 \pm 1,3\%$ ($p > 0,05$) против $42,1 \pm 1,2\%$ у здоровых лиц. Аналогичные изменения были обнаружены при изучении активности фермента – каталазы: достоверные изменения средних показателей не наблюдались, хотя отмечалась некоторая тенденция к увеличению концентрации каталазы в начальном периоде с постепенным снижением к концу стационарного лечения. Так, в лихорадочном периоде у больных этой группы активность каталазы составила $2,32 \pm 0,16$ ($p > 0,05$), в олигоанурическом – $2,11 \pm 0,18$ мкмоль/мл*мин ($p > 0,05$); в

Таблица 3.3.2

Активность каталазы (мкмоль/мл*мин) у больных ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии ($M \pm m$)

Периоды болезни	Формы заболевания		
	Тяжелая	Среднетяжелая	легкая
Начальный	$1,01 \pm 0,09^{**}$	$1,35 \pm 0,07^{**}$	$2,32 \pm 0,16$
Олигоанурический	$0,83 \pm 0,07^{**}$	$1,47 \pm 0,08^{**}$	$2,11 \pm 0,19$
Полиурический	$1,04 \pm 0,07^{**}$	$1,64 \pm 0,06^*$	$2,09 \pm 0,24$
Период восстановленного диуреза	$1,12 \pm 0,08^{**}$	$1,74 \pm 0,05^*$	$2,06 \pm 0,17$
Контроль		$2,05 \pm 0,15$	

Примечание: * - достоверность различий с контролем, $p < 0,05$;

** - достоверность различий с контролем, $p < 0,001$.

полиурическом – $2,09 \pm 0,24$ мкмоль/мл*мин ($p > 0,05$); периоде восстановленного диуреза – $2,06 \pm 0,17$ мкмоль/мл*мин ($p > 0,05$). При среднетяжелой форме ГЛПС максимальное снижение уровней общей АОА плазмы крови и каталазы наблюдали уже в лихорадочном периоде заболевания ($34,1 \pm 0,4\%$ и $1,35 \pm 0,07$ мкмоль/мл*мин, $p < 0,001$). В динамике заболевания происходил постепенный рост средних показателей общей АОА плазмы крови и фермента – каталазы, но без нормализации даже к моменту клинического выздоровления пациента: общая АОА плазмы крови колебалась в пределах $39,2 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$), каталаза – $1,74 \pm 0,05$ мкмоль/мл*мин ($p < 0,05$). Наиболее значительное снижение активности антиоксидантной системы наблюдалось у больных тяжелой формой ГЛПС. Уровень общей АОА плазмы крови в

лихорадочном периоде составил $36,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$) против $42,1 \pm 1,2\%$ у лиц контрольной группы. В олигоанурическом периоде зарегистрирована максимальная депрессия активности антирадикальной защиты: средняя величина общей АОА плазмы была $32,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$), т.е. на $22,3\%$ ниже, чем у здоровых. В последующие периоды ГЛПС общая антиокислительная активность плазмы крови постепенно повышалась, но контроля не достигала даже к концу стационарного лечения ($37,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$).

Наряду с угнетением общей АОА наблюдалось резкое уменьшение активности каталазы, которое больше проявлялось в олигоанурическом периоде ГЛПС, когда в среднем составляла $0,83 \pm 0,07$ мкмоль/мл*мин ($p < 0,001$), снижение в 2,5 раза. В полиурическом периоде и периоде восстановленного диуреза отмечалось постепенное повышение активности каталазы. Однако, как показали результаты исследования, нормализации не наступало, выявлялось статистически достоверное различие с контролем ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено резкое угнетение активности антиоксидантной системы у больных ГЛПС. Сопоставление результатов исследования интенсивности общей антиокислительной активности плазмы и каталазы с уровнем липоперекисей при различной форме тяжести течения ГЛПС позволило установить, что легкая форма заболевания сопровождается незначительным возрастанием уровня продуктов ПОЛ при сохраненной активности антиоксидантной защиты. В то же время, интенсификация процессов ПОЛ и значительное накопление его продуктов, присущая для тяжелой формы ГЛПС, характеризуется депрессией общей антиокислительной активности плазмы, а также снижением концентрации антирадикального фермента – каталазы.

Полученные данные позволяют полагать, что тяжесть течения ГЛПС характеризуется не только активацией процессов ПОЛ, но и снижением активности общей АОА плазмы, так и антиоксидантного фермента – каталазы.

В свою очередь, подавление антиоксидантного действия каталазы потенцирует активацию процессов ПОЛ и способствует избыточному накоплению его продуктов, приводящих к реализации их повреждающего действия на структурную и функциональную полноценность мембран. Определение показателей общей антиокислительной активности плазмы и активности каталазы можно рекомендовать в качестве дополнительных диагностических и прогностических тестов, а также критерииев оценки тяжести течения ГЛПС.

В этом смысле небезынтересно представить результаты исследования показателей, характеризующих оксидантно-антиоксидантную систему при осложненном течении заболевания (ОПН, потребовавшая гемодиализ, кровотечения, ИТШ II-III ст., подкапсульные разрывы и надрывы коркового вещества почек). У данного контингента больных липопероксидация характеризовалась "всплеском" накопления продуктов ПОЛ и резким угнетением антирадикального потенциала (табл.3.3.3). Гептан-экстрагируемые диеновые коньюгаты при различных осложнениях превышали нормальные значения в 5,2 раза, а в группе сравнения (неосложненное течение тяжелой формы ГЛПС) – в 2,8 раза, сопряженные триены и кетодиены – 8 раз (в группе сравнения – 4,5 раза), коэффициент E_{232}/E_{220} , характеризующий содержание первичных продуктов ПОЛ – 2 раза, E_{278}/E_{220} , характеризующий степень накопления вторичных продуктов – 2,7 раза (при неосложненном течении – 1,2 и 1,8 раза соответственно). Содержание ТБК-активных продуктов повышалось в среднем по сравнению со здоровыми в 2,4 раза, а в группе сравнения – в 1,7. Показатели антиоксидантной защиты, в частности, общая АОА плазмы снижалась в 2,2 раза, каталаза – 4 раза, в то время как в группе сравнения в 1 и 2,5 раза соответственно.

В качестве примера приводим наблюдение. Больной Ш., 44 лет. Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма. Осл.: ОПН, анурическая стадия. ДВС-синдром (носовое кровотечение). Токсическая энцефалопатия. Поступил в ГКБ N5 28.07.97 г.

(история болезни N3345), в тяжелом состоянии с t° тела 39°C , которая на следующий день стала снижаться и нормализовалась к утру 1.08.97. Падение t° тела сопровождалось появлением множественных геморрагий в подмышечных областях, на боковых и передней поверхностях грудной клетки. На местах инъекций сформировались обширные кровоподтеки. Геморрагическая энантема на слизистой оболочки ротоглотки. Дважды были носовые кровотечения. Почечный синдром проявился резко положительным симптомом Пастернацкого, олигурией (суточный диурез до 200 мл), сменившейся анурией на 6 день болезни (суточное количество мочи до 20 мл), протеинурней (3,65%), макрогематурией (сплошь в поле зрения), снижением ОП до 1006, гиперазотемией (креатинин сыворотки 668 мкмоль/л, мочевина 29,8 ммоль/л). В картине крови на фоне лейкоцитоза до $16,4 \times 10^9/\text{мм}^3$, отмечался палочкоядерный сдвиг (12%), появились плазматические клетки (2:100). Показатели ПОЛ имели значительные отклонения. 28.07.97. – ИДС – 3,37 Ед/мл, ДК – 4,12 Ед/мл, СТ и КД – 1,01 Ед/мл, E_{232}/E_{220} – 1,22; E_{278}/E_{220} – 0,30; ТБК-активные продукты – 5,27 нмоль/л, активность каталазы составила 0,81 мкмоль/мл*мин, общая АОА плазмы – 30,2%. В день максимальных проявлений геморрагического и почечного синдромов показатели ПОЛ еще более значительно отклонились от нормы: ИДС – 3,69 Ед/мл, ДК – 6,69 Ед/мл, СТ и КД – 1,32 Ед/мл, E_{232}/E_{220} – 1,81; E_{278}/E_{220} – 0,36; ТБК-активные продукты – 6,67 нмоль/л, активность каталазы – 0,62 мкмоль/мл*мин, общая АОА плазмы – 19%. Больной переведен в отделение гемодиализа РКБ.

Не менее демонстративны нарушения в системе ПОЛ и антиоксидантной защиты у пациента В. 33 лет (история болезни N4115). Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма. Осл.: Инфекционно-токсический шок II степени. Заболевание началось 24.10.94 г. с озноба, недомогания, головной боли и повышения t° тела до $39 - 40^{\circ}\text{C}$. К врачу обратился 27.10.94 г., был установлен диагноз: ОРВИ и назначено лечение: аспирин по 0,5г х 3 раза в день, тетрациклин по 0,2гx3 раза в день, обильное питье.

Таблица 3.3.3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с осложненным течением ГЛПС ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Группа сравнения N=45	Периоды болезни		
			ИТШ II-III ст. N=18	ДВС – синдром N=20	ОПН, нуждающаяся в гемодиализе N=11
<u>Гептановая</u> <u>Фаза</u> ИДС (ЕД/мл)	1,44±0,12	3,23±0,11	3,82±0,15*	3,75±0,14*	3,69±0,09*
ДК (ЕД/мл)	1,21±0,08	3,46±0,17	6,28±0,12**	6,14±0,11**	6,31±0,13**
СТ и КД (ЕД/мл)	0,16±0,04	0,72±0,06	1,24±0,07**	1,3±0,05**	1,27±0,07**
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	0,84±0,03	1,07±0,01	1,64±0,02**	1,64±0,03**	1,71±0,03**
E ₂₇₈ /E ₂₂₀	0,12±0,02	0,22±0,02	0,33±0,01**	0,35±0,02**	0,35±0,03**
<u>Изопропаноль-</u> <u>ная фаза</u> ИДС (ЕД/мл)	4,99±0,25	6,34±0,11	6,87±0,16***	6,94±0,13**	6,51±0,09
ДК (ЕД/мл)	3,42±0,17	5,01±0,21	8,77±0,19**	8,79±0,11**	8,83±0,15**
СТ и ДК (ЕД/мл)	1,56±0,02	2,12±0,10	4,3±0,07**	4,39±0,05**	4,41±0,09**
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	0,68±0,01	0,79±0,03	1,28±0,05**	1,27±0,06**	1,36±0,03**
E ₂₇₈ /E ₂₂₀	0,31±0,02	0,34±0,02	0,63±0,03**	0,63±0,03**	0,68±0,04**
ТБК-активные продукты, нмоль/л	2,6±0,05	4,58±0,19	6,97±0,17**	6,87±0,18**	6,93±0,19**
АОА (%)	42,1±1,2	32,7±1,1	18,9±1,0**	18,5±1,3**	19,1±1,1**
Катализаза, мкмоль/мл*мин	2,05±0,15	0,83±0,07	0,59±0,09***	0,59±0,08***	0,59±0,09***

Примечание:- достоверность различий с группой сравнения:

* - p<0,01; ** - p <0,001; *** - p <0,05.

На 6 день болезни t^o тела снизилась до 37^o С, но состояние больного не улучшилось. Появились резкая слабость, боли в пояснице, мелкоточечная геморрагическая сыпь на боковой поверхности грудной клетки, одутловатость лица, ночной бред, уменьшение количества мочи до 500 мл в сутки. 1.10.94 г. доставлен в экстренном порядке на стационарное лечение в ГКБ N5.

Эпидемиологический анамнез: работал в Кармаскалинском районе на строительстве гаража в дер. Тимкино.

При поступлении состояние тяжелое. Заторможен, адинамия, t^o тела $36,9^o$ С, кожные покровы бледные с мраморным оттенком, одутловатость лица, кровоизлияния в склеры, мелкоточечная геморрагическая сыпь на боковой поверхности грудной клетки и подмышечной областях. Геморрагическая энантема слизистой ротовой полости. В легких дыхание с жестковатым оттенком. ЧД - 18 в мин. Тоны сердца приглушены, тахикардия. ЧСС - 110 ударов в 1 мин. АД - 70/55 мм.рт.ст. Живот умеренно вздут, напряжен. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Симптом Пастернацкого положителен с обеих сторон.

Госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

Данные дополнительных методов исследования – креатинин сыворотки - 367 мкмоль/л, мочевина - 11,3 ммоль/л, протеинурия - 3,3%, макрогематурия, ОП - 1007. В клиническом анализе крови – тромбоцитопения, палочкоядерный сдвиг до 10%, плазматические клетки 4:100, СОЭ - 34 мм/ч. Показатели ПОЛ (гептановая фаза) – ИДС – 3,94 Ед/мл, ДК – 6,31 Ед/мл (в 5,2 раза превышает норму), СТ и КД – 1,3 Ед/мл (8-кратное превышение нормы), Е232/E220 – 1,60; Е₂₇₈/Е₂₂₀ – 0,33 (соответственно выше нормы в 1,9 и 2,8 раза). ТБК-активные продукты – 6,9 нмоль/л, общая АОА плазмы – 19,7%, каталаза – 0,50 мкмоль/мл*мин.

Следовательно, при осложненном течении тяжелой формы ГЛПС резкая интенсификация процессов липопероксидации в разгаре геморрагического и почечного синдромов сопровождается глубоким угнетением активности общей

антиокислительной активности плазмы и антиоксидантного фермента – катализы, т.е. наступает дисбаланс в соотношении ПОЛ и антирадикальной защиты. Степень накопления продуктов ПОЛ в гептавовую фазу экстракции – ИДС более, чем в 2 раза, ДК – 2,8 раза, СТ и КД – 4,5 раза, коэффициента Е232/Е220 – 1,2 раза, Е278/Е220 – 1,8 раза, ТБК-активных продуктов – 1,3 раза, снижение активности антиоксидантной защиты более, чем в 1,3 раза является показанием для выделения таких больных в группу риска по осложненному течению ГЛПС и проведения соответствующей терапии.

Активации процессов ПОЛ способствуют развитие гипоксемии и гипоксии тканей и органов при ГЛПС, установленные различными авторами (115). Повышение количества и первичных, и вторичных продуктов ПОЛ в почках установлено при их полной ишемии в эксперименте (128), в сердце млекопитающих, подвергнутых ишемии и реинфузии (39).

В качестве вероятных источников активированных кислородных молекул при гипоксемии, гипоксии и полной ишемии тканей обсуждаются полиморфноядерные лейкоциты, ксантиноксидазная система, митохондриальное дыхание, усиленный катаболизм АТФ и аутоокисление катехоламинов (117). Характерным признаком гипоксии и ишемии тканей является прогрессирующее накопление гипоксантина, ксантина – субстратов ксантиноксидазы (353). Более того, есть данные, свидетельствующие о том, что ишемия сопровождается связыванием циркулирующей ксантиноксидазы с гликокаликсом эндотелиоцитов, в норме выстланного экстрацеллюлярной супероксиддисмутазой, содержание которой при гипоксии существенно снижается (330).

Кроме того, установлена отчетливая связь между накоплением продуктов ПОЛ, уменьшением содержания SH-групп, и гипоальбуминемией (39), которые также имеют место у больных ГЛПС (3).

Продукты ПОЛ обладают выраженным вазоактивным эффектом (39,412,420,447) наиболее доступным для циркулирующих продуктов ПОЛ,

помимо форменных элементов крови, являются клеточные мембранные сосудистого эндотелия, ранние повреждения которых вирусом ГЛПС (отек, десквамация, некроз) неизбежно ведет к дисфункции сосуда с выраженным нарушениями процессов микроциркуляции (450). Следовательно, можно полагать, что выявленная у больных ГЛПС изменения в различных сосудистых зонах усиливаются под воздействием продуктов ПОЛ, что, в свою очередь, вызывает нарастание гипоксии. Таким образом, развивается порочный круг, который имеет важное значение в развитии глубоких метаболических, функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек.

Согласно современным представлениям, усиление процессов ПОЛ существенно повышает проницаемость сосудов (143). Повышение сосудистой проницаемости у больных ГЛПС является одним из начальных и постоянных проявлений заболевания, оказывающее выраженное влияние на тяжесть ее течения (145,266,267,290). Можно предположить, что в патогенезе повышения сосудистой проницаемости у больных ГЛПС существенную роль играет активация ПОЛ.

Вероятно, активация ПОЛ оказывает влияние и на развитие ОПН при ГЛПС, что представляется следующим образом. Вирус ГЛПС вызывает повреждение эндотелиоцитов, далее ускорение перекисного окисления липидов, входящих в состав мембран сосудистого и почечного эпителия. Активация ПОЛ изменяет морффункциональные константы клеточных мембран, в том числе и клеток крови (увеличивается микровязкость, ригидность мембран, изменяется поверхностный заряд). Повышается проницаемость сосудов, усиливается процесс внутрисосудистого свертывания крови, возникают органные нарушения (в первую очередь, почечные), связанные с ухудшением реологии. Продукты ПОЛ вызывают гиподеформабельность, гиперадгезивность клеток крови, повышенную склонность к образованию межклеточных и клеточно-пристеночных агрегатов.

Наряду с этим, спазмирование сосудов за счет повышения концентрации вазоконстрикторов (39,412,420,447) приводит к ишемизации почечной паренхимы, дистрофии и некрозу канальцевого эпителия, повреждению клеток капсулы Боумена. По-видимому, вследствие ухудшения почечного кровотока усиливается секреторная активность клеток юкстагломерулярного аппарата и возрастает уровень ренина в плазме (266), что может вызывать спазм приводящей артериолы и снижение фильтрации в гломерулах. Одним из центральных мест в генезе поражения почек и развития ОПН при ГЛПС является снижение системного артериального давления, наступающего у абсолютного большинства больных уже в начальном периоде болезни (109,266). На глубокие биохимические нарушения в канальцах вследствие гипоксии указывают изменения в моче больных ГЛПС содержания ряда окислительных ферментов (228). Происходит выраженный отек интерстициальной ткани, сдавление канальцев и собирательных трубочек. Развивается олиго- или анурия. Заключая данный раздел, считаем необходимым подчеркнуть, что значительные изменения в системе прооксидантно-антиоксидантного равновесия и, особенно, дисбаланс в их соотношении, является неотъемлемым и обязательным компонентом патогенеза ГЛПС, в частности, в становлении геморрагического синдрома и развитии ОПН. Имеется связь между показателями интенсивности процессов пероксидации, функциональной активностью антиоксидантной системы и тяжестью патологического процесса, в том числе, выраженностью таких клинических синдромов, как геморрагического, общетоксического и почечного, а также развитием тяжелых осложнений ГЛПС.

ГЛАВА 4

Метаболизм эндогенных простаноидов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Как следует из данных литературы и результатов наших исследований, существует достаточно тесная связь между состоянием свободнорадикальных процессов и активностью гемостаза. В реализации этой двусторонней взаимосвязи важное место принадлежит тромбоцитам (244,271,285). Связь между процессами ПОЛ и функциональной активностью тромбоцитов осуществляется, главным образом, через систему синтеза простагландинов (285). Простагландин являются сильными модуляторами функционального состояния тромбоцитов. С целью выяснения роли метаболизма простагландинов в патогенезе ГЛПС, в частности, в развитии острой почечной недостаточности, васкулярных нарушений и ДВС-синдрома, а также в реализации взаимосвязи гемостаза и перекисного окисления липидов, нами было проведено сравнительное изучение содержания продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты – тромбоксана B_2 (TX B_2) – стабильного метаболита TX A₂, 6-кето-простагландина F_{1a} (6-кето- PGF_{1a})-стабильного метаболита простациклина и простагландина E₂ (ПГ Е2) в плазме крови больных ГЛПС легкой, среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

При определении показателей системы простаноидов была выявлена их зависимость от периода и тяжести течения заболевания. Как видно из таблицы 4.1 при легкой форме ГЛПС снижение содержания ПГ Е₂ наблюдалось уже в конце лихорадочного периода. Средний его уровень составил $111,6 \pm 9,1$ пг/мл ($p < 0,001$), что в 1,3 раза было меньше, чем в контрольной группе. В олигоанурическом периоде отмечалась тенденция к дальнейшему уменьшению концентрации ПГ Е₂, составив $100,0 \pm 4,7$ пг/мл (3-кратное снижение против контроля). В динамике заболевания в периоде полиурии уровень изучаемого

Таблица 4.1

Уровень эндогенных простаноидов в плазме крови больных ГЛПС
в динамике заболевания (M±m)

Показатели	Здоровые	Форма тяжести	Периоды заболевания			
			Лихорадочный	Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного диуреза
ПГ Е ₂ пг/мл	148,0±8,7	Легкая	116,6±9,1*	100,1±4,7*	113,0±2,9*	138,3±3,5
		Средне-Тяжелая	43,76±1,3*	29,4±1,99*	57,25±1,47*	63,21±4,08*
		Тяжелая	* , ** 22,67±0,98	* , ** 18,19±1,09	* , ** 26,18±0,28	* , ** 41,1±2,42
6-кето- ПГF _{1α} пг/мл	133,0±6,4	Средне-тяжелая	51,2±2,1*	37,5±1,88*	55,5±2,1*	65,4±3,5*
		Тяжелая	* , ** 26,83±3,74	* , ** 8,85±1,57	* , ** 43,69±1,94	* , ** 102,67±11,19
TX B ₂ пг/мл	103,1±4,7	Средне-тяжелая	194,7±3,2 *	296,2±6,3*	208,0±7,8*	130,1±5,4*
		Тяжелая	* , ** 345,0±9,8	* , ** 686,1±21,6	* , ** 465,4±41,7	* , ** 202,4±24,4
TXB ₂ / 6-кето- ПГF _{1α}	0,78±0,07	Средне-тяжелая	3,8±0,12*	6,95±0,27*	3,94±0,05*	1,90±0,02*
		Тяжелая	* , ** 12,86±1,04	* , ** 31,79±0,54	* , ** 11,23±0,71	* , ** 3,76±0,06

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p<0,01$);

** - различия достоверны по сравнению с показателями

группы среднетяжелых больных ($p<0,05$).

простаноида медленно нарастал до $113,0 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,001$) и с наступлением периода восстановленного диуреза при клиническом выздоровлении больных ПГ Е₂ не отличался от показателя здоровых ($138,3 \pm 3,5$ пг/мл, $p > 0,05$).

При среднетяжелой форме ГЛПС была выявлена аналогичная тенденция к снижению содержания ПГ Е₂ и 6-кето-ПГ F_{1a} в плазме крови, но более выраженная, чем у пациентов легкой формой ГЛПС. Анализ результатов показал, что ПГ Е₂ в лихорадочном периоде был в 3,4 раза ниже контрольных значений ($43,76 \pm 1,3$ пг/мл, $p < 0,001$), 6-кето-ПГ F_{1a} – в 2,6 раза ($51,2 \pm 2,1$ пг/мл, $p < 0,001$). По мере развития заболевания и перехода к периоду олигоанурии отмечалось прогрессирующее снижение уровней данных простаноидов. Так, ПГ Е₂ составлял $29,4 \pm 1,99$ пг/мл ($p < 0,001$), 6-кето-ПГ F_{1a} – $37,5 \pm 1,88$ пг/мл ($p < 0,001$). Первая цифра в 6,3 раза ниже по сравнению со здоровыми, а вторая – в 3,5 раза. Полиурический период характеризовался некоторой положительной динамикой: ПГ Е₂ повысился до $57,25 \pm 1,47$ пг/мл, 6-кето-ПГ F_{1a} до $55,5 \pm 2,1$ пг/мл. Однако оба показателя были значительно ниже контроля ($p < 0,001$). В дальнейшем в периоде восстановленного диуреза рост их продолжался, но даже при нормализации общеклинических параметров уровни изучаемых простагландинов оставались низкими ($p < 0,001$), подтверждая незавершенность патологического процесса. Простагландины принимают участие в регуляции функций почек по поддержанию почечного кровотока и клубочковой фильтрации на фоне активации вазоактивных систем (298,410); повышают экскрецию воды вследствие их антагонистического влияния на эффекты антидиуретического гормона на фоне собирательных трубочек (298); проявляют натрийуретический эффект за счет увеличения почечного кровотока и торможения канальцевой реабсорбции натрия (151); а также оказывают вазодилататорное действие как физиологический антагонист катехоламинов и ренин-ангиотензиновой системы (197); повышают продукцию ренина путем непосредственного стимулирующего воздействия на клетки юкстагломерулярного аппарата (298); влияют на уровень системного

артериального давления (8) в результате участия в регуляции водно-электролитного баланса, тонуса сосудов почек и биосинтеза ренина; изменяют процессы гемокоагуляции (298).

Динамика содержания тромбоксана имела противоположное направление в сравнении с простагландинами и такой же выраженный характер: TX B2 в лихорадочном периоде был повышен до $194,7 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,001$), что превышало нормальные значения в 1,9 раза. Еще выше был в периоде олигоанурии и составил $296,2 \pm 6,3$ пг/мл ($p < 0,001$). Следующий полиурический период характеризовался снижением TX B2 до $208,0 \pm 7,8$ пг/мл ($p < 0,001$). В периоде восстановленного диуреза динамика была существенной, но все же уровень отличался от контрольных ($p < 0,001$).

Представляют интерес данные не только об изменении содержания в плазме крови депрессорного 6-кето-ПГ F12 и прессорного TX B2, но и соотношение между простациклинами и тромбоксанами, оказывающими противоположно направленное и практически не зависящее от вида сосуда действие (39). В лихорадочном периоде коэффициент TX B2/6-кето-ПГ F12 достоверно увеличивался по сравнению со здоровыми ($3,8 \pm 0,12$ против контроля $0,78 \pm 0,07$, $p < 0,001$). Особенno резко было изменено соотношение в разгаре заболевания ($6,95 \pm 0,27$, $p < 0,001$). Ведущую роль в таком резком увеличении этого коэффициента играло значительное повышение содержания TX B2 на фоне выраженного снижения содержания 6-кето-ПГ F12, констатируя о преобладании сосудосуживающих простаноидов в плазме крови. По мере выздоровления пациентов в последующие периоды коэффициент несколько снижался, но разница с контролем была достоверной ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ полученных данных показал, что у больных среднетяжелой формой ГЛПС уровень ПГ E₂ плазмы крови находился в прямой корреляционной зависимости с 6-кето-ПГ F_{1α} ($r = 0,712$, $p < 0,01$) и обратной сильной - с TX B₂ ($r = -0,968$, $p < 0,01$). Средней силы обратная корреляционная связь выявлялась между 6-кето-ПГ F_{1α} и TX B₂ ($r = -0,650$, $p < 0,01$). То есть, с

одной стороны, это положительная связь между депрессорными сериями простаноидов, с другой – отрицательная между депрессорными и простаноидами, участвующими в процессах вазоконстрикции.

Еще более значительные нарушения метаболизма продуктов арахидоновой кислоты были выявлены у больных тяжелой формы ГЛПС (табл.5.1). Направленность изменений содержания ПГЕ₂, 6-кето-ПГF_{1α} и TXB₂ были аналогичными среднетяжелой форме. Однако, при этом уровни всех трех простаноидов достоверно отличались от результатов группы среднетяжелой формы ГЛПС. Средние показатели ПГ Е₂ в лихорадочном периоде составили 22,67±0,98 пг/мл (р<0,001), 6-кето-ПГF_{1α} – 26,83±3,74 пг/мл (р<0,001). В олигоанурическом периоде наблюдалось снижение уровней ПГ Е₂ и 6-кето-ПГ F_{1α} как по сравнению с контролем (р<0,001), так и по сравнению со значениями больных среднетяжелой формой ГЛПС (р<0,001). Содержание ПГ Е₂ составило 18,19±1,09 пг/мл, 6-кето-ПГF_{1α} – 18,85±1,57 пг/мл. В периоде полиурии было зарегистрировано повышение уровня ПГ Е₂ (26,18±0,28 пг/мл, р<0,001) и 6-кето-ПГ F_{1α} (43,69±1,94), но как видно, не столь существенное. Перед выпиской больных из стационара к концу периода восстановленного диуреза ПГ Е₂ составлял 41,1±2,42 пг/мл (р<0,001), 6-кето-ПГF_{1α} – 102,67±11,19 пг/мл (р<0,001), т.е. оба простагландин, обладающих депрессорными свойствами, не нормализовались.

Что касается сосудосуживающего простаноида TX B₂, то динамика его содержания имела противоположное направление и довольно выраженный характер. В лихорадочном периоде концентрация его превышала нормальные значения в 3,3 раза, олигоанурическом – более, чем в 6 раз. В третьем и четвертом периодах уровень TX B₂ несколько понизился, но достоверно нормы не достиг (465,4±41,7 пг/мл, р<0,001; 202,4±24,4 пг/мл, р<0,001 соответственно). Соотношение между тромбоксаном и простациклином – функциональными антагонистами – было изменено особенно резко. В лихорадочном периоде коэффициент превышал контрольные в 16 раз

($12,86 \pm 1,04$; $p < 0,001$). В разгаре заболевания выявлялся максимальный рост соотношения: более, чем в 40 раз ($31,79 \pm 0,54$; $p < 0,001$), полиурическом периоде – 14,3 раза ($11,23 \pm 0,71$; $p < 0,001$), периоде восстановленного диуреза – 4,8 раза ($3,76 \pm 0,06$; $p < 0,001$). Изменение соотношения коэффициента TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} указывало на наличие дисбаланса в характеристики простаноидов с диаметрально противоположным действием: мощный выброс в кровоток тромбоксана B₂, обладающего вазоконстрикторным и агрегирующим действиями (133,285), сопровождалось угнетением активности стабильного метаболита простациклина – 6-кето-ПГ F_{1α}, являющегося в противоположность тромбоксану, мощным вазодилататором и дезагрегантом (39,133,217,269,285).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что, чем тяжелее протекает заболевание, тем более значительные нарушения метаболизма продуктов арахидоновой кислоты. У больных легкой формой ГЛПС эти изменения проявлялись умеренным снижением ПГ E₂ в разгаре заболевания и нормализацией при клиническом выздоровлении, в то время как у больных среднетяжелой формой ГЛПС мы наблюдали выраженное преобладание TX B₂ над ПГ E₂ и 6-кето - ПГ F_{1α}. У больных же тяжелой формой заболевания происходило многократное преобладание прессорных простагландинов над депрессорными, о чем мы судили по возрастанию коэффициента TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} в несколько раз по сравнению с нормой.

Тесную связь нарушения метаболизма арахидонового каскада с тяжестью течения ГЛПС подтверждали и результаты изучения простагландин – тромбоксановой системы у больных с тяжелой формой ГЛПС с явлениями ОПН и выраженным геморрагическим синдромом. Так, в период максимальных проявлений острой почечной недостаточности и ДВС-синдрома уровни ПГ E₂ и 6-кето-ПГ F_{1α} регистрировались в очень низких концентрациях ($8,8-15,4$ пг/мл), а TX B₂ – в предельно высоких.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни №3147 больного Г.В. 29 лет, находившегося на стационарном лечении в ГКБ N5 г.Уфы с 2.08.96

г. по 28.08.96 г. Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма. Осложнения: острая почечная недостаточность, ДВС-синдром (носовое кровотечение, желудочное кровотечение).

При поступлении жалобы на общую слабость, головную боль, боль при движении глазных яблок, повышении t° тела до 40°C , снижение остроты зрения, тупые боли в пояснице, 3-кратную рвоту с примесью крови.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что регулярно выезжал на садовый участок в д. Дудкино.

Общее состояние тяжелое, t° тела $39,2^{\circ}\text{C}$, вялый, лицо слегка одутловатое. Резкая гиперемия шеи, верхней половины туловища и лица. Инъекция сосудов конъюнктивы и склер. Энантема мягкого неба. В легких дыхание везикулярное. Число дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушенны, ритм правильный. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный. АД 100/65 мм рт.ст. Язык сухой, обложен. Живот вздут, болезненный в эпигастрии, в области проекции почек. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Симптом Пастернацкого резко положительный с обеих сторон. Диурез – 900 мл в сутки.

2.08.96. ОАК – RBC 3.83 10 /мм 3 , WBC 8.2 10 /мм 3 , PLT 75 10 /мм 3 . ОАМ – ОП 1022, белок 0,66 %, эритроциты в большом количестве; зернистые, гиалиновые цилиндры. Б/х анализ крови: креатинин 180 мкмоль/л, мочевина 7,3 ммоль/л. Содержание простагландинов плазмы крови – ПГ Е₂ 23 пг/мл, 6-кето-ПГ F_{1a} 25 пг/мл, TX B₂ 405 пг/мл, коэффициент TX B₂/6-кето-ПГ F_{1a} – 16.

4.08.96. на коже передней стенки грудной клетки, предплечий, внутренней поверхности бедер появилась мелкоточечная геморрагическая сыпь, местами размером до горошины. Дважды было носовое кровотечение, однократная рвота "кофейной гущей". Диурез прогрессивно снижался и 4.08.96. составил 150 мл в сутки. В сыворотке крови креатинин 793 мкмоль/л, мочевина 23,5 ммоль/л. Уровень ПГ Е₂ в плазме крови 8,8 пг/мл, 6-кето-ПГ F_{1a} – 9,7 пг/мл, TX B₂ – 1201 пг/мл, коэффициент TX B₂/6-кето-ПГ F_{1a} – 41. В процессе интенсивной терапии на 15 день заболевания появилась положительная

динамика в течении заболевания: проявления интоксикационного синдрома, боли в пояснице постепенно регрессировали. Суточный диурез стал нарастать, содержание в сыворотке крови азотистых шлаков уменьшилось. В полиурическом периоде диурез был до 2780 мл, ПГ Е₂ – 14 пг/мл, 6-кето-ПГF_{1α} – 18 пг/мл, TX B₂ – 740 пг/мл, соотношение TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} – 41. С наступлением периода восстановленного диуреза состояние пациента значительно улучшилось. При нормализации общеклинических данных выписан домой на амбулаторное долечивание. При выписке уровни простагландинов регистрировались в пределах: ПГ Е₂ – 34 пг/мл, 6-кето-ПГF_{1α} – 58 пг/мл, TX B₂ – 354 пг/мл, коэффициент TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} – 6,1.

В представленной истории болезни обращают на себя внимание ярко выраженный геморрагический и почечный синдромы ГЛПС, достигшие максимального развития в стадии олигоанурии. Кроме того, уже в лихорадочном периоде выявляются уменьшение уровней ПГ Е₂, 6-кето-ПГF_{1α} и рост TX B₂. Однако наиболее резкие изменения в соотношении этих обладающих диаметрально противоположным действием простаноидов были обнаружены в периоде разгара заболевания.

Используя полученные данные, нами был предложен способ оценки тяжести течения ГЛПС путем определения уровня простагландина Е₂ плазмы крови больного (приоритетная справка №98122031 (024432) от 28/XII – 1998). Снижение уровня простагландина Е₂ от 18,19 до 26,18 пг/мл оценивают как тяжелую форму ГЛПС, снижение уровня простагландина Е₂ от 29,84 до 57,25 – как среднетяжелую форму, а от 100,0 до 113,0 пг/мл – как легкую форму ГЛПС.

Анализ взаимодействия между различными сериями простагландинов при тяжелой форме ГЛПС установил, что координация приобретает характер средней силы: ПГ Е₂ имел прямую корреляционную связь с 6-кето-ПГ F_{1α} ($r=0,559$, $p<0,01$), обратную – с TX B₂ ($r=-0,461$, $p<0,01$). Средней силы отрицательная связь выявлена в паре TX B₂ – 6-кето-ПГ F_{1α} ($r=-0,599$, $p<0,01$). То есть, обнаружена, как и при среднетяжелой форме ГЛПС, картина

положительной связи между депрессорными сериями и отрицательная — между депрессорными и прессорными простаноидами.

Как уже отмечалось, в патогенезе ГЛПС ведущее место занимают нарушения процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты и внутрисосудистого свертывания крови, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, ДВС крови, кровотечений, ОПН. В эксперименте установлен ускоренный синтез TX B₂ при ДВС крови, стимуляция образования TX B₂ происходит при агрегации тромбоцитов (285), тромбин и адреналин также ускоряют синтез этого простаноида. К активации системы эйкозанондов при ГЛПС может приводить и вазотропное действие самого вируса лихорадки, усиленная липопероксидация, увеличение содержания биологически активных веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки. В литературе имеются сведения, что активация системы простаноидов носит характер саногенеза (279). Вердимо, ПГ Е₂, воздействуя на область macula densa, препятствует снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, нивелируя сосудосуживающее действие ренина, ангиотензина-II, катехоламинов (424). Вазотропное действие вируса, активация каликреин-кининовой системы, гипероксидация липидов, увеличение выработки тромбоксанов приводят к повышению сосудистой проницаемости (8,385).

В процессе развития ГЛПС, характеризующейся венозным застоем как в корковом, так и в мозговом слое почек (115), по-видимому, нарушаются высвобождение ПГ Е₂ из мозгового в корковый. Экспериментальные данные показывают, что в механизме действия любого представителя класса простагландинов принимает участие система аденилатцилаза — циклический аденоzinмонофосфат - цАМФ (393,422). Вместе с тем, в крови у больных ГЛПС установлено значительное снижение уровня цАМФ (280). Выявленные нами нарушения высвобождения ПГ Е₂ у больных ГЛПС не противоречат данному факту. Местное действие ПГ Е₂, вероятно, усиливает полнокровие пирамид, повышает активность ренин — ангиотензин II — альдостероновой системы,

развивается ишемия коры почек, происходит падение клубочковой фильтрации, уменьшается диурез. Дальнейшее усиление сосудистой проницаемости, венозно-геморрагический отек интерстиция почек, приводящие к некрозу пирамид (115,463), вызывают нарушение метаболизма простагландинов группы Е, еще более усугубляя течение болезни. В то же время замедление почечного кровотока, повышенная агрегация тромбоцитов, микротромбозы капилляров приводят к повышению уровня тромбоксанов и усилению процессов вазоконстрикции. Как известно, одним из ведущих механизмов патогенеза ГЛПС являются повреждение мелких сосудов с нарушением их проницаемости и целостности эндотелиального покрова (89,259). Данные изменения касаются и артериол – основных источников поступления простациклинов в плазму крови. Вероятно, повреждение артериол и приводит к падению уровня ПГ F_{1α} у больных ГЛПС. Снижение простациклинов при одновременном увеличении содержания TX B₂ может явиться причиной развития ДВС-синдрома (217,285). Увеличенный синтез тромбоксана в результате воздействия эндотоксина на эндотелиальные клетки сосудов и тромбоциты активирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, тромбоксан препятствует синтезу простациклина, ингибирующего агрегацию и расширяющего сосуды.

Таким образом, полученные нами результаты и их анализ дают основание считать, что в механизме развития многообразных нарушений, свойственных ГЛПС, могут иметь значение изменения в содержании и соотношении простагландинов в плазме крови больных. При этом можно отметить одну важную закономерность: более глубокие нарушения выявлялись при тяжелой форме ГЛПС, что свидетельствует об участии простагландинов в развитии ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности у больных ГЛПС, а также в реализации взаимосвязи гемостаза и перекисного окисления липидов.

Показатели активности системы простагландинов и тромбоксана могут быть использованы для суждения о глубине и динамике патологических сдвигов с целью правильной оценки тяжести состояния больного, прогнозирования течения болезни, разработки рациональной терапии.

ГЛАВА 5

Особенности нарушений системы гемостаза у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Изучение состояния внутрисосудистого свертывания крови было проведено нами у больных ГЛПС с различной степенью тяжести течения заболевания на фоне общепринятой лекарственной терапии.

Показатели свертывающей системы у больных легкой формой ГЛПС, представленные в табл. 5.1, свидетельствуют, что у данной группы в сравнении со здоровыми, существенных нарушений состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не выявлено: все изученные параметры варьировали в пределах нормальных значений ($p>0,05$). Так, содержание РФМК и РПДФ на всем протяжении заболевания достоверно значимо не отличалось от результатов контрольной группы, хотя и отмечалось повышение до $10,3\pm3,0$ мкг/мл ($p>0,05$) в разгаре заболевания. Определение фибронектина – маркера развития ДВС-синдрома – не показало различий со здоровыми даже в олигоанурическом периоде ГЛПС ($238,3\pm9,2$ мкг/мл, у здоровых $298,0\pm49,0$ мкг/мл, $p>0,05$). Суммарная ФАК во втором периоде заболевания оказалась достоверно значимо ниже контроля ($70,4\pm4,0\%$ против $96,0\pm10,0\%$ у здоровых, $p<0,05$), но к началу полиурии достигала $86,2\pm1,9\%$ ($p>0,05$), т.е. практически не отличалась от нормы.

Вязкие свойства крови на всем протяжении ГЛПС существенно не отличались от показателей здоровых ($p>0,05$).

Таким образом, при легкой форме ГЛПС клинически выраженных изменений со стороны свертывающей системы и фибринолиза не выявлено. Поэтому проведение целенаправленной корrigирующей терапии у таких больных не оправдано, что согласуется с мнением других авторов (185,266,287).

Таблица 5.1

Показатели свертывающей системы крови и фибринолиза у больных ГПНС легкой формы
на фоне общеизвестной лекарственной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые	Периоды заболевания		
		Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного другреза
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$	236,0 \pm 7,5	224,0 \pm 8,1	230,0 \pm 6,9	231,0 \pm 7,3
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0 \pm 1,4	11,9 \pm 1,4	11,2 \pm 0,9	9,7 \pm 0,5
Фактор Р ₄ тромбоцитов, %	37,0 \pm 2,0	37,8 \pm 3,4	39,2 \pm 1,4	37,7 \pm 1,6
Фактор Виллебранда, ед/мин	0,069 \pm 0,008	0,083 \pm 0,008	0,079 \pm 0,003	0,070 \pm 0,012
Коэффициент агрегации эритроцитов	0,963 \pm 0,131	0,737 \pm 0,049	0,875 \pm 0,026	0,978 \pm 0,019
Фибронектин, нг/мл	298,0 \pm 49,0	238,3 \pm 9,2	290,9 \pm 14,3	292,4 \pm 14,9
РФМК и РПДФ, Мкг/мл	5,0 \pm 1,0	10,3 \pm 3,0	7,8 \pm 1,7	5,2 \pm 0,9
Суммарная ФАК, %	96,0 \pm 10,0	70,4 \pm 4,0*	86,2 \pm 1,9	94,8 \pm 2,0

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контролем ($p<0,05$)

Исследование состояния внутрисосудистого свертывания у больных среднетяжелой формой ГЛПС показало, что степень происходящих нарушений у данной группы значительна по сравнению с легкой формой заболевания (табл.5.2). Сравнительный анализ сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определил значительную его активацию. Об этом свидетельствовали стойкая тромбоцитопения ($p<0,001$) на всем протяжении заболевания, что подтверждается и данными других авторов (1,266,287,290), причем максимальная степень снижения количества тромбоцитов наблюдалась на пике проявлений почечного и геморрагического синдромов. Одновременно обнаружена высокая функциональная активность тромбоцитов: СПАТР и фактор Р₄ тромбоцитов превышали контрольные ($p<0,001$) во все периоды заболевания, с более существенным проявлением в периоде олигоанурии. Отмеченные изменения подтверждают возникновение у больных ГЛПС в указанном периоде предтромботического состояния и явились доказательством ведущей роли тромбоцитов в формировании и поддержании I стадии ДВС-синдрома (266,290).

О гиперкоагуляции свидетельствовало нарастание спонтанной агрегации эритроцитов, особенно в олигоанурическом периоде ГЛПС ($0,534\pm0,005$, $p<0,01$) с его сохранением до конца лечения пациентов в клинике ($p<0,05$). Эти данные согласуются и с литературными (88,89,290). Гиперагрегация эритроцитов являлась также одним из признаков предтромботического состояния (29,118,168). Более того, непосредственное влияние эритроцитов, как путем прямого воздействия на тромбоциты, так и за счет выделяющегося при распаде эритроцитов АДФ, подтверждает высокую агрегабельную способность тромбоцитов (87). Убедительным признаком повышенной коагулирующей активности крови является высокая концентрация в плазме РФМК и РПДФ (29,118,168). У обследованных нами больных среднетяжелой формой ГЛПС уровни РФМК и РПДФ были довольно высокими на всем

Таблица 5.2

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии ($M \pm n$)

Показатели	Здоровые	Лихорадочный	Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/l$	236,0±7,5	185,3±2,8*	176±2,6*	187,8±4,9*	196,7±2,8*
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0±1,4	23,5±2,9*	35,0±2,2*	26,7±2,2*	18,2±1,0*
Фактор Р ₄ тромбоцитов, %	37,0±2,0	58,7±1,1*	74,3±0,7*	63,8±1,0*	52,8±0,6*
Фактор Виллебранда, единиц	0,069±0,008	0,167±0,014	0,260±0,017*	0,202±0,017*	0,154±0,015*
КСПАЭ	0,963±0,131	0,661±0,005***	0,534±0,005**	0,657±0,012***	0,660±0,006***
Фибронектин, нг/мл	298,0±49,0	201,1±6,2**	107,9±11,3*	176,0±7,3*	197,5±3,2***
РФМК и РГДФ, Мкг/мл	5,0±1,0	23,7±3,3*	53,6±4,5*	25,5±2,7*	21,3±4,8*
Суммарная ФАК, %	96,0±1,0	61,3±1,7*	31,2±1,5**	50,7±1,9*	94,8±2,0

Примечание: - достоверность с контролем : * - $p<0,001$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,05$

протяжении заболевания, с сохранением их статистической разницы даже при клиническом выздоровлении пациентов: в периоде восстановленного диуреза они регистрировались в пределах $21,3\pm4,8$ мкг/мл против $5,0\pm1,0$ мкг/мл у здоровых, $p<0,001$).

Известна роль фибронектина в патогенезе синдрома ДВС, при котором различными авторами установлено снижение его концентрации (122,157,180,293). Результаты наших исследований показали, что при среднетяжелой форме ГЛПС с первых дней заболевания плазменный фибронектин также ниже контрольных значений ($p<0,001$), с наличием тенденции к повышению в полиурии, но без достижения показателей нормальных значений на фоне клинического выздоровления больных в периоде восстановленного диуреза ($197,5\pm3,2$ нг/мл против контроля $298,0\pm49,0$ нг/мл, $p<0,05$).

В норме сосудистая стенка, ее эндотелиальные клетки – это барьер, препятствующий адгезии и агрегации тромбоцитов (29,118,168). Как уже указывали, согласно мнению многих авторов, поражение мелких сосудов является ведущей патоморфологической основой ГЛПС. Изучение маркера повреждения эндотелия сосудов – фактора Виллебранда – выявило, что его концентрация значительно превышала контрольные значения ($p<0,001$), указывая на интенсивность поражения и тромбогенный риск (29,83,287). Повышенная активность тромбоцитов, состояние гиперкоагуляции крови у обследованных больных среднетяжелой формой ГЛПС сопровождались нарушением функции противосвертывающей системы – снижением суммарной фибринолитической активности крови ($p<0,001$), определяя потенциальную готовность этой группы больных к развитию ДВС-синдрома. Угнетение суммарной ФАК, ярко выраженное в олигоанурическом периоде, можно объяснить ее участием в инактивации микротромбов.

Таким образом, у больных среднетяжелой формой ГЛПС обнаруживаются значительные изменения факторов свертывающей и фибринолитической

системы крови с сочетанием признаков гипокоагуляции и внутрисосудистого свертывания. Указанные сдвиги можно рассматривать как проявления ДВС-синдрома.

Установленные закономерности изменений в системе гемостаза наблюдались и у больных тяжелой формой ГЛПС, но выраженность этих нарушений была более интенсивной (табл. 5.3). У данной группы больных в разгаре ГЛПС также отмечались тромбоцитопения ($124,2 \pm 8,4 \cdot 10^9/\text{л}$), гиперагрегация тромбоцитов ($44,8 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) с повышенным содержанием в плазме фактора Р₄ пластинок ($86,7 \pm 6,3\%$, $p < 0,001$), гиперагрегация эритроцитов ($0,374 \pm 1,011$; $p < 0,001$) и высокий уровень фактора Виллебранда ($0,339 \pm 0,16$ ед/мин, $p < 0,001$). Все это свидетельствовало о нарушении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и проявлениях гиперкоагуляции. Наклонность к гиперкоагуляции подтверждалась и показателями плазменно-коагуляционного гемостаза – у всех обследуемых определялись значительно высокие уровни РПДФ и РФМК в плазме ($200,8 \pm 43,5$ мкг/мл, $p < 0,001$) и низкий

– фибронектина ($77,6 \pm 11,5$ нг/мл, $p < 0,001$). Выявлялась глубокая депрессия суммарной фибринолитической активности крови ($17,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$), а у 22 – полное угнетение данного показателя, т.е. он равнялся 0%, что могло быть вызвано значительным возрастанием тромбогенного потенциала.

Анализируя показатели системы гемостаза и фибринолиза между периодами заболевания, можно отметить некоторую тенденцию к улучшению этих показателей после общепринятой лекарственной терапии, но без нормализации. Даже перед выпиской больных из стационара, при нормализации общеклинических параметров, сохранялось достоверно значимое различие значений ($p < 0,001$).

Таблица 5.3

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепримятой лекарственной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые	Периоды заболевания			Восстановленного периода
		Лихорадочный	олигоанурический	Полиурический	
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	236,0±7,5	150,1±2,2*	124,2±8,4*	147,6±4,1*	171,9±5,5*
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0±1,4	28,5±3,3*	44,8±2,3*	33,5±6,6*	24,69±2,8*
Фактор Р ₄ тромбоцитов, %	37,0±2,0	69,2±2,5*	86,7±6,3*	72,8±2,9*	63,5±3,8*
Фактор Виллебранда, ед/мин	0,069±0,008	0,297±0,028*	0,339±0,016*	0,267±0,032*	0,186±0,008*
КСТАЭ	0,963±0,131	0,584±0,014*	0,374±0,011*	0,637±0,076*	0,626±0,004*
Фибронектин, нг/мл	298,0±49,0	99,7±7,5*	77,6±11,5*	85,9±12,3*	101,5±8,2*
РФМК и РПДФ, Мкг/мл	5,0 ±1,0	81,6±18,7*	200,8±43,5*	93,5±19,9*	43,4±9,1*
Суммарная ФАК, %	96,0±10,0	57,5±5,2*	17,9±0,8*	34,2±4,1*	53,0±3,3*

Примечание: * - достоверность с контролем, $p<0,001$.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни №3776 больного Б., перенесшего тяжелую форму ГЛПС.

Больной Б., 39 лет, поступил в ГКБ № 5 25.09.96 г. Заболел остро 21 сентября, температура тела повысилась до 39,5°C, появились сильная головная боль, боль при движении глазных яблок, слабость, ознобы. Принимал аспирин, тавегил. Температура тела не снижалась, по-прежнему беспокоили головная боль, слабость. 24 сентября появились боли в пояснице, снижение остроты зрения, сухость во рту, жажда. 25 сентября с диагнозом: "Острый гломерулонефрит" доставлен на стационарное лечение.

Эпидемиологический анамнез: месяц назад был на охоте в Уфимском районе.

При поступлении - состояние тяжелое, t^o тела 38,9°C. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, веки несколько пастозны, инъекция сосудов конъюнктивы и склер, энантема мягкого неба. В легких - дыхание везикулярное. ЧД - 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД - 110/70 мм.рт.ст. Пульс - 70 уд. в 1 мин. Язык суховат, густо обложен грязным налетом. Живот умеренно вздут, болезненность в правом подреберье, в области проекции почек. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Симптом Пастернацкого резко положителен с обеих сторон. Диурез - 680 мл. Данные системы гемостаза 27.09.96 г. - тромбоциты - $132 \cdot 10^9/\text{л}$, СПАТР- 30%; фактор Р₄ тромбоцитов - 72%, фактор Виллебранда - 0,299 ед/мин, КСПАЭ - 0,588; РФМК и РПДФ - 256 мкг/мл, фибронектин - 92 нг/мл, суммарная ФАК - 52%.

7.10.96 г. внезапно появилась клиника тромбоза глубоких вен правой кисти (отек и интенсивная боль в правой кисти). Начата интенсивная терапия.

Ревазография 8.10.96. - Умеренное снижение пульсового кровенаполнения сосудов предплечья с обеих сторон. На кисти - асимметрия за счет умеренного снижения кровенаполнения справа.

Показатели свертывающей системы 8.10.96. -- тромбоциты $125,5 \cdot 10^9/\text{л}$, СПАТР - 47%, фактор Р₄ тромбоцитов - 92%, фактор Виллебранда - 0,401; КСПАЭ - 0,389; РФМК и РГДФ - 512 мкг/мл, фибронектин - 65 нг/мл, суммарная ФАК - 0%.

Как видно, тромбоз у больного развился в результате интенсивной внутрисосудистой коагуляции с коагулопатией потребления и отсутствия активности фибринолитической системы крови.

Таким образом, полученные результаты исследования показали, что при тяжелой форме ГЛПС у больных происходят более глубокие изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови в сравнении со среднетяжелой формой заболевания. Наблюдается внутрисосудистая коагуляция с развитием коагулопатии потребления и угнетением системы фибринолиза, т.е. происходит развитие ДВС-синдрома. В его патогенезе важная роль принадлежит депрессии фибринолиза. Поэтому для ликвидации гемостазиологических нарушений, во избежание таких серьезных осложнений, как тромбозы и кровотечения, следует назначать препараты, оказывающие воздействие на систему гемостаза.

С развитием геморрагического синдрома показатели фибринолитической активности крови приняли совершенно иной характер. Например, у больных с выраженным геморрагическим синдромом, проявившегося не только обильной геморрагией на коже и слизистых оболочках, но и полостными кровотечениями, такими, как носовое (12 больных), желудочно-кишечное (7 больных), маточное (1женщина) на фоне интенсивного внутрисосудистого свертывания крови отмечалась гиперактивация фибринолиза. Суммарная ФАК крови была в пределах 112 – 156,2%, уровни СПАТР, фактора Р₄ тромбоцитов, фактора Виллебранда, КСПАЭ, РФМК и РГДФ превышали нормальные показатели в десятки раз. Это означало, что у больных с выраженным геморрагическим синдромом имеют место значительное усиление тромбино – фибринообразования с неадекватным возрастанием фибринолиза.

В качестве примера приводим наблюдение. Больная М. 62 лет (история болезни N2189), направлена на стационарное лечение в ГКБ N5 14.06.94 г. с диагнозом: Острая пневмония.

При поступлении жалобы на боли в пояснице, тошноту, рвоту, жажду, повышение тела до 39 С с ознобами.

Общее состояние тяжелое. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища. Выраженная инъекция сосудов конъюктивы и склер. Обильная мелкоточечная геморрагическая сыпь на коже шеи, плеч, груди. Зев – на фоне яркой гиперемии энантема мягкого неба.

На 7 день болезни появились рвота кровью, жидкий обильный дегтеобразный стул, кровянистые выделения из влагалища. Состояние резко ухудшилось: жалобы на резкую слабость, головокружение, количество мочи до 600 мл в сутки. Конечности на ощупь холодные, с мраморным оттенком. В легких дыхание везикулярное. ЧД - 28 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, тахикардия. АД - 90/60 мм рт ст. Пульс - 140 уд. в 1 мин. Язык суховат, обложен бурым налетом. Живот умеренно напряжен, при пальпации болезненный в мезогастрии. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Мышицы поясничной области напряжены. Симптом Пастернакского положителен с обеих сторон.

Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма. Осл.: ДВС-синдром (желудочное и маточное кровотечения).

Результаты исследования системы гемостаза: 18 июня – суммарная ФАК - 162,4%, фибронектин - 89 нг/мл, РФМК и РПДФ - 1024 мкг/мл, КСПАЭ - 0,450; фактор Виллебранда - 0,357 ед/мин, фактор Р₄ тромбоцитов - 88%, СПАТР - 52%, тромбоциты - 96*10⁹/л.

В приведенном случае гиперагрегация эритроцитов, тромбоцитов, повышенное содержание в плазме крови РФМК и РПДФ, фактора Р₄ тромбоцитов, фактора Виллебранда, снижение плазменного фибронектина свидетельствуют о

гиперкоагуляции. Значительное усиление суммарной ФАК отражает активацию фибринолиза в ответ на интенсивное внутрисосудистое свертывание крови. Полученные данные свидетельствовали о развитии у обследованных больных ГЛПС II-III стадий ДВС-синдрома.

Таким образом, одним из основных факторов патогенеза ГЛПС является нарушение системы гемостаза с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, играющего непосредственную роль в возникновении таких синдромов, как геморрагический и почечный. Результаты наших исследований и данные литературы (89,185,228,246,266,342,410) подтверждают, что в формировании ДВС-синдрома при среднетяжелом течении заболевания, в первую очередь, участвуют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и эритроциты, а нарушения коагуляционного гемостаза являются вторичными. Клиническим проявлением этих компонентов гемостаза являлись геморрагическая сыпь, кровоизлияния в склеры и на местах инъекций, носовые кровотечения, обнаруженные и другими исследователями (4,89,185,266). Наряду с этим, значительные нарушения общей гемодинамики при тяжелой форме ГЛПС (109,266), повышенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов являются причиной нарушения реологических свойств крови, обуславливающие гипоксию тканей, в том числе, и клеток сосудистого эндотелия. Длительная гиперагрегация и гипоксия вызывают интенсивное высвобождение клеточных тромбопластинов (168) и активацию внутреннего механизма свертывания, т.е. повышается коагуляционный потенциал крови. В связи с чем в периоде олигоанурии отмечается многократное повышение концентраций фактора Виллебранда в плазме крови, РФМК и РПДФ с резким снижением уровня фибронектина. Последнее является отражением повышенного потребления фибронектина в процессе элиминации из кровотока патологических продуктов свертывания (157). Дальнейшее снижение его концентрации приводит к накоплению РФМК и РПДФ, внутрисосудистому микротромбообразованию с нарастающей коагулопатией потребления (122), т.е. к

прогрессированию ДВС-синдрома. Все эти процессы ведут к нарушению микроциркуляции и развитию ишемии различных органов и тканей, в первую очередь, почек, что способствует снижению их функциональной способности.

Таким образом, для тяжелой формы ГЛПС является характерным участие в развитии геморрагического синдрома не только сосудисто-тромбоцитарного, но и коагуляционного гемостаза с развитием коагулопатии потребления (72,89,181,266,274,287). Как следствие у больных с тяжелой формой заболевания нередко встречаются такие жизнеопасные осложнения, как полостные кровотечения различной интенсивности, описанные и другими авторами (131,185,246,266).

Какова же роль ДВС-синдрома в формировании ОПН при ГЛПС? По видимому, гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов вызывает нарушение реологии крови с развитием блокады микроциркуляции и стаза крови в почках. Застой в сосудах мозгового слоя с развитием гипоксии почек и, в дальнейшем, некроза пирамид является причиной ОПН при ГЛПС, что установлено исследованиями различных авторов (114,136). Подтверждением повышенной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, в особенности, сладжа эритроцитов является секвестрация кровотока в прямых сосудах пирамид (136), которая приводит к их некрозу. Известно, что при ДВС -синдроме любого генеза патоморфологическая картина поражений почек характеризуется секвестрацией кровотока, дистрофией и некрозом эпителия канальцев (118). Предыдущие наши исследования показали, что в разгаре почечного синдрома в моче появляются ПДФ, доказывая наличие локального ДВС-синдрома(72,181,274). Наряду с этим, в литературе имеются сведения о снижении у больных ГЛПС фибринолитической активности мочи (185,263). Следовательно, выявленные изменения сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, а также фибринолитической активности занимают важное место в развитии ОПН при ГЛПС.

ГЛАВА 6

Взаимосвязь процессов пероксидации липидов с нарушениями внутрисосудистого свертывания крови и метаболизмом эндогенных простаноидов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Вирус ГЛПС, повреждая эндотелий микрососудов и непосредственно воздействуя на тромбоциты, с одной стороны, приводит к развитию ДВС-синдрома, а с другой – к активации процессов липопероксидации. Как было уже отмечено, активация ПОЛ изменяет морфофункциональные константы клеток: увеличивает кровязкость, ригидность мембран, изменяет поверхностный заряд. В результате развиваются гиподеформабельность, гиперадгезивность, повышенная склонность к образованию межклеточных и клеточно-пристеночных агрегатов. В эксперименте и при ряде заболеваний установлено, что ПОЛ крови и гемостаз тесно взаимосвязаны друг с другом, а в центре их кооперации находится фермент – тромбин. Как ведущий фактор плазмокоагуляции он активирует свободно радикальные процессы, а рост пероксидации индуцирует синтез тромбина (244,255,271,285).

Результаты исследований показали, что перекисное окисление липидов участвует в начальном этапе гемостаза – нарушении сосудисто-тромбоцитарного звена, способствует повышенной спонтанной агрегации эритроцитов и усилинию внутрисосудистой коагуляции. Немаловажное значение в этих сдвигах имеет также срыв антиоксидантной защиты, что еще более усиливает патологический процесс.

Так, при среднетяжелой форме ГЛПС (табл.6.1) первичные продукты ПОЛ находились в прямой средней силы корреляционной связи с показателями функциональной активности тромбоцитов ($p<0,01$), маркером повреждения эндотелия сосудов (фактор Виллебранда) ($p<0,01$), вязкими свойствами крови ($p<0,01$), а с параметрами коагуляционного гемостаза координация носила

разнонаправленный характер: коэффициент корреляции в паре E_{232}/E_{220} – РФМК и РПДФ равнялся +0,468 ($p<0,05$), а в паре E_{232}/E_{220} – фибронектин –0,473 ($p<0,01$). Вторичные продукты ПОЛ также были в прямой средней силы взаимосвязи с активностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и КСПАЭ ($r=0,370-0,549$; $p<0,01$). Между вторичными продуктами ПОЛ и интенсивностью внутрисосудистой коагуляции определялись корреляционные связи: с фибронектином – отрицательная средней силы ($p<0,01$), с РФМК и РПДФ – положительная средней силы ($p<0,01$).

Таблица 6.1

Характер и сила корреляционных связей (г) между системой гемостаза и продуктами ПОЛ у больных среднетяжелой формой ГЛПС

Показатели системы гемостаза	Коэффициенты корреляции			
	E_{232}	E_{232}/E_{220}	E_{278}/E_{220}	ТБК-активные продукты
Фактор P_4 тромбоцитов	0,369*	0,516**	0,468**	0,473**
СПАТР	0,366*	0,465**	0,549**	0,387*
Фактор Виллебранда	0,451*	0,575**	0,463**	0,407*
КСПАЭ	0,384*	0,473**	0,370*	0,376*
Фибронектин	-0,384*	-0,473**	-0,470**	-0,466**
РФМК и РПДФ	0,373*	0,468**	0,575**	0,484**

Примечание: * - уровень значимости, $p<0,05$;

** - уровень значимости, $p<0,01$.

Полученные данные указывают на активное влияние процессов пероксидации липидов на состояние системы гемостаза у больных среднетяжелой формой ГЛПС.

При рассмотрении координации между показателями системы гемостаза и антиоксидантной защиты при среднетяжелой форме ГЛПС (таб.6.2) была обнаружена средней силы обратная связь общей АОА плазмы с показателями функциональной активности тромбоцитов ($p<0,01$), фактором Виллебранда ($p<0,05$), КСПАЭ ($p<0,05$), РФМК и РПДФ ($p<0,05$), а с фибронектином – средней силы прямая связь ($p<0,05$). Аналогичный характер и силу связи имели

Таблица 6.2

Характер и сила корреляционных связей (r) между системой гемостаза и антиоксидантной защитой у больных ГЛПС

Показатели системы гемостаза	Коэффициенты корреляции			
	Среднетяжелая форма ГЛПС		Тяжелая форма ГЛПС	
	Общая АОА	Катализ	Общая АОА	Катализ
Фактор P_4 тромбоцитов	-0,470**	-0,394*	-0,520*	-0,558*
СПАТР	-0,477**	-0,401*	-0,426*	-0,465*
Фактор Виллебранда	-0,447*	-0,368*	-0,562*	-0,545*
КСПАЭ	-0,431*	-0,365*	-0,426*	-0,446*
Фибронектин	0,361*	0,365*	0,480*	0,511*
РФМК и РПДФ	-0,405*	-0,379*	-0,459*	-0,568**

Примечание: * - уровень значимости, $p<0,05$;

** - уровень значимости, $p<0,01$.

параметры внутрисосудистого свертывания крови с ферментом антиоксидантной защиты – каталазой.

Таким образом, интенсификация свободнорадикального окисления липидов и несостоятельность антиоксидантной защиты сопровождается активацией внутрисосудистого свертывания крови. Эти процессы взаимосвязаны и, по-видимому, взаимообусловлены.

Тяжелая форма ГЛПС характеризовалась усилением корреляционных связей между перекисным каскадом и коагуляционным потенциалом крови (таб.6.3). При этом, были выявлены прямые средней силы взаимоотношения первичных продуктов со СПАТР ($r=0,690$; $p<0,01$), фактором Р₄ тромбоцитов ($r=0,699$; $p<0,01$), фактором Виллебранда ($r=0,649$; $p<0,01$), КСПАЭ ($r=0,605$; $p<0,01$), фибронектином – обратная средней силы связь ($p<0,01$). Вторичные продукты ПОЛ, в отличие от среднетяжелой формы ГЛПС, имели тесные сильные взаимосвязи ($p<0,01$). Полученные результаты позволяют сделать предположение, что прерывание каскада биохимических превращений на стадии перехода первичных продуктов ПОЛ во вторичные, позволит предупредить у больных ГЛПС нарушения внутрисосудистого свертывания крови на более ранних этапах.

Изучение характера и силы корреляционных связей общей АОА плазмы и каталазы с функциональной активностью тромбоцитов, интенсивностью коагуляционного гемостаза и КСПАЭ у больных тяжелой формой ГЛПС не выявило принципиальных отличий от результатов, полученных у больных среднетяжелым течением заболевания.

Таким образом, корреляционный анализ показал, что при ГЛПС имеет место взаимосвязь изменений между ПОЛ, антиоксидантной защитой и системой

Таблица 6.3

Характер и сила корреляционных связей (r) между системой гемостаза и продуктами ПОЛ у больных тяжелой формой ГЛПС

Показатели системы гемостаза	Коэффициенты корреляции			
	E_{232}	E_{232}/E_{220}	E_{278}/E_{220}	ТБК-активные продукты
Фактор P_4 тромбоцитов	0,671**	0,669**	0,707**	0,781**
СПАТР	0,651**	0,690**	0,737**	0,782**
Фактор Виллебранда	0,672**	0,649**	0,773**	0,716**
КСПАЭ	0,518*	0,605**	0,735**	0,738**
Фибронектин	-0,554*	-0,664**	-0,712**	-0,755**
РФМК и РПДФ	0,649**	0,616**	0,716**	0,709**

Примечание: * - уровень значимости, $p < 0,05$;

** - уровень значимости, $p < 0,01$.

свертывания крови: активация ПОЛ ведет к активации свертывания, в свою очередь, активация свертывания сопровождается активацией ПОЛ. Усиленная липопероксидация с накоплением в плазме токсичных вторичных продуктов и снижение антиокислительной активности являются причинами гиперагрегации тромбоцитов. В ходе агрегации развивается сопряженная с ней реакция высвобождения, и обеспечивающая появление в кровотоке факторов свертывания, из которых существенную роль в тромбообразовании имеет фактор P_4 . Следует заметить, что интенсивность ПОЛ, от которой зависит активность тромбоцитов – важное, но не единственное звено в цепи, обеспечивающей связь свободнорадикального окисления с гемостазом.

Изучение функциональных свойств тромбоцитов при ГЛПС дает основание для оценки их гемостатического потенциала, а интенсификацию ПОЛ следует рассматривать как своеобразный показатель их функционального состояния. Влияние высокой окисляемости липидов на начальное звено системы гемостаза – агрегацию тромбоцитов завершается активацией коагуляционного гемостаза и вязких свойств крови, что еще более усиливается депрессией антиоксидантной защиты.

Поскольку тромбоксаны – вещества с выраженным адгезивными и агрегационными действиями, простациклин, наоборот, характеризуется сильным антиадгезивным и антиагрегирующим, была прослежена зависимость содержания простагландинов и тромбоксана от состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и вязких свойств крови (табл. 6.4). При сопоставлении значений TX B₂ с показателями фактора P₄ тромбоцитов и СПАТР была выявлена прямая средней силы связь ($r=0,354$ и $r=0,407$ при $p<0,01$). Взаимосвязь между повышенным содержанием TX B₂ и повышением показателей агрегации тромбоцитов свидетельствует о влиянии агрегационного действия TX B₂ на повышение функциональных свойств тромбоцитов, о возникновении внутрисосудистой коагуляции (тромбозов). Обратная сильная взаимосвязь определялась в паре TX B₂-тромбоциты ($r=-0,754$, $p<0,01$). Анализ корреляционных взаимоотношений депрессорных простагландинов с показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза показал наличие отрицательной средней силы связи ПГ Е₂ с фактором P₄ тромбоцитов, СПАТР и КСПАЗ ($r=0,406$, $r=0,463$, $r=-0,552$ соответственно, $p<0,01$), слабой – с фактором Виллебранда ($r=-0,260$, $p<0,05$), прямой средней силы – с тромбоцитами ($r=0,412$, $p<0,01$). При этом, коэффициент TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} был в прямой средней силы зависимости от фактора P₄ тромбоцитов и их спонтанной агрегации.

Из полученных данных следует, что при среднетяжелой форме ГЛПС усиление

Таблица 6.4

Характер корреляционных связей (r) между эндогенными простаноидами и показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, вязкими свойствами крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС

Показатели сосудисто- тромбоцитарного гемостаза и вязких свойств крови	Коэффициенты корреляции			
	PGE ₂	6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$	TXB ₂	TXB ₂ /6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$
Тромбоциты	0,412**	0,352**	-0,754**	-0,387
Фактор Р ₄ тромбоцитов	-0,406**	-0,262*	0,354**	0,432
СПАТР	-0,463**	-0,262*	0,407**	0,451
Фактор Виллебранда	-0,260*	-0,227*	0,231*	0,258
КСПАЭ	-0,552**	-0,267*	0,449**	0,513

Примечание: * - уровень значимости , $p<0,05$;

** - уровень значимости $p<0,01$.

ние агрегационной способности тромбоцитов в большей мере обусловлено повышением активности тромбоксана В₂ и в меньшей – снижением ингибирующего влияния простациклина.

В 3 главе показано, что ГЛПС сопровождается значительными нарушениями процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, зависящие от тяжести течения заболевания. В то же время выявлена тесная взаимосвязь между нарушениями ПОЛ и сосудисто-тромбоцитарным гемостазом. Поэтому был проведен корреляционный анализ показателей липоперекисей, антиоксидантной защиты с уровнем простагландинов у больных ГЛПС (табл.6.5).

Таблица 6.5

Характер корреляционных связей (r) между эндогенными простаноидами, процессами липопероксидации и антиоксидантной защитой у больных : среднетяжелой формой ГЛПС

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты	Коэффициент корреляции		
	ПГЕ ₂	6-кето-ПГF _{1α}	TXB ₂
E ₂₃₂	-0,370*	-0,362*	0,365*
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	-0,368*	-0,427*	0,386*
E ₂₇₈ /E ₂₂₀	-0,684**	-0,627**	0,624**
ТБК-активные продукты	-0,698**	-0,702**	0,721**
Общая АОА	0,775**	0,793**	-0,758**
Катализ	0,734**	0,706**	-0,755**

Примечание: * - достоверность различий при $p<0.05$;

** - достоверность различий при $p<0,01$.

Сравнительный индивидуальный анализ между содержанием ПГ E₂, 6-кето-ПГ F_{1α}, тромбоксана, уровней первичных и вторичных продуктов ПОЛ, антиокислительной активности плазмы крови показал, что при среднетяжелой форме ГЛПС между депрессорными сериями простаноидов и продуктами ПОЛ имелась обратная средней силы связь, с антиоксидантной защитой – прямая сильная ($r=0,706-0,793$, $p<0,01$). Уровень TX B₂ находился в прямой средней силы взаимосвязи с первичными и вторичными продуктами пероксидации липидов ($r=0,365-0,721$; $p<0,01$) и обратной сильной связи - с АОА плазмы и активностью каталазы ($r=-0,758$ и $r=-0,755$ соответственно, $p<0,01$).

Следовательно, изменения уровня простагландинов при среднетяжелой форме ГЛПС обусловлено, с одной стороны, активацией ПОЛ, с другой,

снижением активности антиоксидантной защиты. При этом, большее значение имела депрессия антиокислительной активности плазмы.

Изучение зависимости содержания эндогенных простагландинов от состояния системы гемостаза у больных тяжелой формы ГЛПС выявило следующее (табл.6.6).

Таблица 6.6

Характер корреляционных связей между эндогенными простаноидами и показателями системы гемостаза у больных тяжелой формой ГЛПС

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	Коэффициенты корреляции			
	ПГЕ ₂	6-кето-ПГF _{1α}	TXB ₂	TXB ₂ /6-кето-ПГF _{1α}
Фактор Р ₄ тромбоцитов	-0,384**	-0,309*	0,541**	0,751**
СПАТР	-0,337*	-0,335*	0,652**	0,777**
Фактор Виллебранда	-0,277*	-0,546**	0,336*	0,504**
КСПАЭ	-0,403**	-0,278*	0,313*	0,404**
Фибронектин	0,419**	0,397**	-0,371**	-0,664**
РФМК	-0,147	-0,092	0,304*	0,431

Примечание: * - уровень значимости, $p < 0,05$;

** - уровень значимости, $p < 0,01$.

Выявлены средние отрицательные корреляционные взаимосвязи ПГ E₂ и 6-кето-ПГ F_{1α} с показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и вязкими свойствами крови. В отличие от среднетяжелой формы ГЛПС, обнаружена корреляция депрессорных простагландинов с параметрами коагуляционного гемостаза: в паре ПГ E₂ – фибронектин $r = 0,397$ ($p < 0,01$). Средние прямые корреляционные связи найдены между TX B₂, значениями сосудисто-

тромбоцитарного гемостаза и КСПАЭ ($r=0,313-0,652$, $p<0,01$). Между TX B₂ и интенсивностью внутрисосудистой коагуляции определялась взаимосвязь: с фибронектином – отрицательная средней силы ($p<0,01$), с РФМК и РПДФ – положительная средней силы ($p<0,01$). Также, проявлялись сильные корреляционные взаимоотношения коэффициента TX B₂/6-кето-ПГ F_{1α} с показателями функциональной активности тромбоцитов, средние – с фактором Виллебранда, КСПАЭ, фибронектином, РФМК и РПДФ.

Проведенные исследования показали, что при тяжелой форме ГЛПС нарушения метаболизма простагландинов взаимосвязаны и взаимообусловлены не только с патологическими нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, вязких свойств крови, но и интенсивностью внутрисосудистой коагуляции. При этом, более значима гиперпродукция тромбоксана B₂, чем снижение активности депрессорных простаноидов. В то же время, депрессия простациклина и простагландина E₂ принимает участие в нарушениях системы внутрисосудистого свертывания крови.

Результаты изучения характера корреляционных связей между простагландинами, процессами липопероксидации и антиоксидантной защиты представлены в таблице 6.7. Как видно, средней силы отрицательная зависимость была между депрессорными простагландинами и первичными продуктами ПОЛ ($p<0,05$), сильная обратная – с вторичными продуктами ($p<0,01$). Содержание TX B₂ находился в прямой корреляционной средней силы связи с первичными продуктами. При рассмотрении взаимоотношений простаноидов с антиоксидантной защитой были выявлены сильные связи разнонаправленного характера: депрессорные эйкозаноиды – в прямой, прессорные – обратной.

Согласно полученным данным, неконтролируемая активация процессов ПОЛ с избыточным накоплением его продуктов в плазме крови и депрессия антиоксидантной защиты при тяжелой форме ГЛПС создают предпосылки для

нарушения метаболизма простагландинов, что в значительной мере обусловлено низкой активностью антирадикальной защиты.

Таблица 6.7

Характер корреляционных связей (г) между эндогенными простаноидами, процессами липопероксидации и антиоксидантной защитой у больных тяжелой формой ГЛПС

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты	Коэффициент корреляции		
	ПГЕ ₂	6-кето-ПГФ _{1α}	TXB ₂
E ₂₃₂	-0,454*	-0,447*	0,554*
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	-0,511*	-0,479*	0,512*
E ₂₇₈ /E ₂₂₀	-0,778**	-0,770**	0,871**
ТБК-активные продукты	-0,738**	-0,785**	0,857**
Общая АОА	0,840**	0,938**	-0,966**
Катализ	0,843**	0,849**	-0,834**

Примечание: * - уровень значимости, p<0,05;

** - уровень значимости, p<0,01.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что в механизме развития многообразных нарушений, свойственных ГЛПС, имеют значение нарушения в системе прооксидантно-антиоксидантного равновесия, изменения внутрисосудистого свертывания крови и метаболизма простагландинов. При этом активация ПОЛ, вызываемая возбудителем заболевания, ведет к накоплению и усиленному высвобождению продуктов перекисного окисления. При росте ПОЛ происходит модификация мембранных структур, что приводит к активации тромбоцитов, простагландин-тромбоксановой системы и ускоренному выходу прокоагулянтов в кровь, источнику противосвертывающего и антиагрегационного потенциалов. Таким образом,

существует двусторонняя связь между состоянием ПОЛ и гемостазом, при этом, первичным звеном могут быть компоненты систем и тот и другой. В этой взаимосвязи важное значение имеет метаболизм простагландинов через активацию тромбоцитов. В механизме развития заболевания все нарушения находятся в единой взаимосвязи и последовательности, и было бы ошибочным сведение к приоритетному значению какого-либо из факторов.

ГЛАВА 7

Современные проблемы лечения больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Этиотропная терапия ГЛПС, как и многих других геморрагических лихорадок не разработана, что требует поиска новых средств и методов патогенетически обоснованного лечения заболевания. Следует подчеркнуть, что многообразие клинических проявлений ГЛПС и осложнений, предопределяет необходимость гибкой лечебной тактики при этом заболевании, а также соблюдения в процессе лечения принципа разумной достаточной терапии (266).

Внимание исследователей направлено преимущественно на ликвидацию основных клинических синдромов заболевания — общетоксического, абдоминального, геморрагического, сердечно-сосудистого, нейроэндокринного — лечение и профилактику осложнений в виде инфекционно-токсического шока, ОГИ, ДВС-синдрома, спонтанных разрывов почек, присоединения бактериальной инфекции. Каждый из авторов акцентирует внимание на одном или нескольких препаратах, направленных на отдельные звенья патогенеза ГЛПС (34,140,153,161,162,173,184,210,357,415).

Однако, в результате многолетних поисков и приобретения опыта в лечении больных разработана так называемая «комплексная общепринятая терапия больных ГЛПС» (34,98,140,159,228,251,266,267,268).

Лечение больных ГЛПС должно проводиться в инфекционных, терапевтических, нефрологических отделениях, а в случаях выраженной острой почечной недостаточности целесообразно помещение больных в специализированные отделения, где имеется возможность проведения гемодиализа или гемодиафильтрации. Госпитализация больных желательна в ранние сроки заболевания, до развития всей клинической картины ГЛПС. При транспортировке в стационар нужно избегать тряски

для предупреждения усиления болевого синдрома, тошноты и рвоты, неблагоприятного влияния на гемодинамику и вероятности спонтанного разрыва или надрыва коркового вещества почки.

Успех лечения больных ГЛПС обеспечивает правильно организованный уход и тщательный контроль за такими общеклиническими параметрами, как уровень АД, состояние кожных покровов и слизистых, суточный диурез, характер стула и т.д. А это требует внимательного отношения к больным всего медицинского персонала.

Важно динамическое наблюдение за изменениями лабораторных показателей, прежде всего, анализов крови и мочи, мочевины, креатинина сыворотки крови; гематокрита, электролитов сыворотки – натрия, калия, кальция; кислотно-основного равновесия, свертывающей системы крови, перекисного окисления липидов и т.д., результаты которых позволят своевременно внести корректизы в лечении больных.

Больные должны соблюдать постельный режим при легкой форме около недели, среднетяжелой – 2-3 недели и тяжелой – около 3-4 недель. Пища должна быть легко усвояемой, высококалорийной, содержать большое количество углеводов и жиров. Из рациона исключаются консервированные, копченые продукты, маринады. В олигоанурическом периоде исключаются продукты, богатые белком (птица, рыба, колбасы, мясо, крепкие бульоны, творог) и калием (картофель, томаты, фрукты, бобовые, изюм, курага, чернослив). Уменьшения потребления поваренной соли нет необходимости в силу развивающейся гипонатриемии на фоне экстравенальных потерь (рвота, понос) в периоде олигоанурии и в полиуре, где могут возникать клинические симптомы, связанные с потерей натрия и калия. Если у больного имеются признаки желудочно-кишечного кровотечения, пища должна быть химически и механически щадящая, рекомендуются не горячие жидкие каши с маслом, кисели, мороженое, охлажденные сливки. В период олигоанурии предпочтение

отдаются щелочным минеральным водам без газа, кефиру, чаю с ограничением приема жидкости до 400-500 мл в сутки.

В настоящее время появилась возможность и этиотропной терапии. Так, имеются данные об эффективности рибаверина (221,443,456) и рибамидила (283,295,301). Рибаверин вводится инфузционно по 700-750 мг/сут. в течение 3 дней, рибамидил (отечественный аналог рибавирина) применяется в таблетках по 1г в сутки не позже 4-го дня болезни в течение 5 дней. Противовирусная терапия в комплексном лечении больных ГЛПС способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания: укорачивается лихорадочный период, значительно уменьшается геморрагический синдром, быстрее восстанавливается азотовыделительная функция почек. Однако, как одно из отрицательных свойств, нужно отметить эффективность рибаверина и рибамидила лишь при раннем назначении (не позднее 4-го дня болезни), что в практической деятельности не представляется возможным, так как обращение больных в лечебно-профилактические учреждения в эти сроки невелико.

Известно, что непосредственным активирующим воздействием на некоторые механизмы противовирусной защиты обладает интерферон (169). В нашей клинике проводилось испытание эффективности человеческого лейкоцитарного α_1 -интерферона в комплексной терапии больных ГЛПС. Результаты исследования показали, что препарат оказывает положительное иммуномодулирующее воздействие и способствует более легкому течению заболевания (169,310). Препарат назначается до 5-6-го дня заболевания, в виде суппозиторий активностью 30000 МЕ каждая, в суточной дозе 120000 МЕ, курсовой – 840000 МЕ (среднетяжелая форма ГЛПС), 1200000 МЕ (тяжелая форма), при легкой форме использование интерферона не целесообразно. Курс лечения составляет 7 дней при среднетяжелой форме и 10 дней при тяжелой форме заболевания. Побочных эффектов при применении интерферона не наблюдается, препарат удобен и безопасен в применении, использование

суппозиторий не показано только при наличии у больных ГЛПС кишечного синдрома (до 4% случаев).

Другим направлением этиотропного лечения ГЛПС является воздействие на возбудителя с помощью специфических нейтрализующих антител (266). Впервые в клинической практике нами был применен дополнительно к общепринятым медикаментозному лечению донорский специфический иммуноглобулин с высоким титром антител от 1:1024 до 1:2048 против ГЛПС (14, 496). Раннее назначение иммуноглобулина, не позднее 3-го дня по 3 мл с интервалом 2 дня больным среднетяжелой формой и ежедневно – тяжелой формой (на курс лечения – 9 мл препарата) способствовало не только ослаблению интенсивности клинических проявлений инфекции, но и проявлению иммунотропного действия: снижал уровень ЦИК, содержание иммуноглобулинов G и A, активность комплексообразования и комплемента, уровень противолочечных аутоантител, а также коррекции системы гемостаза: восстанавливал его тромбоцитарный и коагуляционный звенья, активировал ферментативный фибринолиз. В качестве этиотропной терапии была апробирована гипериммунная одногруппная плазма в дозе по 250-300 мл ежедневно в течение 3 дней. Однако, в связи с низкой клинической эффективностью препарат широкого применения не нашел..

Таким образом, этиотропное лечение эффективно лишь в стадии вирусемии, а пациенты в большинстве случаев поступают в клинику уже в разгаре заболевания. В связи с этим весьма актуальным является поиск новых методов патогенетического лечения.

По мнению различных авторов общетоксический и болевой синдромы, приходящиеся на доолигоанурический и олигоанурический периоды ГЛПС, требуют применения дезинтоксикационной и анальгезирующей терапии (266,267,268). С жаропонижающей целью назначаются анальгин 50% по 2-4 мл в/м 2-3 раза в сутки. Дезинтоксикационная терапия включает в/в капельное введение 5% раствора глюкозы и изотонического

раствора натрия (0,85%) до 1-2 л/сут. В зависимости от показаний в выше перечисленные растворы можно добавлять аскорбиновую кислоту, эуфиллин, глюконат кальция, кордиамин, мезатон, строфантин, коргликон, допамин, преднизолон. Можно с целью дезинтоксикации применять гемодез до 400 мл, но с большой осторожностью при тенденции к гипотонии. При рвоте и болях в животе наиболее выраженный эффект оказывает церукал по 2 мл 2-3 раза в/м или в/в. Положительное влияние при рвотах оказывают гипертонический раствор хлористого натрия 10-20-40 мл, хлосоль, квартасоль в/в капельно.

Инфузия плазмозамещающих растворов и других жидкостей должна проводиться при строгом контроле за суточным диурезом и показателями гематокрита (161,162,209,266,268,288). Чрезмерное введение жидкости нередко приводит к гипергидратации и отеку легких (78,266,288). Объем вводимой жидкости парентерально не должно превышать суточного объема мочи и рвотных масс более чем на 700 мл, а на высоте почечной недостаточности на – 500 мл. С целью купирования болевого синдрома в последние годы успешно применяется нейролептаналгезия фентанилом 0,005% 1-2 мл и дроперидолом 0,25% 2-4 мл или таламонал 2-3 раза в сутки в/в или в/м (264). Учитывая роль гистамина и калликреин-кининовой системы в нарушении сосудистой проницаемости, используются различные антигистаминные препараты (фенкорол, димедрол, пипольфен, супрастин) и антипротеазы – трасилол, контрикал, гордокс (228,251,266,267,268,288,415,479).

Для снижения повышенной сосудистой проницаемости предложено использовать внутривенное введение дицинона (212,290), который положительно влияет на сосудистую проницаемость, микроциркуляцию, значительно уменьшает ряд клинических симптомов болезни и сокращает сроки лечения. Дицинон вводят в/в по 500 мг 2 раза в сутки в доолигоанурическом или олигоанурическом периодах в среднем в течение 6 дней.

Серьезного внимания в клинике ГЛПС заслуживают инфекционно-токсический шок и коллапсы, связанные с поражением надпочечников и гипофиза. Применение кортикоステроидов является самым важным моментом в терапии этого тяжелейшего состояния. Дозы гормонов вариабельны: в перерасчете на преднизолон в I стадии шока (компенсированной) 10 – 20 мг/кг массы, во II стадии (субкомпенсированной) 20 – 30 мг/кг, III стадии (декомпенсированной) 30 – 50 мг/кг массы в сутки. Проводится массивная инфузионная терапия, включающая плазмозамещающие растворы (реополиглюкин, полиглюкин, плазма, альбумин, хлорид натрия) и вазопрессоры (140,161,162,173). Среди последних отдается предпочтение допамину, способствующему улучшению не только центральной, но и почечной гемодинамики, а также сократительной способности миокарда (157,192,246,266) в виде 4% раствора 5 мл в/в по 18 капель в минуту на 250 мл 5% раствора глюкозы.

Общепринятым методом является коррекция ацидоза введением 4 – 5% раствора гидрокарбоната натрия. Для расчета необходимо пользоваться формулой $V = (\text{масса больного в кг} \times \text{дефицит оснований ммоль/л}) : 2$. В исключительных случаях тяжелобольным с выраженным гемодинамическим расстройствами можно вводить гидрокарбонат натрия, не дожидаясь анализа кислотно-основного состояния крови, в количестве 0,1 – 0,15 г на 1 кг массы тела больного с последующей коррекцией по показателям КЩС.

Основной целью противошоковой терапии, помимо нормализации гемодинамики, является выведение токсинов и продуктов их распада из организма. Мочегонные препараты назначаются после нормализации гемодинамики – лазикс 40 – 80 мг в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 160 – 200 – 300 мг в сутки. Показано также в/в медленное введение сердечных гликозидов – строфантин, корглюкона. Рекомендуется назначение антиферментных препаратов – ингибиторов протеолиза, хлорида кальция 5 – 10 тыс. ед., антигистаминных препаратов в/в.

Только повторное применение вазопрессоров и глюкокортикоидов может оказаться успешным при выведении больных из состояния инфекционно-токсического шока или при развитии кровоизлияния в надпочечники и гипофиз.

На протяжении многих лет совершенствуется комплексная патогенетическая терапия, включающая лечение внутрисосудистого свертывания крови. Проведение обычного интенсивного лечения ГЛПС с применением инфузионных растворов, улучшающих реологические свойства крови, уже способствует появлению тенденции к нормализации показателей свертывающей системы. Однако при значительных нарушениях этого недостаточно.

Традиционным способом остановки процессов внутрисосудистого свертывания крови при ГЛПС на ранних этапах заболевания является гепаринотерапия (35,228,251,266,267,268), описано применение ацетилсалициловой кислоты (4). Однако, действие гепарина реализуется через физиологический антикоагулянт антитромбин-III (29,486), по мере потребления антитромбина-III и снижения его активности в плазме эффект гепарина, как противосвертывающего препарата, снижается. По нашим данным, ГЛПС сама характеризуется резким снижением концентрация антитромбина-III в плазме крови у больных (181). Поэтому гепаринотерапию целесообразно сочетать с введением свежезамороженной плазмы, богатой антитромбином-III (по 300 – 600 мл/сутки). Введение гепарина необходимо осуществлять непрерывно в течение суток. Считается допустимым метод подкожного применения малыми дозами (2,5 тыс. ЕД х 4 раза в день и более). При этом часть общей дозы гепарина рекомендуется вводить непосредственно в переливаемую плазму, осуществляя тем самым трансформацию содержащегося в ней антитромбина III в антикоагулянт немедленного действия. Количество гепарина, необходимое для начала этого действия, чрезвычайно невелико – 0,1 – 0,25 ЕД/мл (168). А также доказана эффективность применения в комплексной терапии больных

ГЛПС пролонгированного низкомолекулярного гепарина (кливарина) в дозе 875 Ха МЕ в парентеральной форме, начиная с 3 – 6 дня болезни в течение 3 дней (200а).

Что касается ацетилсалициловой кислоты, то предложенные автором большие дозы этого препарата (по 0,5 г 3 раза в день) в комплексном лечении больных ГЛПС, скорее всего, вызовет гиперкоагуляцию, поскольку ацетилсалициловая кислота блокирует метаболизм арахидоновой кислоты на уровне эндопероксидов (285). В тромбоцитах эндопероксиды превращаются в основном в важнейший эндогенный проагрегант — тромбоксан, а в сосудистой стенке — в сильнейший антиагрегант — простациклин (217,285). Вместе с тем, препарат обладает ульцерогенным действием (38), резко увеличивая риск возникновения тяжелых желудочно-кишечных кровотечений (28). Учитывая эти факты, применение аспирина возможно лишь в малых дозах (до 300 мг в сутки).

Для усиления антитромботического действия введение гепарина необходимо сочетать со средствами, понижающими агрегационную функцию тромбоцитов и эритроцитов (дезагреганты). С этой целью можно применять курантин 0,5% - 10,0 мл в/в капельно х 2 раза в сутки в 250 мл изотонического раствора или 5% раствора глюкозы.

В последние годы для коррекции нарушений внутрисосудистого свертывания крови при различных заболеваниях внутренних органов широко используется другой дезагрегант - трентал (пентоксифиллин). Нами разработана схема применения данного препарата в комплексной терапии больных ГЛПС (185). Трентал назначается не позднее 5 дня заболевания в/в капельно, по 100 мг в 300 мл физиологического раствора в течение 3 дней. Затем до конца полиурического периода рекомендуется по 400 мг х 3 раза в день, а в периоде восстановленного диуреза — по 200 мг х 2 раза в день. Такую дозировку желательно применять больным среднетяжелой формой до конца

стационарного лечения, а тяжелобольным – и в амбулаторных условиях до нормализации всех показателей внутрисосудистого свертывания крови.

Применение трентала по вышеописанной методике в комплексе с дезинтоксикационными и гипосенсибилизирующими средствами оказывало положительное влияние на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. У больных, получавших этот препарат, отмечалось достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов, уровней фактора Р₄ пластинон и фактора Виллебранда ($p<0,001$). При этом количество тромбоцитов в периферической крови больных среднетяжелой формой ГЛПС не имело тенденции к снижению и оставалось в пределах нормы ($p<0,05$). А к концу лечения в клинике отмечалось нормализующее влияние трентала на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Кроме того, в процессе лечения пентоксифиллином было установлено отчетливое снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, о чем можно было судить по уровню РФМК и РПДФ в плазме. Так, зарегистрированная в олигоанурическом периоде высокая концентрация РФМК и РПДФ ($p<0,001$) в периоде восстановленного диуреза приближалась к показателям здоровых у пациентов среднетяжелой формой ($p>0,05$), а у больных тяжелой формой – нормализация не наступала, но значение было значительно ниже, чем у больных, не получавших этот препарат ($p<0,001$). На фоне применения трентала отмечалось достоверное повышение содержания естественного антикоагулянта антитромбина III, который, в отличие от результатов группы без применения данного дезагреганта, нормализовался к моменту выписки из стационара ($p>0,05$).

Наряду с этим, применение пентоксифиллина в комплексной терапии больных ГЛПС сопровождалось активацией системы фибринолиза. С первых дней лечения имели тенденцию к повышению значений всех показателей противосвертывающей системы ($p<0,001$). В дальнейшем продолжался рост и к концу лечения они достигали нормальных величин у больных среднетяжелой

формой заболевания, тогда как у тяжелобольных нормализация не наступала, но результаты были гораздо выше, чем у пациентов, не получавших в комплексной терапии трентал ($p<0,001$).

Необходимо отметить, что ПДФ мочи на фоне общепринятой терапии был наиболее высоким в полиурическом периоде, а в результате включения в программу лечения пентоксифиллина такого подъема уровня ПДФ не наблюдалось. Хотя при лечении тренталом нормализация не наступала, содержание ПДФ мочи было ниже, чем у больных, не принимавших этот препарат ($p<0,001$).

У больных, получавших в комплексной терапии трентал, несколько раньше снизились уровни мочевины ($p<0,001$), креатинина ($p<0,001$) сыворотки крови, сократился олигоанурический период ($p<0,05$), уменьшились внешние проявления геморрагического диатеза, не было таких осложнений, как кровотечения, реже стали наблюдаться и другие осложнения. Например, токсико-инфекционный шок встречался в 1,8 раза реже, острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа – 2,5 раза.

Таким образом, применение трентала в комплексной терапии больных ГЛПС, корректирует нарушенный гемостаз, восстанавливая многие его звенья практически до нормы: способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, вязких свойств крови, активации фибринолиза и снижению активности внутрисосудистого свертывания крови, т.е предупреждает переход I стадии ДВС-синдрома (имеющего место у больных ГЛПС) во II.

Обязательным компонентом лечения больных I стадии ДВС-синдрома является инфузционная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами – переливания реополиглюкина, желатинолия по 200 – 400 мл х 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами.

II и III стадии ДВС характеризуются нарастающей гипокоагуляцией и усилением геморрагий. В связи с этим их лечение имеет отличительные

особенности от гиперкоагуляционной стадии. Основу терапии этого периода составляет свежезамороженная плазма. Трансфузии СЗП позволяют быстро восместить недостающие компоненты антитромботического потенциала крови (анти тромбин III, протеин C, S, плазминоген и его активаторы, физиологические антиагреганты) и купировать острое нарушение гемостаза. Наиболее эффективна терапия массивным струйным вливанием СЗП в дозе 6 – 12 мл/кг. Только такой объем и темп введения позволяют в короткий срок восстановить состояние плазменного гемостаза и купировать тяжелый геморрагический синдром, стабилизировать гемодинамику и функцию внутренних органов. Криоплазматерапия должна быть повторена через 10 – 12 часов и в последующие 3 – 4 суток (в индивидуальных дозировках).

Важное место в эффективном лечении больных занимает восстановление антипротеазной активности плазмы. Для этой цели необходимо использовать препараты, ингибирующие активность калликреина, плазмина и других протеаз (контрикал, трасилол, гордокс). Антиферменты купируют поступление в кровоток тканевого тромбопластина. Схема введения их следующая:

1. Контрикал (трасилол) в/в 200 – 300 тыс. Ед одномоментно медленно с суммарной суточной дозой до 500 – 600 тыс. Ед.
2. Гордокс в/в однократно 500 тыс. Ед, затем длительная инфузия 500 тыс. Ед препарата в течение суток.

Антиферментные препараты рекомендуется применять и в последующие дни лечения, а не ограничиваться только в первые сутки.

Не менее важное значение в терапии стадии глубокой гипокоагуляции приобретают большие дозы глюкокортикоидов, которые оказывают не только противошоковое действие, но и повышают свертывающие свойства крови, стимулируют гемопоэз, способны уменьшить проницаемость сосудистой стенки капилляров. Так, суточная доза гидрокортизона (в/в) может достигать 1000 – 1500 мг, преднизолона 600 – 800 мг, дексаметазона – 200 – 300 мг. В

экстремальной ситуации вся суточная доза должна вводиться сразу (пульс-терапия).

Для восполнения энергетических затрат организма и коррекции электролитного состава крови показана инфузия 500 мл 10 – 20% раствора глюкозы с 10 – 20 ЕД инсулина и 7,5% 40 – 60 мл хлорида калия дважды в сутки, а также солевых растворов (лактасоль, хлосоль, ацесоль и др.) до 1 л в сутки.

Особое внимание должно быть уделено восстановлению клеточного состава крови на основе использования компонентов донорской крови (эритроцитарная, тромбоцитарная масса). Трансфузию эритроцитарной массы необходимо проводить при снижении гемоглобина менее 60 – 80 г/л, эритроцитов менее $2,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гематокрита ниже 0,22 – 0,25 г/л; а тромбоцитарной взвеси в случае снижения тромбоцитов до $40 - 60 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже в сочетании с кожными геморрагиями.

При лечении больных во II и, особенно, в III стадиях от назначения гепарина и реологически активных инфузионных средств (реополиглюкин, желатиноль) необходимо отказаться. А также в интенсивной терапии не должны использоваться тромболитические средства (стрептаза, урокиназа и др.), цельная консервированная донорская кровь, ε-аминокапроновая кислота, фибриноген, сухая лимфоилизированная плазма, так как эти средства стимулируют тромбогеморрагический синдром и полиорганную недостаточность, ухудшают течение и прогноз патологического процесса.

С наступлением ОПН терапия осуществляется на основе принятых в настоящее время в нефрологии принципов (266,267,268). Необходим строгий контроль за инфузией жидкостей в связи с повышенной проницаемостью сосудов при ГЛПС, азотемией, водно-электролитным обменом и кислотно-щелочным состоянием (209,210,211). Особого внимания требует уровень АД (209,266,288), поскольку падение его уровня является важным условием развития ОПН у больных ГЛПС. Поэтому восстановление центральной

гемодинамики и микроциркуляции описанными выше методами улучшает внутрисосудистое кровообращение и способствует смягчению тяжести течения ОПН. Пациентам с сопутствующей сердечной патологией и, тем более при падении АД, необходимо назначение сердечных гликозидов (153,161,162,173,209,266,288). В случаях повышения АД олигурическом периоде авторы рекомендуют гипотензивные средства (209,266,288), β -блокаторы (467,479), ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (266).

Одной из важных задач в лечении ОПН является ликвидация водно-электролитных нарушений. У больных, особенно при тяжелой форме, наблюдается плазменная гипонатриемия с внеклеточной дегидратацией и внутриклеточной гипергидратацией, имеет место гипоальбуминемия. Поэтому показано введение 10% раствора хлорида натрия 40 – 50 мл или 40% раствор глюкозы 100 – 150 мл с инсулином, а также альбумина 10% 100 – 150 мл. С целью ликвидации гипокальцемии используется глюконат кальция 10% раствор 40 – 50 мл и хлористый кальций 10% раствор 10- 20 мл.

При наличии метаболического ацидоза необходимо введение бикарбоната натрия в виде 4% раствора в дозе, рассчитанной по вышеуказанной формуле, а также промывание желудка и кишечника 2% его раствором (в случае отсутствия геморрагического синдрома).

В связи с довольно широким применением в олигурическую fazу ОПН мочегонных имеются рекомендации по их использованию и у больных ГЛПС (162,173,210,211,228). Другие же исследователи – не сторонники этого метода лечения (138,250,266,288). Наш клинический опыт показал, что назначать мочегонные препараты необходимо с учетом их эффективности. Если у больных развивается олигурия (200 – 500 мл мочи в сутки) без признаков гипергидратации и относительно небольшой азотемией, предпринимается попытка форсированного диуреза в ходе комплексной противошоковой терапии. После введения свежезамороженной плазмы, альбумина, коррекции электролитных расстройств, кислотно-щелочного состояния и стабилизации

гемодинамики применяется фуросемид 200 – 400 мг одномоментно в/в. При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии, прогрессирующем снижении диуреза вплоть до анурии, нарастании уремической интоксикации возникает необходимость в заместительной почечной терапии. Многолетний опыт лечения больных ГЛПС с ОПН в отделении гемодиализа РКБ им. Г.Г.Кузатова показал целесообразность и эффективность применения раннего и адекватного гемодиализа (93).

Показанием к гемодиализу являются олигурическая ОПН при тяжелом общем состоянии с азотемией – мочевина 25 ммоль/л и более, креатинин 600 – 800 мкмоль/л, гиперкалиемия 6,0 ммоль/л и выше, ацидоз с дефицитом оснований 6,0 ммоль/л и ниже, гипергидратация с клиническими и рентгенологическими признаками “застойных” легких, отека мозга. И хотя отек мозга патогенетически связан преимущественно с нарушением осмотического равновесия, избытком “свободной воды”, лечение с диализом с одновременной коррекцией осмотического и водного гомеостаза имеет первостепенное значение для пациента. Судороги и даже кома, обусловленные отеком мозга, считаются прямым показанием для экстренного гемодиализа, особенно гемодиафильтрации с профилированием натрия и бикарбоната в растворе.

Противопоказаниями для диализного лечения являются геморрагический инсульт, терминальный шок вследствие геморрагического инфаркта adenогипофиза и коры надпочечников, тяжелый коллапс, массивное кровотечение, спонтанный разрыв почки с продолжающимся забрюшинным кровотечением.

Развитие медицинской науки позволило использовать в лечении целого ряда заболеваний биологически активные вещества. Это относится, в частности, и к простагландинам. Имеются сообщения о терапевтической эффективности синтетических простагландинов у больных с шоком (81), острой почечной недостаточностью различной этиологии (237), хронической почечной недостаточностью (352), ишемической болезнью сердца (396), гипертонической

болезнью (85,113), макро- и микроциркуляторными нарушениями сосудистого русла (11,231,303,361,395).

Установив значимость и роль простагландинов в патохимических механизмах развития основных синдромов ГЛПС, мы решили целесообразным изучение клинической эффективности синтетического производного простагландина Е₁ – вазапростана в комплексной терапии больных ГЛПС.

Действующим началом вазапростана является ПГ Е₁ (окисленный метаболит полиненасыщенной жирной кислоты – диогомо-гамма-линоленовой кислоты, являющейся составной частью фосфолипидов клеточной мембраны) – эндогенное вещество с высокой биологической активностью (148,231). Биотрансформация ПГ Е₁ происходит, в основном, в легких (148,332). Он имеет исключительно короткий период жизни (несколько секунд), поэтому его действие осуществляется только во время инфузии (303). Однако, регулируя и модифицируя процесс синтеза других медиаторов (вторичных посредников), ПГ Е₁ оказывает вторичное пролонгированное действие, подавляя митотическую активность и снижая пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке (414). При этом уменьшается образование экстрацеллюлярного матрикса. Снижается синтез коллагена и глюкозаминонгликанов. Вазапростан, кроме того, повышает уровень белков в мышцах и тормозит процессы их расщепления, повышает чувствительность клеток миосинцития к инсулину, благоприятно влияет на метabolизм аминокислот, способствует более активному окислению глюкозы, особенно в ишемизированной ткани (327,444,449).

Учитывая, что больным легкой формой ГЛПС необходима минимальная коррекция микроциркуляторных, водно-электролитных и гемодинамических нарушений, лечение вазапростаном проводилась у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. С целью достижения оптимального терапевтического эффекта препарат назначался в максимально возможные ранние сроки.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. В I-ю группу (группу сравнения) вошли 28 больных ГЛПС (13 тяжелой и 15 среднетяжелой формой заболевания) в возрасте от 16 до 49 лет, которым проводилась общепринятая лекарственная терапия (дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая, коррекция водно-электролитных и гемодинамических нарушений). Группе №2 из 28 больных ГЛПС (также – 13 тяжелой и 15 среднетяжелой формой заболевания) в возрасте от 16 до 49 лет дополнительно к общепринятой лекарственной терапии назначался вазапростан.

Вазапростан – это синтетический препарат, содержащий активный ингредиент – простагландин Е₁ (по международной классификации INN он называется альпростадил), стабилизированный с помощью А-циклогексетрина (альфадекс), производится фирмой SCHWARZ PHARMA (Германия). Одна ампула содержит 20 мкг альпростадила. Препарат назначали в виде внутривенных капельных вливаний по 20 мкг 5 дней пациентам среднетяжелой формой и 7 дней по 60 мкг – тяжелой формой ГЛПС, т.е. в течение всего острого периода болезни (рис.7.1). Инфузию раствора проводили сначала медленно по 15 капель в минуту. Затем, после введения 60 капель, делали перерыв на 3-5 минут и убеждались в отсутствии побочных реакций. Дальнейшее введение раствора проводилось со скоростью 45-60 капель в минуту.

Эффективность применения вазапростана в комплексной терапии оценивали по влиянию на клиническое течение ГЛПС, степень азотемии, на состояние внутрисосудистого свертывания крови и перекисного окисления липидов, на уровень простагландинов.

Во время введения вазапростана больные отмечали чувство жжения, покраснение по ходу вены, головные боли, которые самопроизвольно исчезали после прекращения инфузии препарата. Наблюдалось снижение АД в среднем на 10 мм рт. ст., которое восстанавливалось до исходного уровня после окончания процедуры.

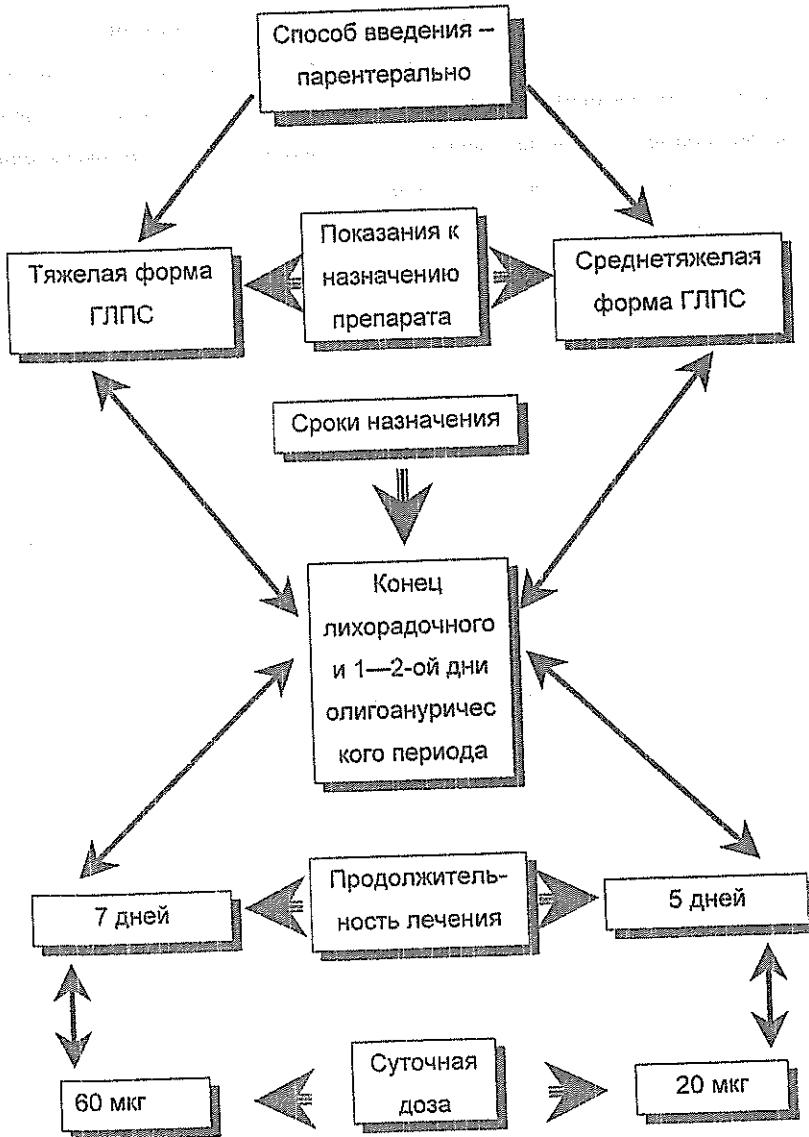


Рис. 7.1. Методика применения вазапростана в комплексном лечении больных ГЛПС

Исследование системы гемостаза, показателей перекисного окисления липидов и исходного уровня ПГ Е₂ плазмы крови у больных обеих изучаемых групп до назначения вазапростана выявило отсутствие статистических различий между показателями ($p>0,05$), что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния этого препарата на внутрисосудистое свертывание крови, процессы липопероксидации и метаболизм простагландинов.

Применение вазапростана в комплексной терапии больных ГЛПС оказывало положительное действие на клиническое течение болезни. У пациентов быстро регрессировали проявления интоксикационного синдрома. Больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. При среднетяжелой форме ГЛПС установлено укорочение олигоанурического периода до $3,7\pm0,1$ дней ($p<0,05$) против $4,5\pm0,3$ в группе сравнения (табл.7.1). В длительности же лихорадочного периода каких-либо различий не выявлялось ($p>0,5$). Продолжительность болевого синдрома в поясничной области у больных, получавших вазапростан, было статистически значимо короче, чем в группе сравнения ($8,2\pm0,4$ против $12,3\pm0,6$, $p<0,001$); суточный диурез у пациентов среднетяжелой формой заболевания существенно не снижался и в олигоанурическом периоде ($821,25\pm116,78$ мл), а, начиная с 9-10 дня болезни, развивалась полиурия. Содержание креатинина и мочевины в олигоанурическом периоде были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($211,9\pm14,17$ мкмоль/л и $10,2\pm0,34$ ммоль/л против $408,0\pm23,4$ мкмоль/л и $16,2\pm0,77$ ммоль/л соответственно, $p<0,001$; рис.7.2 и 7.3). Уже четырехкратное введение вазапростана приводило к прогрессивному снижению концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, которые в полиурическом периоде практически не отличались от такового у здоровых людей ($104,1\pm4,88$ мкмоль/л и $6,19\pm15,84$ ммоль/л против контроля $92,6\pm15,84$ мкмоль/л и $6,0\pm0,39$ ммоль/л, $p>0,5$).

Кроме того, следует отметить положительное влияние вазапростана на внешние проявления геморрагического синдрома (табл.7.1).

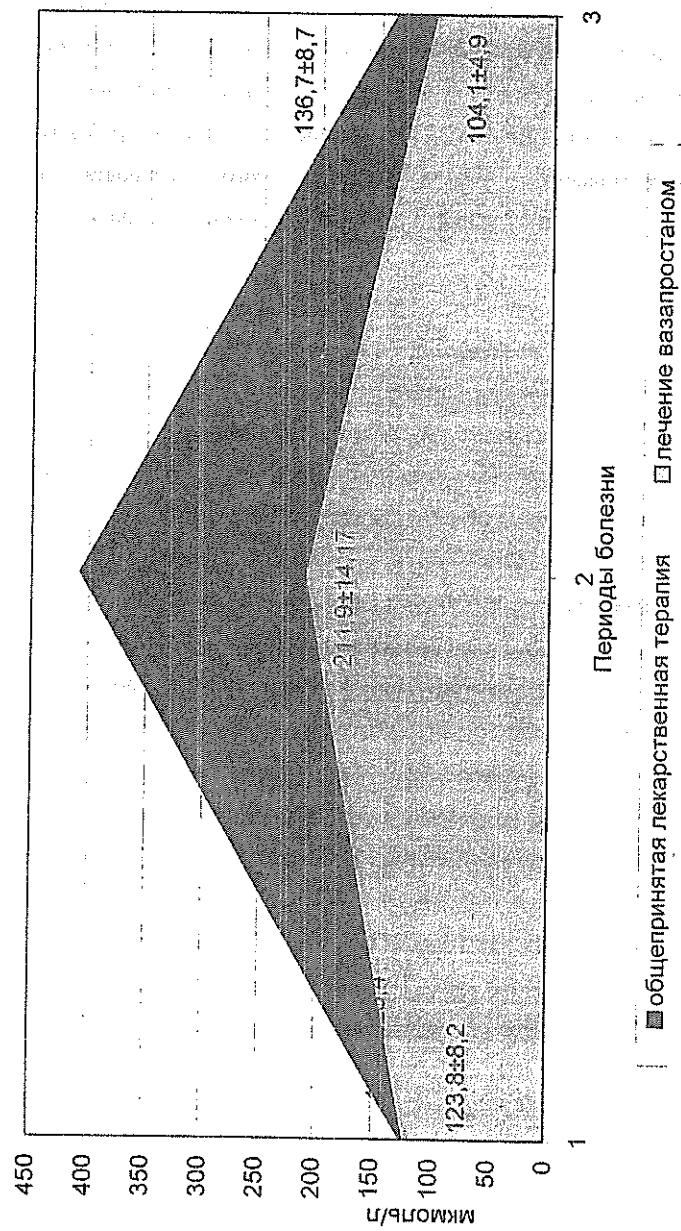


Рис. 7.2. Концентрация креатинина сыворотки крови у больных среднетяжелой формой ГЛНС

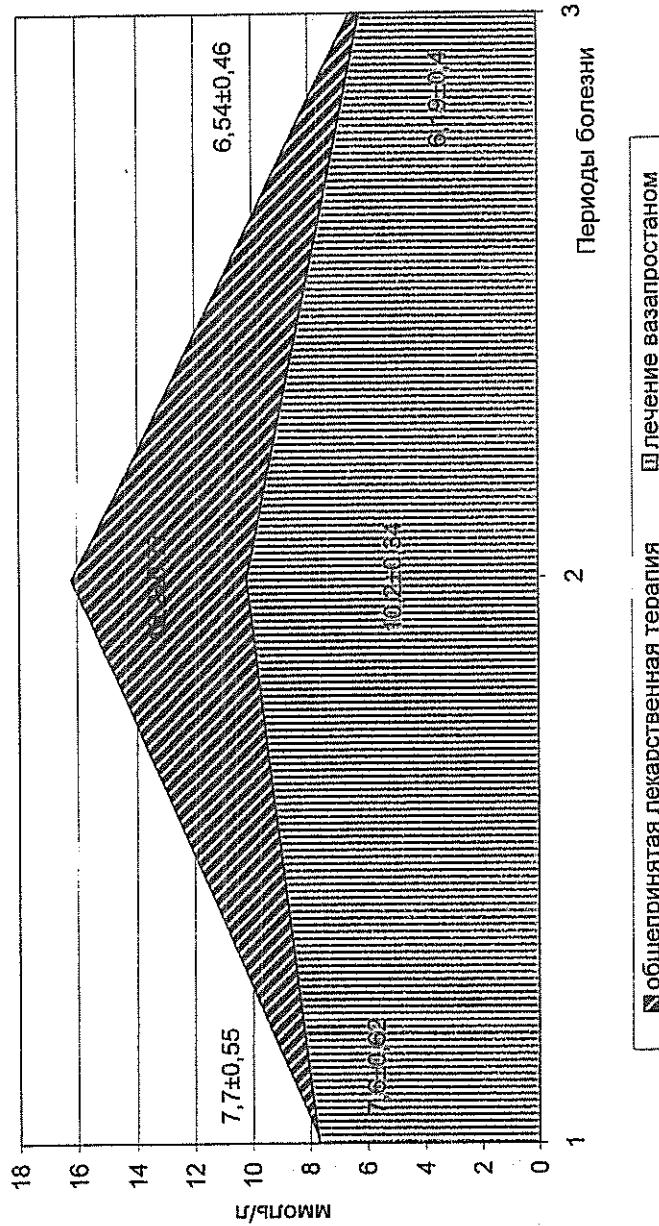


Рис. 7.3. Концентрация моневини сыворотки крови у больных среднетяжелой формой ГУПС

Таблица 7.1

Эффективность применения вазапростана в комплексном лечении больных ГЛПС по клиническим показателям ($M \pm m$)

Клинический показатель	Группа 1		Группа 2	
	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Продолжительность олигоанурического периода (в днях)	$5,3 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,1^*$	$5,4 \pm 0,3^*$
Длительность проявлений геморрагического синдрома (в днях), частота (в %)				
- геморрагическая сыпь	$8,7 \pm 0,6$ 81%	$10,2 \pm 1,0$ 100%	$5,4 \pm 0,7^*$ 72%	$6,7 \pm 0,5^*$ 85%
- кровоизлияния в склеры	$7,2 \pm 1,2$ 11%	$9,7 \pm 0,9$ 23%	$5,1 \pm 0,6$ 7%	$7,1 \pm 0,5^*$ 14%
- инъекция сосудов склер	$10,1 \pm 0,9$ 89%	$13,4 \pm 1,2$ 100%	$6,5 \pm 0,7^*$ 75%	$8,1 \pm 1,2^*$ 90%
- кровоизлияния на местах инъекций	$7,6 \pm 1,3$ 4%	$9,8 \pm 1,0$ 17%	-	-
- носовое кровотечение	11%	45%	-	-
- кровавая рвота	-	6%	-	-
- желудочно-кишечное кровотечение	-	7%	-	-
- макрогематурия	$6,9 \pm 0,7$ 12%	$8,5 \pm 1,2$ 30%	$5,4 \pm 0,3$ 5%	$6,8 \pm 0,7$ 19%
- микрогематурия	$6,3 \pm 1,2$ 76%	$7,4 \pm 1,4$ 95%	$4,4 \pm 0,7$ 57%	$5,3 \pm 0,8$ 79%
Продолжительность болевого синдрома (в днях)	$12,0 \pm 0,6$	$14,1 \pm 1,5$	$8,2 \pm 0,4^*$	$9,0 \pm 0,7^*$
- боль в пояснице, в %	89%	98%	65%	76%
- головная боль	72%	86%	54%	78%
Продолжительность гиперзотемии (в днях)	$12,8 \pm 0,6$	$16,7 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,3^*$	$10,9 \pm 0,5^*$

Примечание: группа 1 - общепринятая лекарственная терапия;

группа 2 - общепринятая лекарственная терапия с включением вазапростана;

* - достоверно значимое различие между 1 и 2 группами.

Так, геморрагическая сыпь на коже проявилась лишь у 72 % пациентов, что меньше на 9 %, чем в группе сравнения. Энантема ротовой полости отмечалась у 31 % против 43 % больных, не получавших вазапростан. Кровоизлияний на местах инъекций, носового кровотечения, кровохарканья и других кровотечений вовсе не зарегистрировано. Также отличалась и частота гематурии. Микрогематурия наблюдалась у 57% пациентов против 76% в группе сравнения, а макрогематурия была лишь у 5 % против 12 %.

У больных же тяжелой формой ГЛПС изученные нами показатели восстанавливались медленнее, в связи с чем вазапростан в ежедневной дозе по 60 мкг (3 ампулы) вводили в течение 7 дней. Длительность олигоанурического периода у данной группы была короче, чем у пациентов, не получавших вазапростан: $5,4 \pm 0,3$ дня против $6,9 \pm 0,5$. Как и при среднетяжелой форме ГЛПС, достоверной разницы в продолжительности лихорадочного периода не выявлялось ($p > 0,05$). Болевой синдром в поясничной области, в среднем, продолжался $9,0 \pm 0,7$ дней. Суточный диурез ежедневно увеличивался (в первый день наблюдения $79,23 \pm 40,86$ мл, во второй – $375,45 \pm 115,71$; в четвертый – $873,64 \pm 146,18$ и в десятый – $1875,0 \pm 165,15$ мл) и с 10-го дня болезни развивалась полиурия. Как правило, в периоде олигоанурии регистрировалась азотемия, но ее показатели были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: креатинин (рис.7.4) был в пределах $394,95 \pm 46,75$ мкмоль/л против $755 \pm 31,51$ мкмоль/л ($p < 0,001$), мочевина – $14,27 \pm 2,03$ ммоль/л (рис.7.5) против $24,76 \pm 1,64$ ммоль/л ($p < 0,001$). Наблюдения за внешними проявлениями геморрагического синдрома показали следующее: геморрагическая сыпь на коже была обнаружена у 85 % больных против 100% в группе сравнения; геморрагическая сыпь на слизистой ротовой полости отмечалась на 31,3 % меньше, кровоизлияния на местах инъекций не проявлялись.

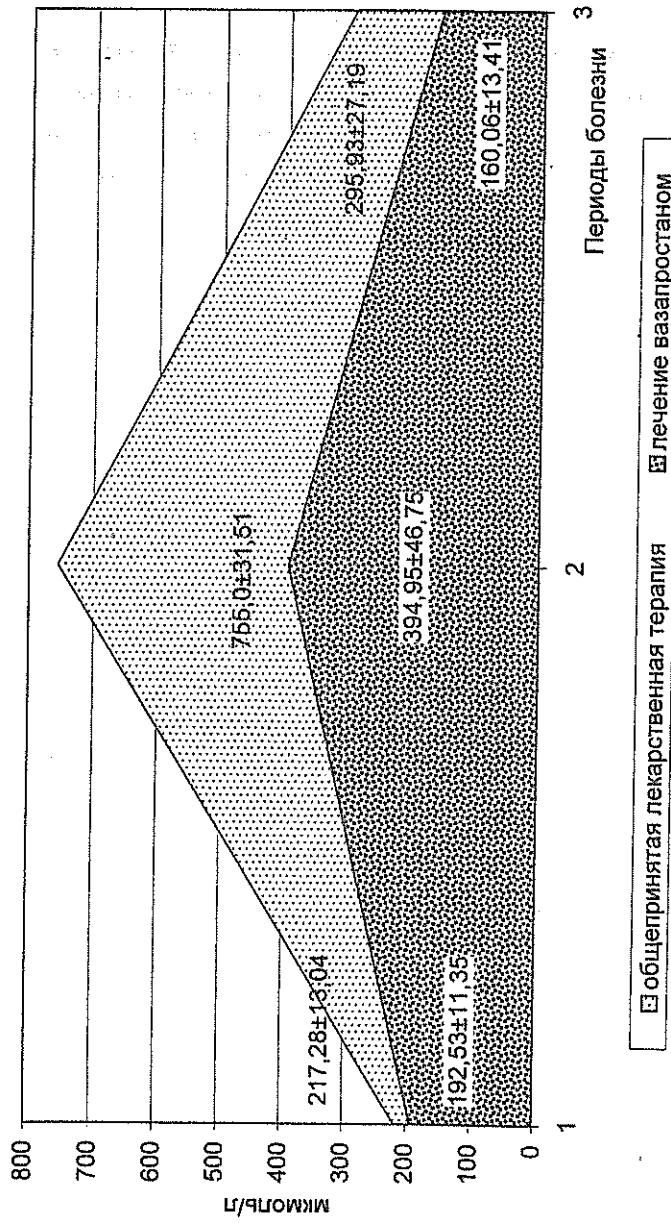


Рис. 7.4. Концентрация креатинина сыворотки крови у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне лечения вазапростаном и общепринятой терапии

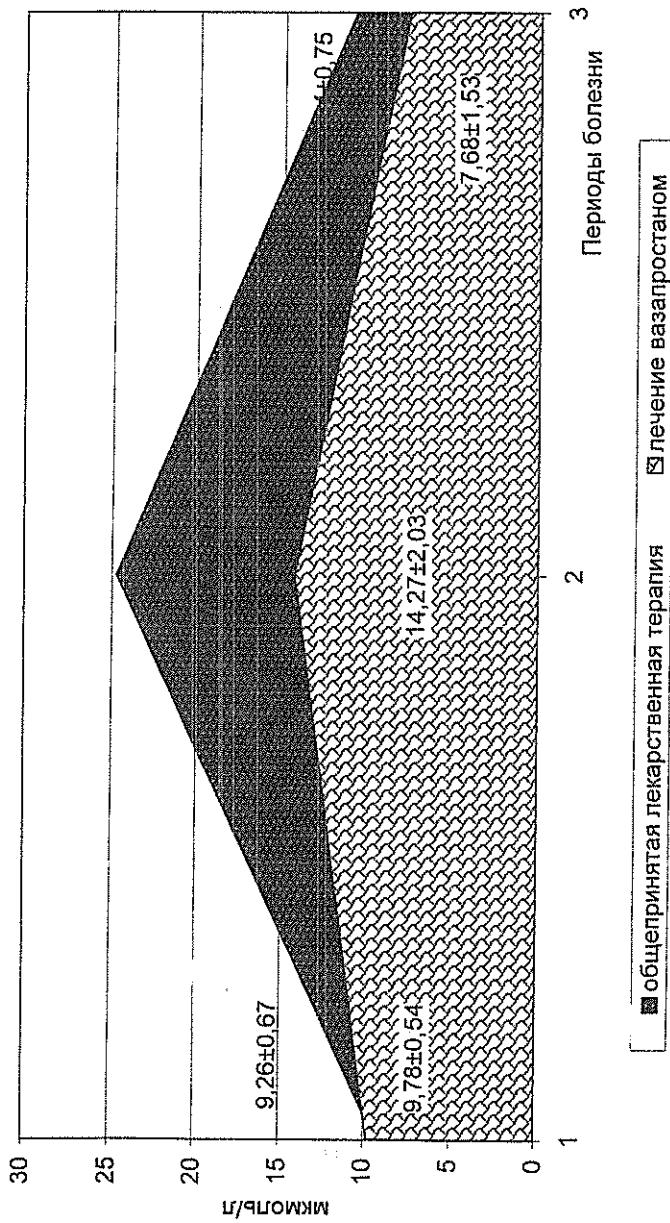


Рис. 7.5. Концентрация мочевины сыворотки крови у больных тяжелой формой ГЛПС на лечения вазапростаном и общепринятой терапии

Макрогематурия была у 19 % пациентов против 30 % в группе сравнения, микрогематурия – у 79 % против 95 %.

Положительным является и тот факт, что гораздо реже встречался инфекционно-токсический шок (0,9% против 4,3% в группе сравнения). Развития таких осложнений, как острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа, кровотечения, разрывы почек у больных, получавших вазапростан, не наблюдалось, в то время как в группе сравнения кровотечения различной интенсивности имели место в 19,2 %; разрывы почек – у 2 пациентов, а ОПН с гемодиализом – у 4-х.

По нашему мнению, столь выраженный положительный клинический эффект вазапростана в комплексной терапии больных ГЛПС связан с его фармакологическим влиянием на систему гемостаза и перекисное окисление липидов – ведущие звенья патогенеза заболевания.

Вазапростан корректировал нарушенный гемостаз, восстанавливая многие его показатели практически до нормы. Литературные данные свидетельствуют, что вазапростан является мощным блокатором активации тромбоцитов, активатором тромболизиса (148), повышает фибринолитическую активность фибробластов (349), улучшает микроциркуляцию путем уменьшения агрегации эритроцитов и снижения вязкости крови (392,406,448). В подтверждение этим данным результаты лечения больных ГЛПС вазапростаном показали нормализующее влияние его на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Так, к концу лечения больных среднетяжелой (табл.7.2) и тяжелой (табл.7.3) формами заболевания количество тромбоцитов нормализовалось ($p>0,5$). СПАТР, фактор Р₄ тромбоцитов и фактор Виллебранда практически не отличались от показателей здоровых ($p>0,5$), в то время как в группе сравнения ни один из параметров не нормализовался ($p<0,001$). Было установлено отчетливое снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Об этом мы судили по уровню РФМК и РПДФ плазмы крови. Высокая концентрация РФМК и РПДФ, зарегистрированная в разгаре заболевания ($p<0,001$), в периоде восстановленного диуреза у больных среднетяжелой формой ГЛПС

Таблица 7.2

Показатели системы гемостаза и уровень простатолинина Е₂ у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (группа 1) и лечения вазапростаном (группа 2) ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (контроль- ная группа)	Группа 1		Группа 2	
		Олигоанури- ческий период	Полиуриче- ский период	Период восстанов- ленного диуреза	Олигоанури- ческий период
Количество тромбоцитов $10^3/\text{мм}^3$	236,0 ± 7,5	180,0 ± 8,1*	190,3 ± 7,5*	200,4 ± 5,8*	220,1 ± 11,4**
СЛАТР, %	11,06 ± 1,4	35,0 ± 2,2*	26,7 ± 2,2*	18,1 ± 1,0*	25,5 ± 0,7**
Фактор Р ⁴ тромбонгоз, %	37,0 ± 2,0	74,2 ± 0,7*	63,8 ± 1,0*	,8 ± 0,6*	64,7 ± 1,6**
Фактор Винкебранда, ед/мин	0,069 ± 0,008	0,260 ± 0,017*	0,202 ± 0,017*	0,154 ± 0,015*	0,180 ± 0,005**
РФМК, РГДФ, мКГ/МЛ	5,0 ± 1,0	53,6 ± 4,5*	25,5 ± 2,7*	21,3 ± 4,8*	26,9 ± 3,3**
ФАК, %	96,0 ± 10,0	31,1 ± 1,4*	50,7 ± 1,9*	64,2 ± 1,9*	46,6 ± 3,4**
КСПАЗ	0,936 ± 0,131	0,534 ± 0,005*	0,657 ± 0,012*	0,660 ± 0,006*	0,648 ± 0,019**
ПГ F _{α1} пг/мл	148,0 ± 8,7	23,4 ± 1,99*	57,25 ± 1,47*	63,21 ± 4,08*	40,33 ± 6,3**
					93,7 ± 10,3**
					121,1 ± 7,5**

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем; ** - различия достоверны по сравнению с группой сравнения;

Таблица 7.3

Показатели системы гемостаза у больных тяжелой формой ГГПС на фоне общепримененной лекарственной терапии (группа 1) и лечения вазапростаном (группа 2) ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (контрольная группа)	Группа 1		Группа 2	
		Олигоанури- ческий период	Полиурический период	Период восстановлен- ного диуреза	Олигоанури- ческий период
Количество тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мл}$	236,0 ± 7,5	172,4 ± 5,4*	181,4 ± 6,3*	199,8 ± 1,9*	207,3 ± 4,5**
СТАР, %	11,06 ± 1,4	46,9 ± 2,3*	33,5 ± 0,7*	25,5 ± 0,8*	226,7 ± 3,3**
Фактор Р ₄ тромбоцитов, %	37,0 ± 2,0	86,7 ± 4,3*	72,9 ± 0,9*	63,5 ± 0,7*	239,5 ± 4,9**
Фактор Виллебранда, ед/мл	0,069 ± 0,008	0,339 ± 0,016*	0,267 ± 0,032*	0,186 ± 0,014*	24,3 ± 1,2**
РФМК, РПДФ, мкг/мл	5,0 ± 1,0	200,9 ± 43,5*	93,5 ± 19,9*	43,4 ± 9,1*	12,7 ± 1,8**
ФАК, %	96,0 ± 10,0	17,9 ± 0,8*	34,3 ± 1,8*	53,0 ± 1,5*	44,5 ± 2,7**
КСПАЭ	0,936 ± 0,131	0,374 ± 0,011*	0,637 ± 0,076*	0,626 ± 0,04*	62,5 ± 2,2**
					0,195 ± 0,012**
					0,098 ± 0,016**
					11,6 ± 2,8 **

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем;

** - различия достоверны по сравнению с группой сравнения.

приближались к показателям здоровых ($p>0,05$), а у пациентов тяжелой формой нормализация не наступала, но значение было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,001$).

Использование вазапростана в комплексном лечении ГЛПС способствовали активации фибринолиза. Фибринолитическая активность крови с первых дней лечения постепенно повышалась и к концу лечения достигала нормальных величин ($p>0,5$). Применение вазапростана в комплексной терапии больных ГЛПС приводило к выраженному снижению агрегации эритроцитов, т.е. снижению вязких свойств крови в первые дни лечения с нормализацией в конце его ($p>0,5$).

Определение уровня ПГ Е₂ показало повышение в динамике заболевания (рис.7.6): в олигоанурическом периоде концентрация его составила $40,33\pm6,3$ пг/мл у больных среднетяжелой формой ГЛПС против $23,4\pm1,99$ пг/мл в группе сравнения ($p<0,001$); при тяжелой форме – $27,17\pm2,3$ пг/мл против $18,19\pm1,09$ пг/мл ($p<0,001$). Перед выпиской пациентов из стационара зарегистрирован трехкратный рост содержания ПГ Е₂ в плазме крови в обеих исследуемых группах больных.

Вазапростан в комплексной терапии больных ГЛПС оказывал нормализующее действие и на состояние процессов пероксидации. Из данных таблицы 7.4 и рисунков 7.7 и 7.8 следует, что при одинаковом исходном уровне средних величин первичных и вторичных продуктов ПОЛ, уже с периода олигоанурии наблюдаются более низкие показатели изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов, кетодиенов, ТБК-активных продуктов, чем в группе сравнения. В процессе лечения содержание продуктов ПОЛ снижалось, не отличаясь к концу лечения от показателей здоровых ($p>0,5$). Однако, уровень ТБК-активных продуктов у больных тяжелой формой ГЛПС оставался выше нормальных значений даже перед выпиской из стационара ($p<0,01$).

Проводимая терапия оказывала действие на антиоксидантную систему.

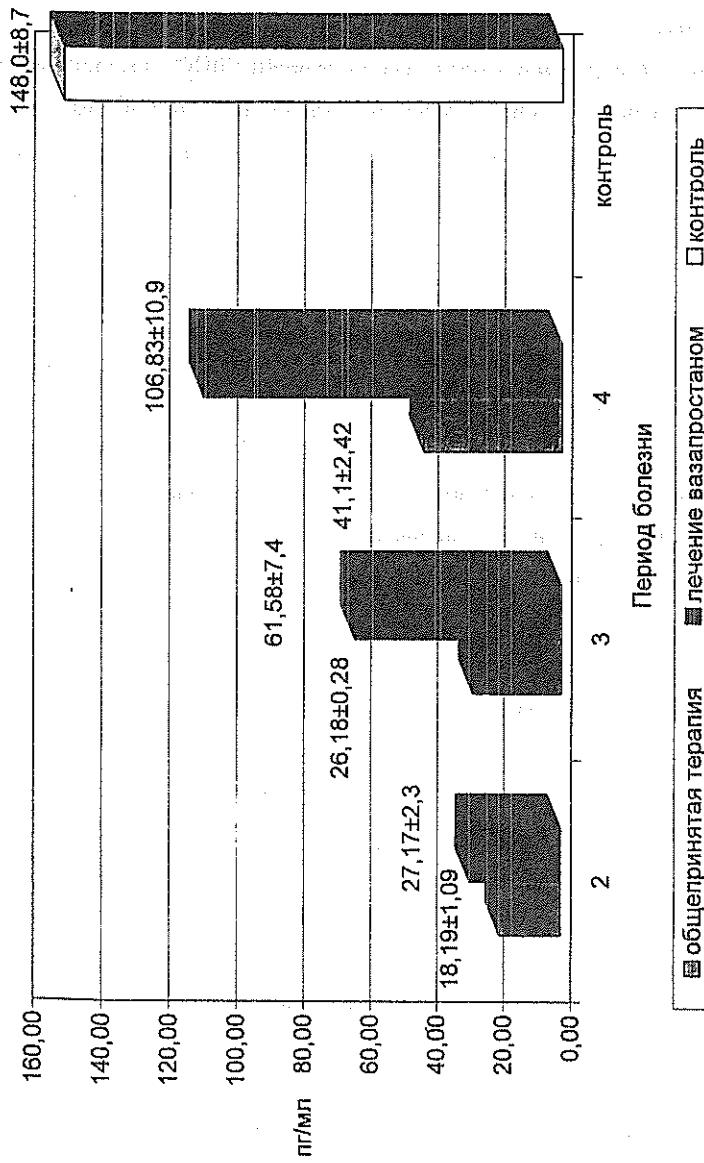


Рис. 7.6. Уровень простагландина Е₂ плазмы крови у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой терапии и лечении вазопростаном в динамике заболевания

Таблица 7.4

Изменение показателей ПОЛ и АОЗ в плазме крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС при включении вазапростана в комплексную терапию ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (контроль)	Периоды болезни		
		Олиго- анурический	Полиурический	Восстановлен- ного днуреза
Гептаковая фаза (ТГ) ИДС (Ед/м)	$1,44 \pm 0,32$ 100%	$1,98 \pm 0,04$ 138%	$1,87 \pm 0,05$ 130%	$1,79 \pm 0,07$ 124%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,84 \pm 0,03$ 100%	$0,93 \pm 0,02^*$ 111%	$0,87 \pm 0,03$ 104%	$0,85 \pm 0,02$ 101%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,12 \pm 0,02$ 100%	$0,20 \pm 0,02^*$ 167%	$0,17 \pm 0,01^*$ 141%	$0,14 \pm 0,02$ 116%
Изопланочная фаза (Фл) ИДС (Ед/мл)	$4,99 \pm 0,25$ 100%	$5,1 \pm 0,08$ 102%	$5,06 \pm 0,17$ 101%	$5,01 \pm 0,19$ 100%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,68 \pm 0,01$ 100%	$0,74 \pm 0,02^*$ 109%	$0,71 \pm 0,01^*$ 104%	$0,69 \pm 0,03$ 101%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,31 \pm 0,02$ 100%	$0,32 \pm 0,01$ 103%	$0,30 \pm 0,02$ 97%	$0,30 \pm 0,01$ 97%
ТБК- активные продукты н моль/л	$2,6 \pm 0,05$ 100%	$3,32 \pm 0,18^*$ 128%	$2,81 \pm 0,16$ 108%	$2,68 \pm 0,13$ 103%
АОА (%) % к контролю	$42,1 \pm 1,2$ 100%	$37,9 \pm 0,6^*$ 90%	$39,4 \pm 1,9$ 93%	$41,9 \pm 1,6$ 100%
Катализ мкмоль/ ми мин	$2,05 \pm 0,15$ 100%	$1,48 \pm 0,24$ 72%	$1,91 \pm 0,15$ 93%	$1,99 \pm 0,18$ 97%

Примечание: * - достоверность различий с контролем.

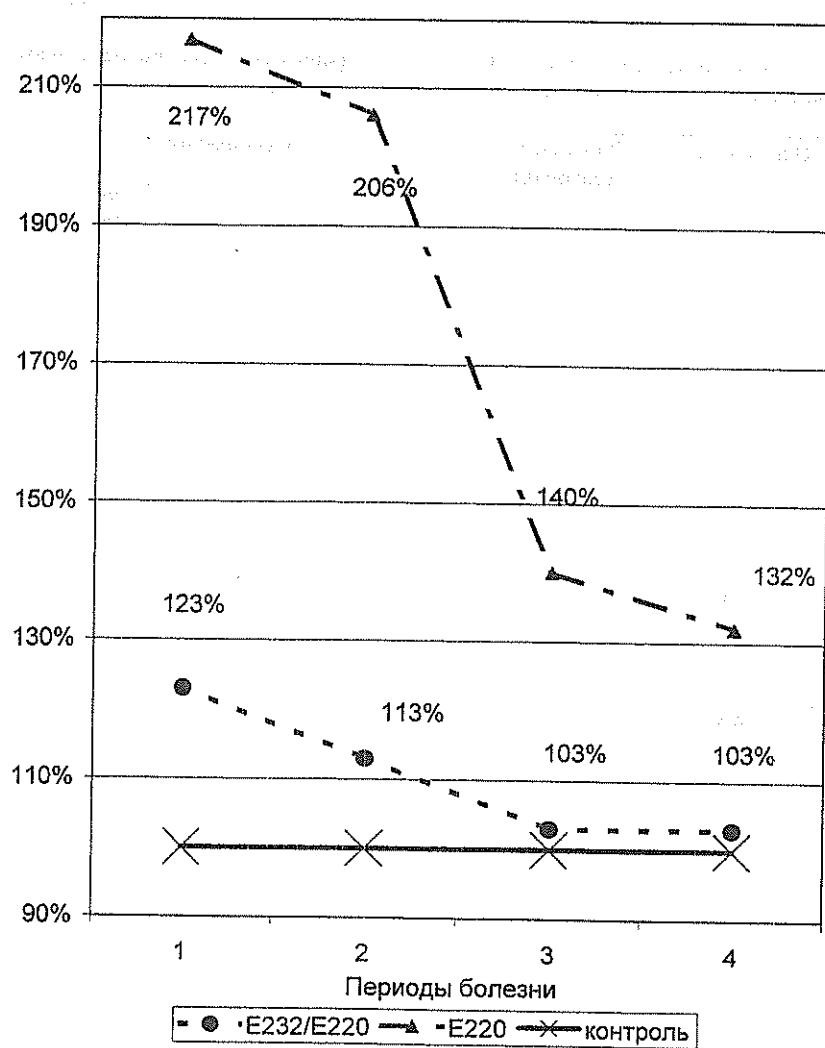


Рис. 7.7. Содержание первичных продуктов ПОЛ (гептановая фаза) у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне терапии вазапростаном

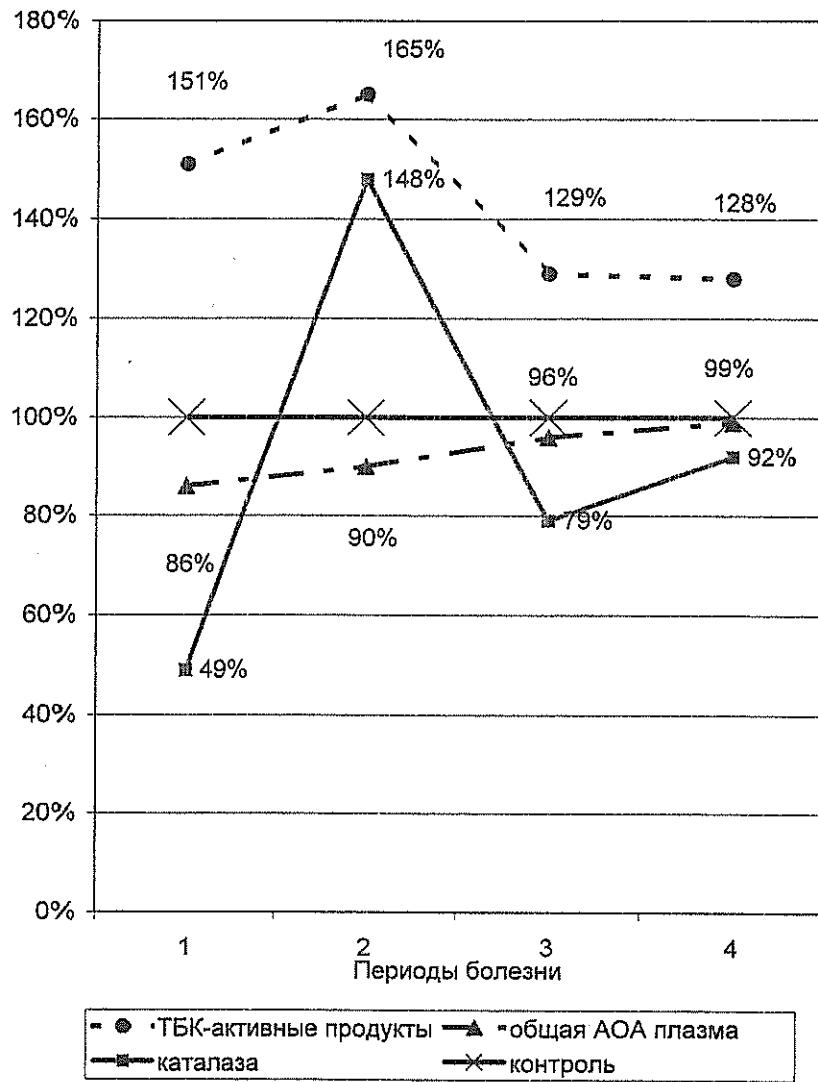


Рис. 7.8. Влияние вазапростана на соотношение вторичных продуктов ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных тяжелой формой ГЛПС

Отмечалась отчетливая тенденция к нормализации общей АОА и активности каталазы. Показатели антирадикальной активности в начальном периоде не отличались друг от друга в сравниваемых группах ($p>0,5$). Далее на фоне лечения вазапростаном происходила активация ферментной и общей АОА плазмы с нормализацией к концу лечения при среднетяжелой форме ГЛПС. У больных тяжелой формой обнаруживалось значительное повышение активности каталазы в разгаре заболевания. По полученным данным она равнялась $3,03\pm0,19$ мкмоль/мл*мин, что соответствовала 148% от уровня здоровых. Такая активация ферментной системы защиты, видимо, происходит компенсаторно в ответ на усиленное накопление продуктов ПОЛ при тяжелой форме ГЛПС.

Таким образом, вазапростан блокирует ряд узловых пунктов патогенеза ГЛПС, отражением чего является стабилизация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности и вязких свойств крови, снижение накопления продуктов липопероксидации с интенсификацией общей антиокислительной активности плазмы и ферментативной антиоксидантной защиты, восстановление уровня простагландина Е₂. На фоне лечения этим препаратом также происходит и изменение течения заболевания: проявляется быстрая положительная динамика клинических симптомов, уменьшается интоксикации, улучшаются показатели, характеризующие функциональную способность почек, предупреждается развитие таких тяжелых осложнений, как разрывы почек, инфекционно-токсический шок, ОПН, требующая необходимость гемодиализа, кровотечения.

Повышение эффективности лечения больных ГЛПС при использовании вазапростана в комплексной терапии является еще одним весомым доказательством патогенетической роли нарушений внутрисосудистого свертывания крови, процессов пероксидации липидов, простагландин-тромбоксановой системы, а также тесной связи и взаимообусловленности между этими звенями патогенеза ГЛПС.

Полученные данные служат достаточным основанием для включения вазапростана в комплексную терапию больных ГЛПС.

7.1. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных ГЛПС

Сохранение повышенного содержания продуктов липопероксидации и сниженной активности антиокислительной системы организма даже в фазе реконвалесценции у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС указывают на незавершенность воспалительной реакции и сохраняющиеся глубокие метаболические изменения, что требует разработки методов коррекции выявленных нарушений.

Несмотря на то, что антиоксидантные свойства проявляют множество различных лекарственных препаратов, выбор их ограничен из-за недостаточной изученности и недоступности для широкой клинической практики. В связи с этим, для клинических испытаний мы остановились на наиболее изученном природном антиоксиданте – витамине Е (α -токофероле), комбинированном антиоксидантном, антигипоксическом препарате "Коэнзим Q₁₀" (фирмы "Abtei Pharma GMBH", Германия) в состав которого входят коэнзим Q₁₀, α -токоферол, β -каротин и рибофлавин, кроме того антиоксиданте – танакане (экстракте листьев дерева *Ginkgo biloba*, фирмы "Beaufour Ipsen", Франция). Связь между ПОЛ и гемокоагуляцией позволяла предполагать, что применение перечисленных антиоксидантов будет достаточно эффективно ограничивать гиперактивацию клеточных пероксидных реакций, и, следовательно, корректировать нарушения гемостаза.

Токоферолы относятся к природным антиоксидантам, отличаются высокой степенью антирадикальной активности. Ведущее место среди токоферолов занимает α -токоферол (витамин Е), который взаимосвязан с другими компонентами антиоксидантной системы. По мнению ряда исследователей (68,335), высокий антиоксидантный эффект α -токоферола обуславливается

минимум двумя механизмами: прямым антиоксидантным действием, реализующимся в плазме крови, и "структурным", осуществляющимся в липидном слое биомембран.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения витамина Е в медицине. Установлена биологическая эффективность его в предупреждении и лечении ряда патологических состояний. Значительный положительный эффект применения а-токоферола выявлен при различных видах гипоксии. Так, в эксперименте доказано благоприятное влияние различных производных а-токоферола на окислительно-восстановительные процессы и повышение резистентности организма при острой гипоксии головного мозга (54,179) и сердца (65,160,203). Это послужило терапевтическим обоснованием применения новых эффективных антиоксидантов на основе витамина Е при сердечно-сосудистых заболеваниях и заболеваниях ЦНС.

При хронической ИБС включение витамина Е в комплекс лекарственной терапии позволяет улучшить эффект коронарных препаратов и уменьшить содержание продуктов переокисления липидов (216,239). При хронической гипоксемии у больных с врожденным пороком сердца витамин Е стабилизирует мембранны и повышает жизнеспособность эритроцитов и тромбоцитов (64,252,261). Комплексная терапия с включением а-токоферола улучшает сократительную способность пораженного миокарда при недостаточности кровообращения (224).

Установлено положительное влияние а-токоферола на течение вирусного гепатита, обусловленное не только стабилизирующим влиянием на мембранны гепатоцитов, но и значительной стимуляцией регенерации гепатоцитов и эндотелия сосудов (25,84,152,270). Витамин Е оказывает противовоспалительное действие, которое связывают со сложным взаимодействием с системой простагландинов и стабилизацией лизосом (5,9,100). Этим обусловлено его применение при многочисленных заболеваниях

с выраженным воспалительным компонентом.

Известно, что природные антиоксиданты способствуют стабилизации мембран лишь в оптимальных дозах, а снижение или увеличение их концентрации может привести к ослаблению действия вплоть до обращения эффекта. Так, витамин Е в высоких дозах оказывает подавляющее действие на фагоцитарную активность клеток крови.

Определяя контингент пациентов для проведения антиоксидантной терапии, исходили из того, что при ГЛПС как и при других острых вирусных инфекциях, действуют процессы самоизлечения с освобождением организма от возбудителя. С учетом выявленных и рассмотренных результатов обследования больных, показывающих, что при легкой форме ГЛПС значительно выражены процессы самоограничения вирусной инфекции, объектом изучения эффективности антиоксидантной терапии стали больные среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС.

Группе №2 из 42 человек (32 среднетяжелой и 10 тяжелой формой ГЛПС в возрасте от 16 до 50 лет) синтетический препарат витамина Е – токоферола ацетат – назначался в суточной дозе 200 мг внутримышечно с момента поступления больного на стационарное лечение (в лихорадочном или первые 2 дня олигоанурического периода) сроком на 20 дней при среднетяжелой и 25 дней – при тяжелой форме ГЛПС. При введении α-токоферола у 4 больных были отмечены побочные реакции в виде аллергических инфильтратов на местах инъекций. Кроме того, препарат витамина Е является масляным раствором, что также ограничивает его применение.

Единого мнения о дозировке применения α-токоферола в клинической практике нет. Экспериментальные исследования одних авторов показали высокую эффективность его в малых дозах – 1-2 мг/кг массы животного, а в других, напротив, в больших – 50-100 мг/кг массы. Установлено также, что природные антиоксиданты способствуют стабилизации мембран лишь в оптимальных дозах, снижение или увеличение их концентрации может

привести к ослаблению действия вплоть до обратного эффекта. Так, витамин Е в высоких дозах может проявить прооксидантные свойства. Большинство клиницистов предлагают применение а-токоферола в дозировках от 100 до 300 мг (65,71,84,160,192). Клиническими фармакологами установлено, что назначение этого антиоксиданта от 100 до 800 мг не вызывает побочных реакций (36). Поэтому мы остановились на дозе 200 мг.

Результаты лечения оценивали по клинико-лабораторным параметрам. Учитывали длительность олигоанурического периода, продолжительность и частоту проявлений геморрагического синдрома, длительность болевого синдрома, частоту развития осложнений, уровень и продолжительность гиперазотемии, интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Оценка состояния прооксидантно-антиоксидантной системы проводилась по показателям содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации (изолированных двойных связей, диеновых коньюгатов, сопряженных триенов, кетодиенов, ТБК-активных продуктов) и показателям общей антиокислительной активности плазмы крови и активности каталазы.

Контролем служили 30 практически здоровых лиц. В группу сравнения (1 группа) вошли 42 пациента (32 среднетяжелой и 10 тяжелой формой ГЛПС в возрасте от 16 до 50 лет), лечившихся общепринятыми методами. Сравнительные данные о клинической эффективности общепринятой лекарственной терапии больных ГЛПС и лечения с включением токоферола ацетата обобщены в таблицах 7.1.1 – 7.1.4 и рисунках 7.1.1 – 7.1.4. Как следует из приведенных данных, применение а-токоферола оказывает клинический эффект. Так (табл. 7.1.1), статистически значимое укорочение олигоанурического периода выявлялось при тяжелой форме ГЛПС, продолжительность болевого синдрома была достоверно короче при среднетяжелой форме, гиперазотемия наблюдалась существенно меньшее количество дней в обеих группах тяжести. Несколько уменьшились длительность и частота внешних проявлений геморрагического синдрома,

Таблица 7.1.13

Клиническая эффективность α -токоферола в комплексном лечении больных ГЛПС ($M \pm m$)

Клинический показатель	Группа 1		Группа 2	
	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Продолжительность олигоанурического периода	$5,3 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,5^*$
Длительность проявлений геморрагического синдрома (в днях), частота в %				
- геморрагическая сыпь	$8,7 \pm 0,6$ 81%	$10,2 \pm 1,0$ 100%	$6,2 \pm 0,7^*$ 79%	$8,3 \pm 0,8$ 95%
- геморрагическая сыпь на слизистой ротовой полости	$8,8 \pm 0,5$ 43%	$10,1 \pm 1,1$ 89%	$7,7 \pm 0,9$ 37%	$8,8 \pm 0,9$ 81%
- инъекция сосудов склер	$10,1 \pm 0,9$ 89%	$13,4 \pm 1,2$ 100%	$7,8 \pm 0,7^*$ 74%	$9,2 \pm 1,1^*$ 91%
- кровоизлияния в склеры	$7,2 \pm 1,2$ 11%	$9,7 \pm 0,9$ 23%	$5,8 \pm 0,5$ 10,3%	$7,4 \pm 0,8$ 19%
- кровоизлияния на местах инъекций	$7,6 \pm 1,3$ 4%	$9,8 \pm 1,0$ 17%	$7,5 \pm 0,4$ 2,4%	$8,6 \pm 0,9$ 14,2%
- кровотечения	-	7%	-	1 случай
- макрогематурия	12%	30%	11%	28%
- микрогематурия	76%	95%	69%	85%
Продолжительность болевого синдрома (в днях)				
- боль в пояснице (%)	$12,0 \pm 0,6$ 89%	$14,1 \pm 1,5$ 98%	$9,4 \pm 0,9^*$ 64%	$10,0 \pm 2,4$ 76%
- головная боль (%)	72%	86%	58%	81%
Продолжительность гиперазотемии (в днях)	$12,8 \pm 0,6$	$16,7 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,4^*$	$12,5 \pm 0,6^*$

Примечание: группа 1 – общепринятая лекарственная терапия;

группа 2 – общепринятая лекарственная терапия с включением витамина Е;

* - достоверно значимое различие между 1 и 2 группами.

таких, как геморрагическая сыпь на коже и на слизистой ротовой полости, инъекция сосудов склер, кровоизлияния в склеры и на местах инъекций. Макрогематурия при тяжелой форме ГЛПС в группе, получавших витамин Е, встречалась в 27,5% против 29,8% в группе сравнения, а при среднетяжелой форме – 10,9% и 12,6% соответственно. Микрогематурия регистрировалась у 65,4% больных тяжелой формой ГЛПС на фоне лечения α - токоферолом (в группе сравнения – 70,2%), а у больных среднетяжелой формой – в 69,1% (в 76,6% у пациентов группы сравнения).

О клиническом эффекте свидетельствует уровень показателей азотемии в сравниваемых группах на пике олигоанурического периода заболевания (табл.7.1.2). Анализируя содержание креатинина и мочевины в разгаре заболевания, можно отметить достоверно более низкие значения на фоне терапии витамином Е. У больных среднетяжелой формой рассматриваемые показатели были по отношению к нормальным в %: 325 и 225 соответственно, которые отличались от данных 1-ой группы ($p<0,01$). При тяжелой форме ГЛПС уровень креатинина составил 654% к контролю, а мочевины – 326% ($p<0,01$). Тяжелые осложнения – инфекционно-токсический шок, кровотечения, острые почечные недостаточности, вызывавшая необходимость гемодиализа – во второй группе встречались реже, чем в 1-ой. Так инфекционно-токсический шок развился у 2 пациентов группы, получавших витамин Е, а на фоне общепринятой лекарственной терапии – у 6; желудочно-кишечное кровотечение возникло в 1 случае против 2 в 1-й группе. Острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа, наблюдалась у 1 больного, а в результате общепринятой лекарственной терапии – у 3.

Применение витамина Е дополнительно к общепринятой лекарственной терапии ГЛПС оказывало влияние на процессы пероксидации липидов. Необходимо отметить, что определение показателей ПОЛ в 1-ой группе больных до начала лечения общепринятыми методами и во 2-ой группе до назначения витамина Е выявило отсутствие различий между параметрами

Таблица 7.1.2

Показатели креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС на фоне общепринятой терапии (группа сравнения) на фоне лечения витамином Е (группа 2) в олигоанурическом периоде ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения		Группа 2	
	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Креатинин, мкмоль/л, % к контролю	389,4 + 13,7 423%	704,7 + 32,5 765%	299,7 + 27,4* 325%	602,5 + 27,8* 654%
Мочевина, ммоль/л, % к контролю	16,7 + 0,68 303%	24,3 + 1,32 438%	12,4 + 0,78* 225%	19,6 + 2,02* 356%

Примечание: * – достоверность отличий $p < 0,05$

($p>0,5$), что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния α -токоферола на ПОЛ. Из таблицы 7.1.3 видно, что у больных среднетяжелой формой ГЛПС уже с первых дней лечения, в отличие от группы сравнения, наблюдался более низкий уровень первичных продуктов ПОЛ. В процессе терапии α -токоферолом тенденция к снижению содержания продуктов липопероксидации сохранялась, а к концу стационарного лечения наблюдался нормальный уровень первичных продуктов ПОЛ, кроме ИДС в гептановой фазе экстракции ($2,02 \pm 0,08$ Ед/мл против контроля $1,44 \pm 0,32$ Ед/мл, $p<0,01$). При изучении влияния витамина Е на степень накопления вторичных продуктов ПОЛ было выявлено повышение концентрации ТБК-активных продуктов, несмотря на проводимую терапию такой же интенсивности, что и в группе

сравнения. Аналогичная тенденция отмечалась и по отношению индекса

Таблица 7.1.3

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне лечения витамином Е ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Периоды болезни			
		Лихорадочный период	Олиго-анурический	Полиурический	Восстановленного днуреза
Гептановая фаза ИДС (Ед/м)	$1,44 \pm 0,32$ 100%	$2,02 \pm 0,05^*$ 140%	$1,98 \pm 0,04^*$ 137%	$1,89 \pm 0,05^*$ 131%	$2,02 \pm 0,08^{**}$ 140%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,84 \pm 0,03$ 100%	$0,95 \pm 0,01$ 109%	$0,92 \pm 0,01^*$ 110%	$0,93 \pm 0,01$ 110%	$0,88 \pm 0,01$ 105%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,12 \pm 0,02$ 100%	$0,16 \pm 0,02^{**}$ 133%	$0,21 \pm 0,01^{**}$ 175%	$0,18 \pm 0,02^*$ 150%	$0,15 \pm 0,02$ 125%
Изопопанольная фаза ИДС (Ед/мл) % к контролю	$4,99 \pm 0,25$ 100%	$5,2 \pm 0,15$ 104%	$5,1 \pm 0,09$ 102%	$5,23 \pm 0,17$ 105%	$5,16 \pm 0,08$ 103%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,68 \pm 0,01$ 100%	$0,82 \pm 0,02^{**}$ 120%	$0,76 \pm 0,01^{**}$ 112%	$0,71 \pm 0,01^*$ 105%	$0,71 \pm 0,02$ 104%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,31 \pm 0,02$ 100%	$0,33 \pm 0,01$ 106%	$0,32 \pm 0,02$ 103%	$0,30 \pm 0,02$ 97%	$0,30 \pm 0,01$ 96%
ТБК-активные продукты % к контролю	$2,6 \pm 0,05$ 100%	$3,37 \pm 0,22^*$ 130%	$3,39 \pm 0,19^*$ 127%	$2,98 \pm 0,18$ 115%	$2,85 \pm 0,12$ 110%

Примечание: * - достоверность различий с группой сравнения и контролем;

** - различия не достоверны с группой сравнения, но достоверны с контролем.

E_{278}/E_{220} в гептановой фазе экстракции. Для изопропанольной фазы было не характерным изменения динамики содержания вторичных продуктов ПОЛ, как на фоне общепринятой терапии, так и во 2-й группе ($p>0,05$). В дальнейшем, в процессе терапии α -токоферолом, отмечалось некоторое снижение в гептановой фазе значения индекса, характеризующего уровень вторичных продуктов липопероксидации, с нормализацией к моменту выписки из стационара. ТБК-активные продукты также не отличались от контроля и группы сравнения в периоде восстановленного диуреза ($2,85\pm0,12$ нмоль/л, контроль $2,6\pm0,05$ нмоль/л, $p>0,05$).

Более наглядной была динамика изменений активности антиоксидантной системы. В результате терапии витамином Е отмечалась отчетливая тенденция к нормализации активности АОС у больных среднетяжелой формой ГЛПС (рис.7.1.2). Средние показатели каталазы и общей АОА плазмы крови в начальный период достоверно не отличались в обеих группах. Далее на фоне лечения α -токоферолом в периоде восстановленного диуреза происходило постепенное повышение активности (рис.7.1.1) фермента каталазы ($1,94\pm0,12$ мкмоль/мл*мин, у здоровых – $2,05\pm0,15$, $p>0,05$) и общей антиокислительной активности ($41,1\pm1,2\%$, у здоровых – $42,1\pm1,2\%$, $p>0,05$). В группе сравнения, хотя и наблюдалось некоторое повышение изучаемых параметров, нормальных значений они не достигали ($p<0,001$).

Как уже отмечено в главе 3, у пациентов тяжелой формы ГЛПС в сравнении с больными среднетяжелой формы, выявлялись наиболее глубокие нарушения процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты. Эти изменения под действием общепринятой терапии не нормализовались: все показатели к концу лечения в условиях стационара статистически достоверно отличались от нормальных величин ($p<0,001$), хотя и наблюдалась общая тенденция к нормализации. Включение витамина Е в комплексную терапию больных тяжелой формой ГЛПС показало следующее: интенсивность накопления продуктов ПОЛ (табл.7.1.4) в гептановую фазу экстракции постепенно снижалась. Однако, при

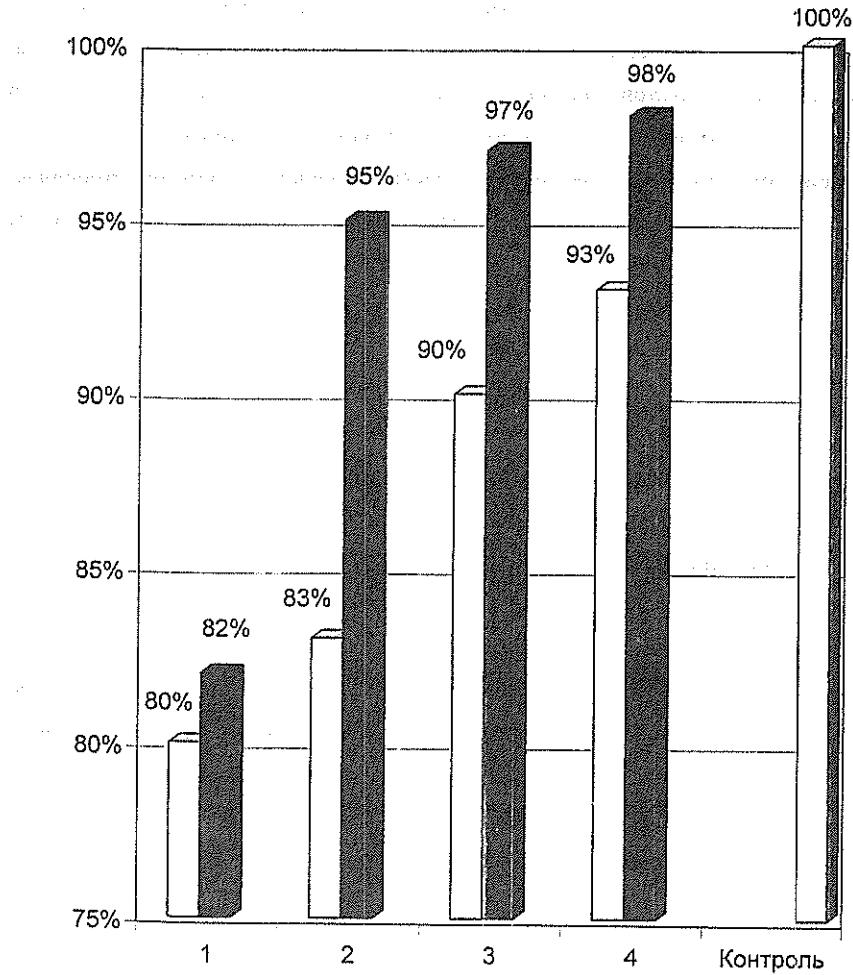


Рис. 7.1.2. Общая антиоксидантная активность плазмы (%) у больных среднетяжелой формы ГЛГС в динамике заболевания на фоне общепринятой лекарственной терапии (светлые столбцы) и лечения α -токоферолом (темные столбцы)

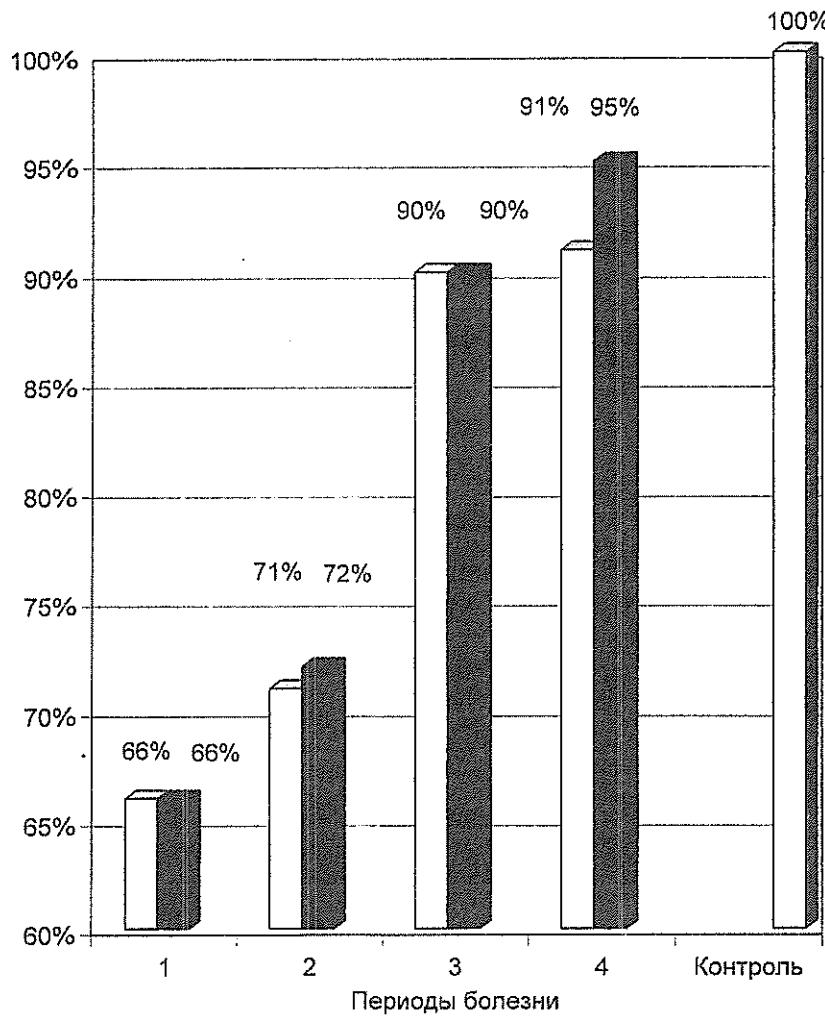


Рис. 7.1.1. Активность каталазы (%) у больных среднетяжелой формы ГЛПС в динамике заболевания на фоне общепринятой терапии (светлые столбцы) и лечения α-токоферолом(темные столбцы)

Таблица 7.1.4

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС
на фоне лечения витамином Е ($M \pm m$)

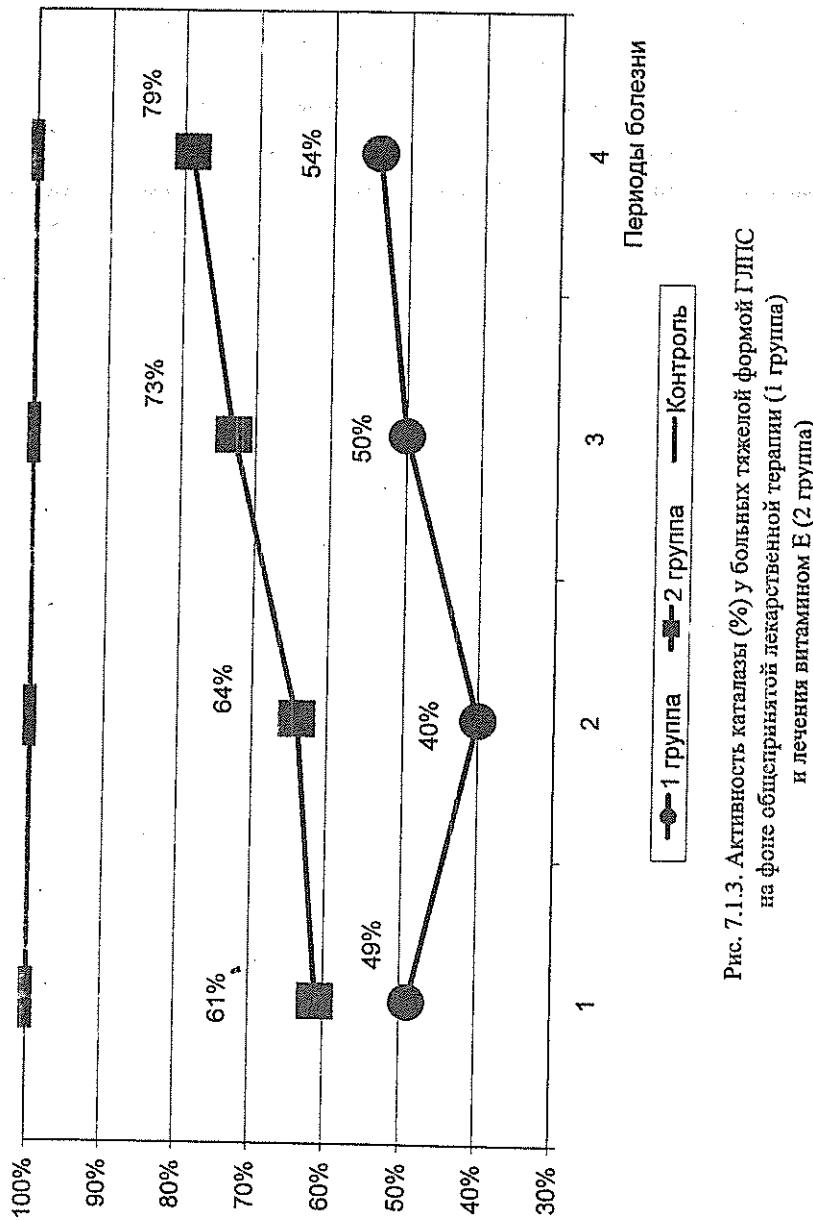
Показатели	Контроль	Периоды болезни			
		Лихорадочный период	Олиго- анурический	Полиурический	Восстановлен- ного диуреза
Гептановая фаза ИДС (Ед/мл) % к контролю	$1,44 \pm 0,32$ 100%	$3,09 \pm 0,05$ 214%	$3,01 \pm 0,04$ 209%	$2,76 \pm 0,06$ 192%	$2,57 \pm 0,04$ 178%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,84 \pm 0,03$ 100%	$0,99 \pm 0,01$ 118%	$0,96 \pm 0,02^*$ 114%	$0,90 \pm 0,02$ 107%	$0,87 \pm 0,03$ 103%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,12 \pm 0,02$ 100%	$0,19 \pm 0,02^{**}$ 158%	$0,20 \pm 0,01^{**}$ 167%	$0,22 \pm 0,01^*$ 183%	$0,18 \pm 0,01$ 150%
Изопопанольна- я фаза ИДС (Ед/мл) % к контролю	$4,99 \pm 0,25$ 100%	$5,89 \pm 0,06$ 118%	$6,08 \pm 0,06$ 121%	$6,27 \pm 0,09$ 125%	$5,97 \pm 0,05$ 119%
E_{232}/E_{220} % к контролю	$0,68 \pm 0,01$ 100%	$0,80 \pm 0,08$ 118%	$0,77 \pm 0,01$ 113%	$0,75 \pm 0,02$ 110%	$0,75 \pm 0,03$ 110%
E_{278}/E_{220} % к контролю	$0,31 \pm 0,02$ 100%	$0,35 \pm 0,03$ 112%	$0,323 \pm 0,02$ 106%	$0,34 \pm 0,03$ 110%	$0,33 \pm 0,02$ 106%
ТБК-активные продукты % к контролю	$2,6 \pm 0,05$ 100%	$3,89 \pm 0,12$ 150%	$4,01 \pm 0,19$ 154%	$3,39 \pm 0,16$ 124%	$3,12 \pm 0,17$ 120%

Примечание: * - достоверность различий с группой сравнения и контролем;

** - различия не достоверны с группой сравнения, но достоверны
с контролем.

клиническом выздоровлении нормализации показателей не было, но все же, концентрация продуктов липопероксидации оказались значительно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,01$). Так, ИДС в периоде восстановленного диуреза равнялись $2,57\pm0,04$ Ед/мл (контроль $1,44\pm0,32$ Ед/мл, $p<0,001$; в группе сравнения $3,05\pm0,1$ Ед/мл, $p<0,001$), индекс E232/E220, характеризующий содержание первичных продуктов ПОЛ, имел значение $0,87\pm0,03$ (контроль $0,84\pm0,03$, $p<0,05$). Индекс E278/E220, характеризующий содержание вторичных продуктов ПОЛ, колебался в пределах $0,18\pm0,01$, что практически не отличалось от данных группы сравнения ($p>0,05$). Изопропанольная фаза также характеризовалась тем, что уровень первичных и вторичных продуктов в процессе лечения а-токоферолом снижался, но достоверно нормы не достигал ($p<0,001$). В то же время, изучаемые показатели не отличались и от группы сравнения. Динамика изменений концентрации ТБК-активных продуктов была аналогичной.

При лечении тяжелой формы ГЛПС выявлялись различия в динамике показателей функционального состояния антиоксидантной системы при общепринятой терапии и коррекции витамином Е (рис.7.1.3 и 7.1.4). У больных на фоне традиционной терапии происходила выраженная депрессия активности антиоксидантной защиты в разгаре заболевания со слабой тенденцией к нормализации в последующие периоды болезни. К моменту завершения стационарного лечения общая АОА плазмы и каталаза существенно отличались от соответствующих показателей здоровых лиц (активность каталазы составляла $1,12\pm0,08$ мкмоль/мл*мин – 55% к контролю, $p<0,001$; общая АОА плазмы – $37,7\pm1,7\%$ – 90% к контролю, $p<0,01$). На фоне включения витамина Е в комплексную терапию не наблюдалось еще более выраженного снижения активности антиоксидантной защиты в олигоанурическом периоде заболевания в сравнении с лихорадочным, напротив, проявлялась отчетливая тенденция к нормализации указанных показателей. В периоде восстановленного диуреза активность каталазы поднялась до $1,62\pm0,11$ мкмоль/мл*мин (79% от контроля), общая АОА плазмы – до $38,5\pm1,1\%$ (91% от контроля), но все же их уровни достоверно отличались от контроля ($p<0,01$).



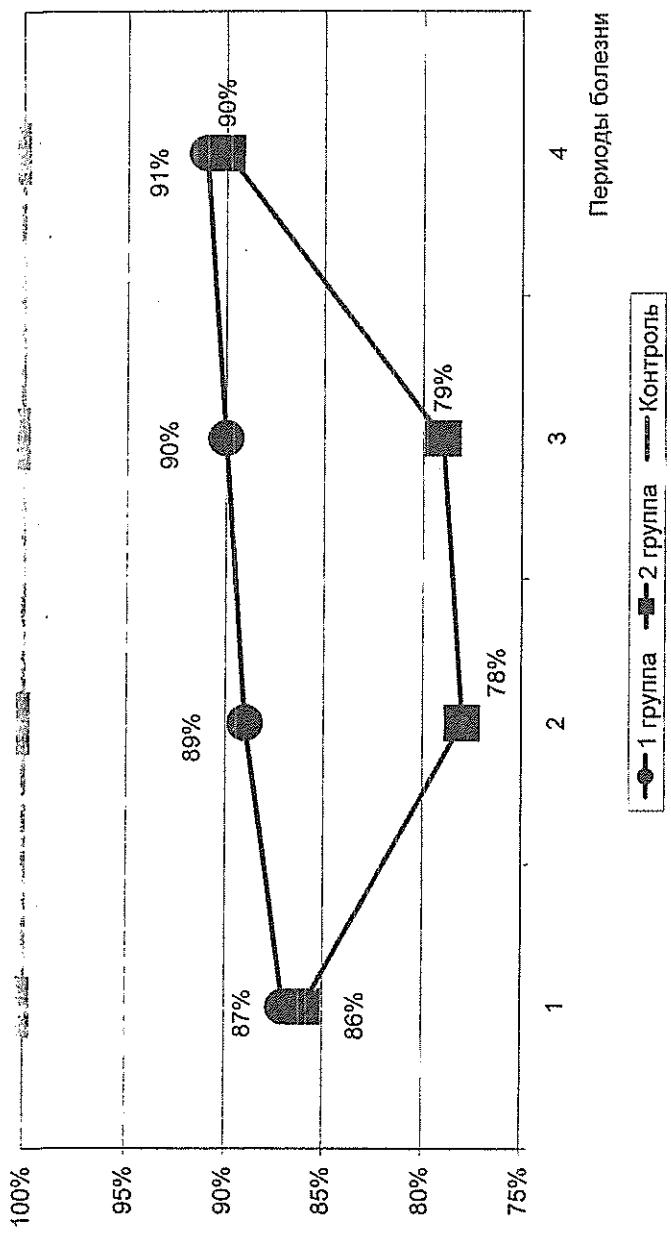


Рис. 7.1.4. Общая антиоксидантная активность (%) плазмы у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1 группа) и лечения витамином Е (2 группа)

Таким образом, результаты исследований показали клиническую эффективность а-токоферола в комплексной терапии больных ГЛПС. Витамин Е способствовал уменьшению частоты внешних проявлений геморрагического диатеза, укорочению продолжительности болевого синдрома, олигоанурического периода и гиперазотемии, урежению осложнений типа инфекционно-токсического шока, кровотечений и острой почечной недостаточности, вызывавшей необходимость гемодиализа. а-токоферол также оказывал корригирующее влияние на процессы пероксидации липидов, нормализуя при среднетяжелой форме ГЛПС все показатели практически до нормы. Так, отмечалось снижение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме, повышалась активность антиоксидантной защиты. Включение витамина Е в комплексную терапию больных тяжелой формой ГЛПС сопровождалось значительным снижением содержания продуктов липопероксидации и активацией антирадикальной защиты, однако, полной нормализации показателей не было даже при клиническом выздоровлении пациентов. Как видно, антиоксидантный эффект а-токоферола зависел от тяжести течения ГЛПС. Наиболее эффективным было применение при среднетяжелой форме заболевания, в то время как при тяжелой форме эффект был недостаточным.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни N4438. Больная Ш.Н. 35 лет. Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, среднетяжелая форма.

Поступила в клиническую больницу N5 2.10.97г. на 2-ой день заболевания. 1.10.97г. повысилась температура тела до 39⁰С, появилась головная и суставно-мышечные боли, жажда сухость во рту, общая слабость. 2.10.97г. в экстренном порядке доставлена на стационарное лечение.

Эпидемиологический анамнез: регулярно выезжала в сад в дер. Миловка.

При поступлении состояние тяжелое. Лихорадка до 38,9⁰ С. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища. Веки несколько пастозны, инъекция

сосудов конъюнктивы и склер. Со стороны органов дыхания без особенностей. Тонус сердца приглушенны, тахикардия. ЧСС - 90 ударов в мин. АД - 110/75 мм. рт.ст. Пульс - 90 ударов в мин., ритмичный. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Живот несколько вздут, при пальпации болезненность в эпигастрии и области проекции почек. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Суточный диурез – 1200 мл.

3.10.97 г. дополнительно к общепринятой лекарственной терапии назначен Sol. Tocopheroli acetatis 200 мг внутримышечно 1 раз в сутки.

На 4-й день заболевания температура тела нормализовалась. Падение температуры тела сопровождалось появлением мелкоточечной геморрагической сыпи в подмышечных областях, на боковых и передней поверхностях грудной клетки. Проявился почечный синдром: присоединились боли в пояснице, симптом Пастернацкого стал резко положительным, развилась олигурия со снижением диуреза до 500 мл/сутки, протеинурией (0,33-0,165%), микрогематурией (4 – 6 –8 эритроцитов в поле зрения), цилиндрурисей, азотемией (креатинин сыворотки крови до 333 мкмоль/л – 361% от контроля, мочевина – ммоль/л – 233% от контроля). Олигоанурический период продолжался 4 дня.

В анализах крови – умеренный лейкоцитоз, плазматические клетки - 4:100, СОЭ - 15 мм/ч. Серологическое исследование в реакции МФА показал повышение титра антител к вирусу в 4 раза – с 256 до 1024.

Интоксикационный синдром длился 6 дней. К 13 дню болезни угасла геморрагическая сыпь. С 9 дня – симптом Пастернацкого не определялся, протеинурия, микрогематурия обнаруживались до 10-го дня, клетки почечного эпителия и цилиндрурисия – до 15-го дня. Относительная плотность мочи колебалась от 1002 до 1009 и только к моменту выписки на 19 день повысилась до 1012. Полиурия характеризовалась диурезом 2500 мл/сутки.

Определение показателей перекисного окисления липидов в динамике заболевания показали наиболее значительные изменения в олигоанурическом

периоде заболевания, но все же уровень накопления продуктов липопероксидации и снижение активности антиоксидантной защиты были менее выраженными, чем на фоне общепринятой лекарственной терапии.

6.10.97г. (олигоанурический период) ИДС – 2,27 Ед/мл, ДК – 2,11 Ед/мл, СТ и КД – 0,36 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,92; Е278/Е220 – 0,16 (гептановая фаза); ИДС – 5,4 Ед/мл, ДК – 4,33 Ед/мл, СТ и КД – 1,8 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,8; Е278/Е220 – 0,33 (изопропанольная фаза); ТБК-активные продукты – 3,47 нмоль/л, активность каталазы – 1,41 мкмоль/мл*мин, общая АОА плазмы – 34,8%.

13.10.97г. (полиурический период) ИДС – 2,19 Ед/мл, ДК – 2,03 Ед/мл, СТ и КД – 0,53 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,95; Е278/Е220 – 0,16 (гептановая фаза); ИДС – 5,21 Ед/мл, ДК – 3,92 Ед/мл, СТ и КД – 1,68 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,76; Е278/Е220 – 0,32 (изопропанольная фаза), содержание ТБК-активных продуктов – 3,39 нмоль/л, активность каталазы – 1,81 мкмоль/мл*мин, общая АОА плазмы – 37,4%.

20.10.97г. (за день до выписки из стационара) на фоне клинического выздоровления при общем удовлетворительном состоянии уровень содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ, а также активность антирадикальной защиты практически не отличались от контроля: ИДС – 2,02 Ед/мл, ДК – 1,79 Ед/мл, СТ и КД – 0,32 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,88; Е278/Е220 – 0,16 (гептановая фаза); ИДС – 5,16 Ед/мл, ДК – 3,7 Ед/мл, СТ и КД – 1,55 Ед/мл, Е232/Е220 – 0,71; Е278/Е220 – 0,30 (изопропанольная фаза), ТБК-активные продукты – 2,85 нмоль/л, активность каталазы – 2,04 мкмоль/мл*мин, общая АОА плазмы – 41,1%.

Применение витамина Е в комплексной терапии больных среднетяжелой формой ГЛПС позволило уменьшить проявления интоксикации, продолжительность олигоанурического периода, болевого синдрома и геморрагических проявлений. Интенсивность процессов пероксидации липидов значительно снижалось в ранние сроки лечения с нормализацией показателей к моменту выписки. Витамин Е приводил к активации антиоксидантной защиты с

восстановлением до нормы к концу стационарного лечения.

В 3-й группе больных проводимую терапию дополняли комбинированием витаминов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действием и дозированных в капсулы, каждая из которых содержит 10 мг убихинона 10 (Q_{10}), 8 мг α -токоферола, 1 мг β -каротина, 1 мг рибофлавина. Препарат назначался в лихорадочном или первый-второй дни олигоанурического периода по 2 капсулы 3 раза в день в течение 20 дней при среднетяжелой и 25 дней – тяжелой формой ГЛПС. Таким образом, каждый больной получал в сутки 60 мг убихинона-10, 48 мг – витамина Е и по 60 мг β -каротина и рибофлавина. Действие “Коэнзима Q_{10} ” было без каких-либо побочных явлений. Однако, он является пероральным препаратом, что может быть расценено и как положительное его свойство в плане безболезненности для больного, и как отрицательное, так как препарат не может быть использован при выраженной интоксикации, наличии рвоты у больного.

Механизм антиоксидантного действия коэнзима Q_{10} полностью не раскрыт. В литературе широко обсуждается биологическая эффективность коэнзима Q (убихинона) и его производных. Биологическое его действие основано на способности к обратимым окислительно-восстановительным реакциям, в том числе и одноэлектронным, с образованием семихинонов (5). Существуют сведения о том, что Q_{10} обладает свойствами поверхностно-активных веществ (100). Установлено также участие Q_{10} в энергетическом обмене путем его непосредственного взаимодействия с митохондриальной АТФ-азой по типу физиологического модулятора ее активности (358). Сходный по строению и своей структуре с α -токоферолом убихинон – главный антиоксидант в митохондриях клеток эукариот и тромбоцитах человека. Убихинон и его аналоги эффективно ингибируют супероксидные анион-радикалы, гидроксильные, различные перекисные и алкоксильные радикалы (323). Высокую активность убихинон проявляет в тех случаях, когда имеется его недостаток в организме. Но благодаря способности легко отдавать и

захватывать электроны, убихинон может окисляться молекулярным кислородом с образованием супероксидного анион-радикала, который, в свою очередь, с помощью супероксиддисмутазы превращает его в пероксид (370). Участие супероксиддисмутазы важно, поскольку она препятствует накоплению токсических супероксидионов и повреждению структуры мембранны и мембрально-связанных комплексов транспорта электронов (100). Поэтому антиоксидантные свойства убихинона зависят во многом от соотношения в среде окислителей и восстановителей (189). Предполагают, что по своему механизму коэнзим Q₁₀ – это антирадикальный ингибитор фенольного типа, химизм действия которого состоит в отдаче подвижного водорода свободному радикалу (5). Следовательно, коэнзим Q₁₀ непосредственно реагирует с перекисными радикалами на стадии отрыва цепей, уменьшая их концентрацию в мембранах, т.е. участвует на более глубоких стадиях процесса пероксидации. В отличие от витамина Е, убихинон 10 способен увеличивать количество природных антиоксидантов в тромбоцитах и повышать их общую антиокислительную активность (57). Имеются сведения, что убихинон 10 восстанавливает витамин Е из его окисленной формы, поэтому комбинация коэнзима Q₁₀ и витамина Е еще более эффективна. Специфическая и уникальная биологическая роль в процессах внутреннего обмена обуславливает возможность эффективного применения убихинона и его комбинаций с другими препаратами при лечении, предупреждении различных патологических процессов в организме человека (204).

Показана высокая эффективность коэнзима Q₁₀ в предупреждении и лечении поражений печени, вызванных гепатотоксическими веществами. Установлено защитное действие убихинона при ИБС (66,67), атеросклерозе (16).

Убихинон оказывает регулирующее влияние на процессы гемокоагуляции у крыс при однократном его введении (70). Антикоагулянтные свойства выявлены и у других антиоксидантных препаратов. Так, использование дубунола при лечении хронической пневмонии и бронхиальной астмы (182)

показало антикоагулянтные свойства препарата. Аналогичные результаты получены при вскармливании животным ионола (182).

Результаты исследования показали, что применение "Коэнзима Q₁₀" в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает выраженный клинический эффект. Так, быстро регрессировали проявления интоксикационного синдрома. Больные с первых дней лечения отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. Суточный диурез увеличивался и на $3,8 \pm 0,6$ день при среднетяжелой и на $4,7 \pm 0,8$ день при тяжелой форме ГЛПС развивалась полиурия, свидетельствуя о более быстром восстановлении азотовыделительной функции почек (табл.7.1.5). В длительности лихорадочного периода каких-либо различий не выявлялось ($p>0,05$). Продолжительность болевого синдрома в поясничной области была существенно короче, чем в группе сравнения – при среднетяжелой форме $8,2 \pm 0,8$ дней против $12,0 \pm 0,6$ ($p<0,001$), тяжелой – $9,4 \pm 1,3$ против $14,1 \pm 1,3$ ($p<0,05$). О положительном клиническом эффекте свидетельствовали уровни показателей креатинина и мочевины на пике олигоанурического периода заболевания. Из таблицы 7.1.6 видно, что азотистые шлаки имели более низкие значения у больных 3-ей группы на фоне "Коэнзима Q₁₀", чем у больных, получавших общепринятую лекарственную терапию. Так, креатинин регистрировался в среднем до $281,2 \pm 21,3$ мкмоль/л (306% от нормы), мочевина – $11,5 \pm 1,02$ ммоль/л (209% от нормы) у пациентов среднетяжелой формы, тогда как в группе сравнения эти показатели поднимались до $389,4 \pm 13,7$ мкмоль/л (423% от нормы) и $16,7 \pm 0,68$ ммоль/л (303% от нормы) соответственно. При тяжелой форме заболевания максимальное содержание креатинина было до $583,4 \pm 22,4$ мкмоль/л (634% от нормы), мочевины – до $18,1 \pm 1,94$ ммоль/л (329% от нормы) против $704,7 \pm 32,5$ мкмоль/л (765% от нормы) и $24,38 \pm 1,32$ ммоль/л (438% от нормы) в группе сравнения. Важно отметить, что у больных 3 группы наблюдалось прогрессивное снижение содержания в крови указанных продуктов азотистого обмена, начиная с 9-го дня лечения у пациентов средне-

Таблица 7.1.5

Клиническая эффективность «Коэнзима Q₁₀» в комплексном
лечении больных ГЛПС (M ± m).

Клинический Показатель	Группа 1		Группа 3	
	Средне- тяжелое течение	Тяжелое течение	Средне- тяжелое течение	Тяжелое течение
Продолжительность олиго- анурического периода (кол-во дн.)	5,3±0,7	6,9±0,7	3,8±0,6	4,7±0,8*
Длительность проявлений геморрагического синдрома (в днях), частота (в %)	8,7±0,6	10,2±1,0	5,3±0,7*	6,7±0,9*
-геморрагическая сыпь	81%	100%	69%	79%
-геморрагическая сыпь на слизистой ротовой полости	8,8±0,5	10,1±1,1	7,1±0,5*	8,1±0,6
43%	89%	30%	53%	
-инъекция сосудов склер	10,1±0,9	13,4±1,2	6,8±0,7*	8,2±1,1*
89%	100%	69%	73%	
-кровоизлияния в склеры	7,2±1,2	9,7±0,9	4,5±0,5*	6,3±0,9*
11%	23%	6%	13%	
-кровоизлияния на местах инъекций	7,6±1,3	9,8±1,0	-	-
4%	17%			
кровотечения				
-носовые	11%	45%	-	-
-желудочно-кишечные	-	7%	-	-
макрогематурия	6,9±0,7	8,5±1,2	4,8±0,5*	6,3±0,5
12%	30%	5%	18%	
микрогематурия	6,3±1,2	7,4±1,4	4,1±0,8	5,2±0,3
76%	95%	49%	69%	
Продолжительность болевого синдрома, (в днях), частота (в %)	12,0±0,6	14,1±1,3	8,2±0,8*	9,4±1,3*
- боль в пояснице	89%	98%	64%	76%
- головная боль	72%	86%	56%	74%
Продолжительность гиперазотемии, (в днях)	12,8±0,6	16,7±0,7	9,5±0,4*	12,6±0,7*

Примечание:

Группа 1 – общепринятая лекарственная терапия ГЛПС;

Группа 3 – общепринятая лекарственная терапия с включением

«Коэнзима Q₁₀» ;

* - статистически значимое различие между 1-ой и 3-ей группами.

Таблица 7.1.6

Содержание креатинина и мочевины сыворотки крови у больных

ГЛПС на фоне общепринятой терапии (1 группа) и терапии

« Коэнзимом Q₁₀ » (3 группа) в олигоанурический период (M±m)

Показатель	1 группа		3 группа	
	Средне-тяжелая форма	тяжелая форма	Средне-тяжелая форма	Тяжелая форма
Креатинин, Мкмоль/л	389,4±13,7	704,7±32,5	281,2±21,3*	583,4±22,4*
% к контролю	423%	765%	306%	634%
Мочевина, Ммоль/л	16,7±0,68	24,3±1,32	11,5±1,02*	18,1±1,94*
% к контролю	303%	438%	209%	329%

Примечание :

* - достоверность различий, p < 0,001.

тяжелой, 12-го дня – тяжелой формой ГЛПС и до конца наблюдения оно достоверно не отличалось от такового у здоровых людей ($p>0,05$).

Значительно уменьшились длительность и частота внешних проявлений геморрагического диатеза. В группе сравнения геморрагическая сыпь на коже при среднетяжелой форме заболевания наблюдалась в среднем 8,7±0,6 дней у 81% пациентов, а в 3-й группе на фоне терапии “Коэнзимом Q₁₀” – 5,3±0,7 дней в 69%. Энантема слизистой ротовой полости была меньше на 13%, инъекция сосудов склер – на 20%, кровоизлияния в склеры отмечались лишь у 6% против 11% в группе сравнения, а кровоизлияний на местах инъекций и

полостных кровотечений вовсе не было зарегистрировано. Макро- и микрогематурия встречались в 1,5-2 раза меньше, чем в 1-й группе. У пациентов тяжелой формой ГЛПС геморрагическая сыпь на коже регистрировалась в течение $6,7 \pm 0,9$ дней у 79% против $10,2 \pm 1,0$ дней в 100% случаях в группе сравнения. Энантема слизистой ротовой полости выявлялась на 36% меньше, чем на фоне общепринятой лекарственной терапии, инъекция склер – на 27%, кровоизлияния в склеры – на 10%, кровотечений и кровоизлияний на местах инъекций не было. Макро- и микрогематурия отмечались в 1,4 - 1,6 раза реже.

При назначении "Коэнзима Q₁₀" такие тяжелые осложнения, как инфекционно-токсический шок, ОПН с анурией развивались гораздо реже. ИТШ наблюдался у 1 пациента (8,3%) 3 группы против 6 (50%) в группе сравнения; ОПН, вызывавшая необходимость гемодиализа – в 1 случае (8,3%) против 5 (42%). На фоне терапии "коэнзимом Q₁₀" разрывов почек не отмечалось, в то время как на фоне общепринятой лекарственной терапии подкапсульные разрывы коркового вещества почки произошли у 2 пациентов (17%).

Положительным является и тот факт, что при лечении "коэнзимом Q₁₀" осложнений и побочных реакций на данный препарат не наблюдалось.

Описанный положительный клинический эффект "коэнзима Q₁₀", по-видимому, связан с особенностями его фармакологического воздействия на основные патогенетические механизмы заболевания. Поэтому следующим этапом исследования явилось изучение влияния этого препарата на процессы гемокоагуляции и липопероксидации у больных ГЛПС.

Определение параметров системы ПОЛ и гемостаза у больных 1-й и 3-й групп до назначения лечения выявило отсутствие статистических различий между показателями ($p > 0,05$), что делало возможным проводить последующую оценку влияния "коэнзима Q₁₀" на процессы пероксидации и внутрисосудистое свертывание крови.

При изучении показателей ПОЛ было установлено снижение концентрации

его продуктов на всех стадиях перекисного каскада. При среднетяжелой форме ГЛПС уровень первичных продуктов ПОЛ в плазме крови (табл.7.1.7) уже с олигоанурического периода заболевания был статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы на фоне общепринятой лекарственной терапии. В процессе дальнейшего лечения концентрация их уменьшилась, и к началу периода восстановленного диуреза все параметры ПОЛ были в пределах нормальных значений: ИДС $1,64 \pm 0,09$ Ед/мл ($p > 0,05$), $E_{232}/E_{220} 0,84 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) в гептановой фазе экстракции, а в изопропанольной – ИДС $5,01 \pm 0,18$ Ед/мл ($p > 0,05$), $E_{232}/E_{220} 0,68 \pm 0,02$ ($p > 0,05$).

При исследовании влияния “Коэнзима Q₁₀” на степень накопления вторичных продуктов ПОЛ (табл.7.1.8) была выявлена нормализация значения коэффициента E_{278}/E_{220} (гептановая фаза) уже в полиурическом периоде заболевания ($0,15 \pm 0,02$, $p > 0,05$), а в изопропанольной фазе – на всем протяжении заболевания. Как и в первой группе, уровень сопряженных триенов и кетодиенов практически не отличался от контроля ($p > 0,05$). ТБК-активные продукты в лихорадочном периоде заболевания значительно превышали контрольный уровень, но все же статистически значимо были ниже, чем у больных, получавших общепринятую лекарственную терапию ($p < 0,01$). В дальнейшем их количество в крови прогрессивно снижалось, и к завершению полиурии достоверного различия с показателем здоровых не было ($2,72 \pm 0,18$ нмоль/л, $p > 0,05$). В периоде восстановленного диуреза ТБК-активные продукты регистрировались в пределах $2,61 \pm 0,12$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Проводимая терапия оказывала действие и на антиоксидантную систему. Отмечалась отчетливая тенденция к нормализации общей АОА плазмы и активности каталазы (рис.7.1.5 и 7.1.6). В первые дни терапии “Коэнзимом Q₁₀” показатели антирадикальной системы достоверно не отличались от 1 группы. разгаре заболевания у больных 3 группы выявлялась значительная активация общей АОА плазмы и каталазы, в то время как в 1 группе на фоне общепринятой лекарственной терапии развивалась максимальная депрессия

Таблица 7.1.7
Содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (I группа) и дополнительного лечения "Коэнзимом Q₁₀" (3группа), (М±n)

Показатель	Контроль (здоровые)	Группа I				Группа 3			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Лейтограновая фаза	1,44±0,12 ИДС (ЕД/мл) % к контролю	2,25±0,03* 156%	2,28±0,06* 158%	2,37±0,07* 164%	2,17±0,08* 150%	2,02±0,15* 140%	1,98±0,12** 138%	1,88±0,15* 131%	1,66±0,09** 114%
E ₃₃₂ /E ₂₂₀	0,84±0,03 % к контролю	0,94±0,03* 111%	0,98±0,01* 117%	0,95±0,05* 113%	0,93±0,04* 110%	0,92±0,03* 109%	0,86±0,02** 102%	0,85±0,01** 101%	0,84±0,02** 100%
Изолиропатологическая фаза	4,99±0,25 ИДС (ЕД/мл) % к контролю	5,24±0,19 105%	5,11±0,15 102%	5,14±0,16 103%	5,09±0,12 102%	5,19±0,25 104%	5,09±0,19 102%	5,07±0,27 101%	5,01±0,18 100%
E ₃₃₂ /E ₂₂₀	0,68±0,05 % к контролю	0,83±0,02* 122%	0,77±0,01* 113%	0,76±0,02* 111%	0,74±0,01 109%	0,82±0,02* 120%	0,71±0,01** 104%	0,69±0,01** 101%	0,68±0,02** 100%

Примечание: * - достоверность различий с контролем;

** - различия достоверны с группой I;

I - инхорадочный период, II - олигоатурический период, III - полиурический период, IV - период восстановленного диуреза.

Таблица 7.1.8

Содержание вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (I группа) и дополнительного лечения "Коэнзимом Q₁₀" (Группа), (М±m)

Показатель	Контроль	I группа				3 группа			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Гептапозитивная фаза	0,12±0,02	0,16±0,01*	0,24±0,03*	0,22±0,01*	0,18±0,02*	0,16±0,02*	0,19±0,01**	0,15±0,02**	0,13±0,02**
E ₂₇₈ /E ₂₂₀ % к контролю	100%	133%	200%	183%	150%	133%	158%	125%	108%
Изопропиаполыньяная фаза	0,31±0,02	0,33±0,01	0,32±0,01	0,31±0,02	0,32±0,02	0,32±0,02	0,31±0,02	0,31±0,02	0,30±0,01
E ₂₇₈ /E ₂₂₀ % к контролю	100%	106%	103%	100%	100%	103%	100%	100%	96%
ТБК-реагирующие продукты, (мкоЛ/л)	2,6±0,05	3,95±0,16*	3,94±0,15*	3,68±0,21*	3,89±0,09*	3,32±0,22**	2,8±0,19**	2,72±0,18**	2,61±0,12**
% к контролю	100%	151%	151%	141%	150%	127%	109%	105%	102%

Примечание: * - достоверность различий с контролем;

** - различия достоверны с I группой;

I - лихорадочный период, II - олигоанурический период, III - полиурический период, IV - период восстановления днура.

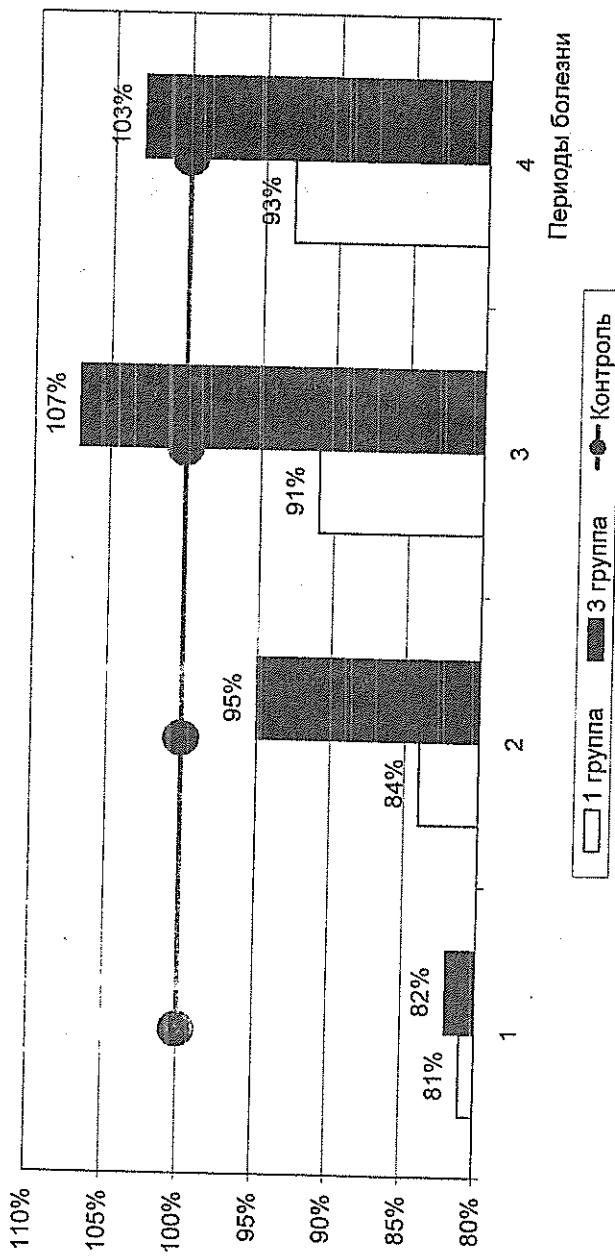


Рис 7.1.5. Общая антиоксидантная активность плазмы (%) у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепротивной лекарственной терапии (1 группа) и дополнительного лечения "коэнзимом Q10" (3 группа) в динамике заболевания

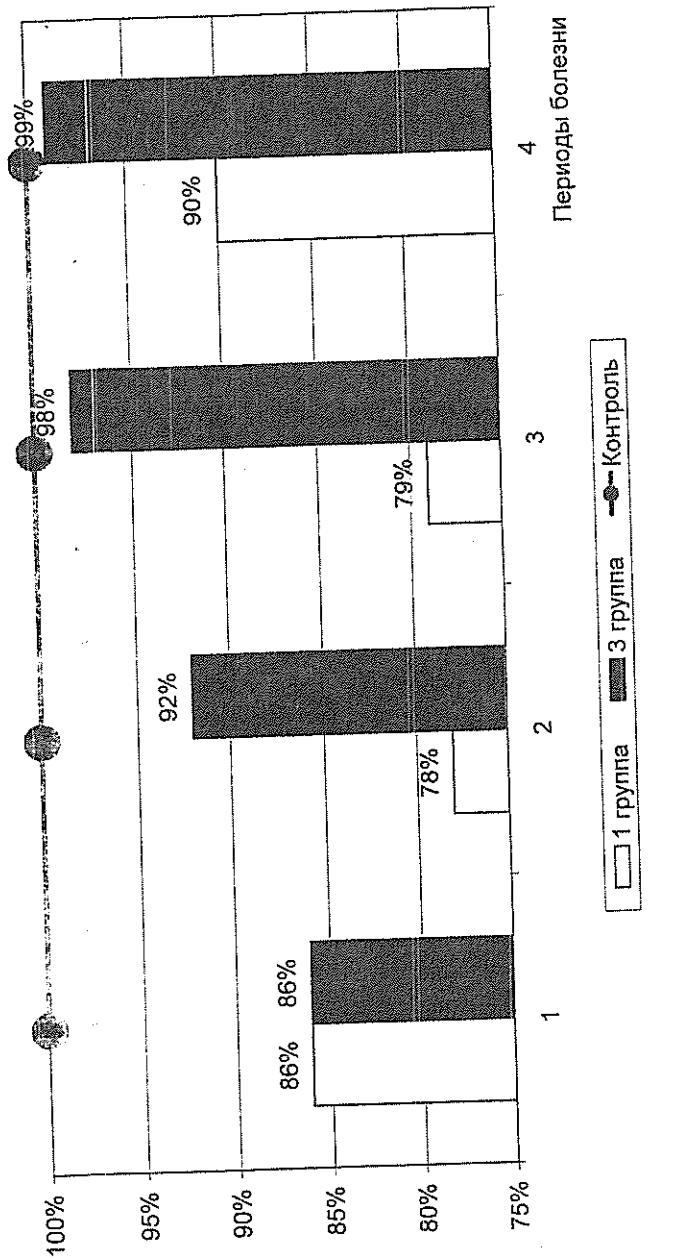


Рис 7.1.6. Общая антиокислительная активность плазмы (%) у больных гематологической формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1 группа) и дополнительного лечения "коэнзимом Q $10^{\text{н}}$ " (3 группа) в динамике заболевания

этой системы. В полиурии интенсивность общей АОА плазмы составила $44,7 \pm 1,3\%$ ($p > 0,05$), т.е. приблизилась к значениям здоровых. Каталаза в процессе терапии "коэнзимом Q10" постепенно восстановила свою активность, и к концу лечения произошло даже некоторое превышение контроля ($2,85 \pm 0,12$ мкмоль/мл*мин, 139% от нормы).

В группе сравнения в результате общепринятой лекарственной терапии, хотя и наблюдалось повышение показателей антиоксидантной системы, нормальных значений активность общей АОА плазмы и каталазы не достигали ($p < 0,05$).

При лечении тяжелых форм ГЛПС также отмечались различия в динамике показателей ПОЛ и функционального состояния антиоксидантной системы у больных 1-й и 3-й групп. В лихорадочном периоде ГЛПС уровень первичных продуктов липопероксидации практически не отличался в обеих группах (табл.7.1.9). В олигоанурическом периоде заболевания у больных 3-й группы содержание первичных продуктов превышало контрольные данные, но все же концентрация их была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем на фоне общепринятой лекарственной терапии. При этом в периоде полиурии снижение продолжалось с достижением нормальных значений к началу 4-го периода.

Вторичные продукты ПОЛ в начальном периоде также имели примерно одинаковый уровень в сравниваемых группах (табл.7.1.10). Далее в процессе терапии "Коэнзимом Q10" коэффициент Е278/Е220 и ТБК-активные продукты снижались, а к началу периода восстановленного диуреза наступала их нормализация ($p > 0,05$). В 1-й группе даже при клиническом выздоровлении больных уровень вторичных продуктов ПОЛ плазмы крови значительно превышали нормальные величины ($p < 0,01$).

На фоне общепринятой лекарственной терапии показатели антиоксидантной системы имели слабо выраженную тенденцию к нормализации, и, несмотря на клиническое выздоровление, к моменту выписывания больных из стационара существенно отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц ($p < 0,01$). У пациентов дополнительно получавших "Коэнзим Q10" наблюдалась

Таблица 7.1.9

Содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепримитой лекарственной терапии (I - группа) и дополнительного лечения "Коэнзимом Q₁₀" (3-группа) (M±m)

Показатель	Контроль (элзорные)	Группа I				Группа 3			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Гептациновая фаза	1,44±0,12	3,12±0,03*	3,23±0,03*	3,28±0,13*	3,05±0,10*	3,04±0,05*	2,75±0,04**	2,08±0,06**	1,92±0,04**
ИДС (ЕД/мл)	100%	21.6%	224%	227%	21.1%	20.8%	19.1%	14.4%	13.3%
E₂₂₂/E₂₂₀	0,84±0,03	1,04±0,02*	1,07±0,01*	1,11±0,02*	1,03±0,02*	0,99±0,01**	0,93±0,02*	0,88±0,02**	0,77±0,03**
% к контролю	100%	123%	127%	132%	122%	118%	111%	102%	92%
Изопропи- нольная фаза	4,99±0,25	5,95±0,13*	6,34±0,11*	6,94±0,11*	5,84±0,13*	5,94±0,06*	5,95±0,06**	5,78±0,09**	5,37±0,05**
ИДС (ЕД/мл)	100%	119%	127%	139%	117%	119%	119%	116%	108%
E₂₂₂/E₂₂₀	0,68±0,01	0,78±0,02*	0,79±0,03*	0,80±0,02*	0,77±0,02*	0,80±0,01*	0,77±0,01*	0,75±0,02**	0,74±0,03
% к контролю	100%	114%	116%	118%	113%	118%	113%	110%	109%

Примечание: * - достоверность различий с контролем;

** - различия достоверны с группой I;

I - лихорадочный период, II - олигоатурический период, III - полигутический период, IV - период восстановления аппарата.

Таблица 7.1.10
Содержание вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных тяжелой формой ГПТС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1 группа) и дополнительного лечения "Коэнзимом Q10" (3 группа), ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (здоровые)	I группа				3 группа			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Гептановая фаза	0,12±0,02	0,18±0,01*	0,22±0,02*	0,24±0,01*	0,19±0,02*	0,19±0,02*	0,18±0,01*	0,17±0,01**	0,15±0,01**
E_{228}/E_{220}	100%	150%	183%	200%	158%	158%	150%	141%	125%
% к контролю									
Изопропа- ильная фаза	0,31±0,02	0,34±0,01	0,34±0,02	0,36±0,03	0,36±0,02*	0,37±0,02	0,33±0,02	0,34±0,02	0,33±0,01
E_{228}/E_{220}	100%	110%	110%	116%	116%	116%	106%	110%	106%
% к контролю									
ТБК-реаги- рующие продукты, (мкмоль/л)	2,6±0,05	3,95±0,14*	4,58±0,19*	4,25±0,19*	3,98±0,09*	3,84±0,12*	3,94±0,19*	3,09±0,18**	2,72±0,16**
% к контролю	100%	152%	176%	163%	153%	148%	151%	119%	104%

Примечание: * - достоверность различий с контролем;
** - различия достоверны с 1 группой;

I - лихорадочный период, II - олигогидунический период, III - полигидунический период, IV - период восстановления диуреза.

тенденция к нормализации общей АОА плазмы и каталазы. Начиная с периода полиурии указанные параметры антирадикальной защиты статистически значимо не отличались от контроля: средние значения каталазы равнялись $1,98 \pm 0,13$ мкмоль/мл*мин($p>0,05$), общей АОА плазмы – $41,2 \pm 3,1\%$ ($p>0,05$).

В тоже время выявлено положительное влияние использования “Коэнзима Q10” в терапии ГЛПС на состояние системы гемостаза. Об этом свидетельствовали статистически значимое снижение спонтанной агрегации тромбоцитов, уровней фактора Р₄ тромбоцитов и фактора Виллебранда, восстановление количества тромбоцитов (табл.7.1.11 и 7.1.12). К концу лечения в стационаре больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС наблюдалось нормализующее влияние препарата на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Обнаруживалось отчетливое снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Так, зарегистрированная у больных среднетяжелой формой в олигоанурическом периоде высокая концентрация РФМК и РПДФ ($p<0,05$), в периоде восстановленного диуреза приближалась к показателям здоровых ($p>0,05$), а у пациентов тяжелой формой нормализация не наступала, но значение было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения на фоне общепринятой лекарственной терапии ($12,9 \pm 1,8$ мкг/мл, $p<0,001$).

Применение “Коэнзима Q₁₀” в комплексной терапии больных ГЛПС приводило к выраженному снижению спонтанной агрегации эритроцитов с первых дней лечения с его последующей нормализацией ($p>0,05$). “Коэнзим Q10” также способствовал активации фибринолиза. Суммарная ФАК постепенно повышалась, и перед выпиской у больных среднетяжелой формой ГЛПС она достигала нормальных величин ($p>0,05$), но при тяжелой форме, несмотря на повышение активности, перед выпиской все же отличалась от контроля ($71,0 \pm 1,0\%$ против $96,0 \pm 10,0\%$ у здоровых, $p<0,05$).

Таким образом, на фоне комплексной терапии больных ГЛПС с применением “Коэнзима Q₁₀” происходит изменение течения патологического процесса, что проявляется быстрой положительной динамикой клинических

Таблица 7.1.11
Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС
на фоне общепринятой лекарственной терапии и дополнительного лечения «Коэнзимом Q₁₀» (M±m)

Показатели	Контроль (здоровые)	Группа 1			Группа 3		
		Олигокури- ческий	Полигури- ческий	Восстановлен- ного диуреза	Олигоанури- ческий	Полигуриче- ский	Восстановлен- ного диуреза
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{мл}$	236,0±7,5	180,2±8,1*	190,3±7,5**	200,4±5,8*	220,0±9,7**	228,3±10,8**	242,3±10,8**
СПАТР, %	11,06±1,4	35,0±2,2*	26,7±2,2*	18,1±1,0*	24,4±0,9**	15,7±1,8**	11,1±0,5**
Фактор P ₄ тромбоцитов, %	37,0±2,0	74,2±0,7*	63,8±1,0*	52,8±0,6*	63,1±0,4**	53,4±0,9 **	39,8±0,2**
Фактор Биллебранда ед./мин	0,069±0,008	0,260±0,017*	0,202±0,017*	0,154±0,015*	0,181±0,011**	0,119±0,025 **	0,072±0,004**
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0±1,0	53,6±4,5*	25,5±2,7*	21,3±4,8*	26,8±0,9**	12,9±1,0**	6,4±0,2**
КСТАЭ	0,936±0,131	0,534±0,005*	0,657±0,012*	0,660±0,006*	0,637±0,008**	0,759±0,011**	0,904±0,018**
ФАК, %	96,0±10,0	31,1±1,4*	50,7±1,9*	64,2±1,9*	46,0±1,9**	64,22±1,94***	82,78±1,8**

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем, ** - различия достоверны по сравнению с 1 группой.

Таблица 7.1.12

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепримененной лекарственной терапии и дополнительного лечения «Коэнзимом Q₁₀» (Мг/н)

Показатели	Контроль (элдоровые)	Группа 1		Группа 3	
		Олиготиурический	Полигурический	Восстановленного аппарата	Омиксогидрический
Количество тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мл}$	236,0±7,5	172,4±5,4*	181,4±6,3*	199,8±1,9*	176,5±5,9*
СПАГР, %	11,06±1,4	46,9±2,2*	33,5±0,7*	25,4±0,8*	35,2±0,7**
Фактор Р ₄ тромбоцитов, %	37,0±2,0	86,7±6,3*	72,9±0,9*	63,5±0,7*	73,5±0,6*
Фактор Вильебранда ед/мин	0,069±0,008	0,339±0,016*	0,267±0,032*	0,186±0,08*	0,278±0,006**
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0±1,0	200,9±43,5*	93,5±19,9*	43,4±9,1*	96,0±13,1**
КСПАЭ	0,936±0,131	0,374±0,011*	0,637±0,076*	0,626±0,04*	0,548±0,014**
ФАК, %	96,0±10,0	17,9±0,8*	34,3±0,8*	53,0±1,5*	34,5±2,4***

Примечание: * -различия достоверны по сравнению с контролем; ** - различия достоверны по сравнению с 1 группой.

симптомов, уменьшением интоксикации, а также улучшением показателей, характеризующих функциональную способность почек; предупреждает развитие таких осложнений, как разрывы почек, инфекционно-токсический шок, кровоизлияния, ОПН с развитием анурии. В тоже время "Коэнзим Q10" блокирует ряд основных пунктов патогенеза ГЛПС: нормализует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, снижает внутрисосудистую коагуляцию, стабилизирует фибринолитическую активность крови, а также подавляет перекисный каскад и восстанавливает антирадикальный потенциал. Повышение эффективности лечения больных ГЛПС при использовании "Коэнзима Q10" в комплексной терапии является доказательством несомненной роли нарушений внутрисосудистого свертывания крови, процессов липопероксидации в патогенезе ГЛПС, а также тесной взаимосвязи и взаимообусловленности между ними. Антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действий "Коэнзима Q₁₀" оправдывают его применение в комплексном лечении больных ГЛПС.

В качестве примера приводим наблюдение. Больной В., 26 лет (история болезни N4347), поступил на стационарное лечение в ГКБ N5 с диагнозом: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма.

Жалобы при поступлении – ознобы, высокая т° тела, головная боль, сухость во рту, жажда, боли в пояснице, снижение остроты зрения, жидкий стул.

Заболел остро с ознобом, ломотой во всем теле, суставно-мышечной болью с подъемом т° тела до 39,5° С. Принимал жаропонижающие, улучшения не было. На 3 день заболевания отмечает снижение остроты зрения, появились боли в пояснице, жидкий стул. В экстренном порядке госпитализирован.

Эпид.анамнез: работает в опытном хозяйстве Уфимского района. Имеются случаи заболеваемости ГЛПС среди сотрудников.

При поступлении состояние тяжелое. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища. Инъекция конъюнктивы и склер. Энклема мягкого неба, язычка. В легких дыхание с жестковатым оттенком. ЧД - 20 в мин. Границы

сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушенны, ритм правильный. АД - 110/70 мм.рт.ст. Пульс - 88 в мин., ритмичный. Язык суховат, густо обложен грязным налетом. Живот несколько вздут. При пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, правом подреберье. Печень выступает на 4-5 см из-под края реберной дуги. Пальпация поясничной области болезненная. Стул жидкий, обычной окраски. Диурез 1200мл.

Общий анализ крови – лейкоциты - $6,1 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$; эритроциты – $4,7 \cdot 10^6 / \text{мм}^3$, тромбоциты - $33 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$, СОЭ - 25 мм/ч. Общий анализ мочи – прозрачная, белок 0,66%, ОП - 1016, эпите. пл. ед. в п. зр., лейкоц. - 2-3-4 в п. зр., эритр. - 5-6-8 в п. зр.. Показатели ПОЛ: ИДС - 3,12 ЕД/мл, E_{232}/E_{220} - 1,04; E_{278}/E_{220} - 0,19 (гептановая фаза), в изопропанольной фазе ИДС - 5,94 ЕД/мл, E_{232}/E_{220} - 0,81; E_{278}/E_{220} - 0,35; ТБК-активные продукты - 3,94 нмоль/л, общая АОА плазмы крови - 36,4%; каталаза - 1,01 мкмоль/мл*мин. Биохимический анализ крови – общий белок - 54 г/л, альбумины - 52%, глобулины: α_1 5%, α_2 10%, β 11%, γ 22%, мочевина - 12,8 ммоль/л, креатинин - 370 мкмоль/л. Показатели гемостаза – СПАТР - 44,9%, 4 фактор тромбоцитов - 80,1%, фактор Виллебранда - 0,331 ед/мл, РФМК и РПДФ - 128 мкг/мл, КСПАЭ - 0,548; ФАК - 28%.

Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма

Как видим, у нашего пациента обнаружены тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, протеинурия, микрогематурия, цилиндрuria, повышение концентрации продуктов пероксидации липидов, снижение антирадикального потенциала крови, активация показателей внутрисосудистого свертывания крови с депрессией фибринолитической активности. В первый же день поступления больного на стационарное лечение в лихорадочном периоде заболевания назначен “Коэнзим Q10” по 2 капсулы 3 раза в день дополнительно к общепринятой лекарственной терапии.

Представляем динамику суточного диуреза, мочевины, креатинина крови на фоне лечения “коэнзимом Q10”: 1 день – 1000 мл - 217 мкмоль/л – 9,6 ммоль/л;

2 день – 120 мл – 370 мкмоль/л – 12,8 ммоль/л;

3 день – 150 мл – 455 мкмоль/л – 13,6 ммоль/л;

4 день – 350 мл – 560 мкмоль/л – 14,4 ммоль/л;

5 день – 1300мл – 617 мкмоль/л – 16 ммоль/л;

6 день – 2000мл – 480 мкмоль/л – 12,6 ммоль/л;

7 день – 1200мл – 125 мкмоль/л – 7,4 ммоль/л.

На 5 сутки развилась полиурия с последующим снижением показателей азотистых шлаков до нормальных значений на 7 сутки лечения.

УЗИ почек в динамике: на 1 день лечения – почки увеличены в размерах – правая – 6,3x13,2 см; левая – 6,6x12,0 см; паренхима 3,2 – 3,3 см. На 5 день – правая почка – 7,0x13,0 см; левая – 6,5x12,9 см; паренхима – 3,0 – 3,1 см. Через 10 дней – правая почка – 5,0x11,0 см; левая – 5,4x11,0 см – размеры нормализовались.

Показатели ПОЛ в динамике: на 5 и 19 дни лечения – гептановая фаза – ИДС: 2,75 – 1,92 Ед/мл; ДК : 0,95 – 0,77; СТ и КД : 0,18 – 0,15; изопропанольная фаза – ИДС - 5,95 Ед/мл, ДК - 0,77; СТ и КД - 0,34 – 0,33; ТБК-активные продукты - 3,94 нмоль/л, общая АОА плазмы : 39,9% - 44,5%, каталаза : 1,31 – 2,22 мкмоль/мл*мин.

Показатели гемостаза на 6 и 18 дни лечения: СПАТР : 24 – 13%, фактор Р₄ тромбоцитов: 62 – 40 %, фактор Виллебранда: 0,159 – 0,059 ед/мин, РФМК и РПДФ: 64 – 8 мкг/мл, ФАК: 53 – 72%.

Общий анализ крови на 5 и 19 дни лечения: лейкоциты: 15,0 – 8,9·10⁹/мм³, эритроциты : 4,02 – 3,88· 10¹² /мм³, НСТ 33,5 – 33,05; тромбоциты: 37 - 331·10⁹/мм³, СОЭ : 38 – 35 мм/ч. На 5 день лечения плазматические клетки - 4:100, пал. - 14. Общий анализ мочи на 4 день лечения – прозрачная, ОП - 1002, белок - 16,5%, эритр. - в большом кол-ве, клетки почеч. эпит. - 2-3-4 в п.зр., кл. Дунаевского 2-4 в п.зр. На 7 день – ОП 1004, белок -0,066%, эритр. 0-1-2 в п.зр., гиалин. цилиндры 0-1-2 в п.зр., клетки почеч.эпит. 3-5 в п.зр. На 17 день – ОП 1010, белок - отриц., эпит.пл. - 1-4, лейк. 1-2 в п.зр.

Таким образом, в результате комплексной терапии с применением “Коэнзима Q₁₀” развития анурии в периоде олигоанурии не наблюдалось, значительно быстрее восстановилась выделительная функция почек, не было таких осложнений, как кровотечения, инфекционно-токсический шок, разрывы почек, параметры перекисного окисления липидов, системы гемостаза и общеклинических анализов установились в пределах нормальных значений. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное долечивание.

Следующей 4-й группе больных ГЛПС дополнительно к общепринятой лекарственной терапии назначался другой антиоксидант – танакан - экстракт листьев дерева *Ginkgo biloba* (фирма “Beaufour Ipsen”, Франция). Исследование эффективности данного препарата проведено у 29 среднетяжелой и 10 тяжелой формой заболевания в возрасте от 15 до 59 лет. Танакан назначался в лихорадочном или в первые 2 дня олигоанурического периода по 40 мг х 3 раза в день дополнительно к общепринятой лекарственной терапии. Суточная доза 120 мг. Курс лечения – 20 дней при среднетяжелой, 25 – при тяжелой форме ГЛПС, т.е. в течение всей продолжительности нахождения больного в клинике.

Танакан действует на ишемизированные участки ткани благодаря восстановлению тонуса мелких артерий, усиливает действие корадреналина и стимулирует адренергическую вазомоторную регуляцию (318,319), увеличивает резистентность стенок капилляров и снижает их гиперпроницаемость (407,416), восстанавливает венозный отток, следствием чего является выведение продуктов метаболизма (319). Имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды, входящие в состав танакана, благодаря стабилизирующему действию на мембранны, тормозят гиперагрегацию эритроцитов (*anti-sludge effect*), оказывают ингибирующий эффект на три субстанции, способствующих гиперагрегации тромбоцитов: АДФ, тромбин, коллаген (369,437), улучшая тем самым реологические свойства крови и микроциркуляцию (308,407,416,418). Танакан оказывает влияние на процессы клеточного метаболизма: улучшает

усвоение глюкозы и кислорода (334), которые стимулируют процесс аэробного гликолиза, а значит синтез АТФ, нормализует соотношение лактат/пируват (320), предохраняет мембранны клеток от гипоксического повреждения, опосредованного процессами свободно-радикального окисления (354,367,382,445,468). Танакан является ингибитором цепного свободно-радикального окисления и препятствует перекисному окислению липидов клеточных мембран, улавливает гидроксильные и супероксидные радикалы (382).

В последние годы танакан широко применяется при лечении ишемической болезни сердца (336), артериопатий нижних конечностей (315,325,326,373), дисциркуляторной энцефалопатии (383,452,461,477), диабетических артериопатий (21,373) и невропатий (238), ишемии мозга (94,383,461,477).

Эффективность танакана в комплексном лечении больных ГЛПС оценивали по клиническим параметрам и результатам лабораторного исследования: учитывали длительность олигоанурического периода, частоту и продолжительность геморрагического диатеза, длительность болевого синдрома, частоту развития жизнеопасных осложнений, интенсивность процессов ПОЛ и внутрисосудистого свертывания крови, а также продолжительность гиперазотемии. Полученные результаты сравнивали с контролем (здоровые лица) и с 1-й группой, получавшей общепринятое лекарственную терапию, куда вошли 29 больных среднетяжелой и 10 тяжелой формой ГЛПС.

Включение танакана в комплексное лечение больных ГЛПС показал положительный клинический эффект и хорошую переносимость: за время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

Прежде всего, следует отметить укорочение олигоанурического периода ГЛПС (табл.7.1.13), продолжительности гиперазотемии и статистически значимое снижение содержания азотистых шлаков в сыворотке крови в разгаре почечного синдрома (табл.7.1.14), т.е. танакан способствовал более быстрому

Таблица 7.1.13

Клиническая эффективность танакана в комплексном
лечении больных ГЛПС ($M \pm m$).

Клинический показатель	Группа 1		Группа 4	
	средне-тяжелое течение	тяжелое течение	средне-тяжелое течение	тяжелое течение
Продолжительность олиго-анурического периода (кол-во дн.)	5,3±0,7	6,9±0,7	3,7±0,3*	5,0±0,3*
Длительность проявлений геморрагического синдрома (в днях), частота (в %)				
-геморрагическая сыпь	8,7±0,6 81%	10,2±1,0 100%	5,6±0,4* 53%	6,2±0,8* 68%
-геморрагическая сыпь на слизистой ротовой полости	8,8±0,5 43%	10,1±1,1 89%	6,9±0,8* 29%	7,7±0,7 51%
-инъекция сосудов склер	10,1±0,9 89%	13,4±1,2 100%	6,6±0,5* 68%	7,9±1,0* 71%
-кровоизлияния в склеры	7,2±1,2 11%	9,7±0,9 23%	4,8±0,4* 5%	7,1±0,4* 13%
-кровоизлияния на местах инъекций кровотечения	7,6±1,3 4%	9,8±1,0 17%	-	-
-носовые	11%	45%	-	-
-желудочно-кишечные макрогематурия	6,9±0,7 12%	8,5±1,2 30%	5,0±0,2* 6%	6,6±0,6 19%
микрогематурия	6,3±1,2 76%	7,4±1,4 95%	4,4±0,5 50%	5,3±0,5 71%
Продолжительность болевого синдрома, (в днях), частота (в %)				
- боль в пояснице	12,0±0,6 89%	14,1±1,3 98%	8,3±0,5* 66%	9,1±0,6 75%
- головная боль	72%	86%	62%	77%
Продолжительность гиперазотемии, (в днях)	12,8±0,6	16,7±0,7	9,6±0,3*	12,3±0,5*

Примечание:

Группа 1 – общепринятая лекарственная терапия ГЛПС;

Группа 4 – общепринятая лекарственная терапия с включением танакана ;

* - статистически значимое различие между 1-ой и 4-ой группами.

Таблица 7.1.14

Содержание креатинина и мочевины сыворотки крови у больных

ГЛПС на фоне общепринятой терапии (1 группа)

и танаканом (4 группа) в олигоанурический период (M±m)

Показатель	1 группа		3 группа	
	средне- тяжелая форма	Тяжелая форма	Средне- тяжелая форма	Тяжелая форма
Креатинин, Мкмоль/л % к контролю	389,4±13,7 423%	704,7±32,5 765%	291,3±19,6* 317%	588,6±23,5* 639%
Мочевина, Ммоль/л % к контролю	16,7±0,68 303%	24,3±1,32 438%	12,1±1,0 220%	18,8±1,53* 342%

Примечание:

* - достоверность различий, $p < 0,001$.

восстановлению азотовыделительной функции почек. Больные отмечали уменьшение головных болей, улучшение сна, аппетита и исчезновение других симптомов интоксикации уже на четвертый - пятый дни лечения. Сокращался период болезненности в поясничной области при среднетяжелой форме ГЛПС до $8,3\pm0,5$ дней против $12,0\pm0,6$ в группе сравнения ($p<0,05$), до $9,1\pm0,6$ дней при тяжелой форме (в 1 группе $14,1\pm1,5$; $p>0,05$).

Танакан оказывал влияние на динамику и частоту проявлений геморрагического синдрома. Так, у больных, принимавших танакан, геморрагическая сыпь на коже определялась в среднем в течение $5,6\pm0,4$ дней против $8,7\pm0,6$ дней в группе сравнения при среднетяжелой форме заболевания

($p<0,05$), $6,2\pm0,8$ дней против $10,2\pm1,0$ дней ($p<0,05$) - у больных тяжелой формой ГЛПС. При этом, геморрагическая сыпь в этой группе встречалась на 28-32% реже, чем в 1 группе, кровоизлияния в склеры – на 6-10%, кровоизлияний на местах инъекций не было. Макро- и микрогематурия также встречалась гораздо реже: макрогематурия – почти в 2 раза, микрогематурия – в 1,3-1,5 раза.

Положительный эффект лечения танаканом больных ГЛПС можно отметить при сравнении частоты развития жизнеопасных осложнений при общепринятой лекарственной терапии. Инфекционно-токсический шок наблюдался у 5 пациентов (50%) против 9 (56%) в группе сравнения; ОПН, вызывавшая необходимость гемодиализа на фоне терапии танаканом не было, а в группе сравнения 3 больных (30%) были переведены в отделение гемодиализа, где проведена гемодиафильтрация. В 4-й группе кровотечений, разрывов почек не наблюдалось, а в 1-й группе кровотечения различной интенсивности развились у 4 больных (40%), которые были купированы методами консервативной терапии.

Таким образом, танакан в комплексной терапии больных среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС оказывает выраженный клинический эффект, который выражается быстрым восстановлением азотовыделительной функции почек, быстрым купированием интоксикационного синдрома и проявлений геморрагического диатеза, а также предупреждением развития тяжелейших осложнений заболевания.

Клиническая эффективность препарата определяется его антиоксидантными и дезагрегантными свойствами. Для уточнения и выявления влияния этих свойств в комплексной терапии больных ГЛПС проведено исследования интенсивности ПОЛ и внутрисосудистого свертывания крови на фоне терапии танаканом.

Изучение состояния процессов пероксидации липидов и гемостаза до назначения лечения в 1-й и 4-й группах выявило отсутствие статистически значимых различий между параметрами ($p>0,05$), что позволило проводить

оценку влияния танакана на ПОЛ и гемокоагуляцию в комплексном лечении больных ГЛПС.

Определение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови у больных 4 группы среднетяжелой формой ГЛПС (табл.7.1.15) показало нормализацию многих его показателей в полиурическом периоде заболевания. Так, в гептановой фазе коэффициенты E_{232}/E_{220} , характеризующий уровень первичных продуктов (диеновых конъюгатов); E_{278}/E_{220} , отражающий показатели вторичных продуктов (сопряженных триенов и кетодиенов) в олигоанурическом периоде достоверно не отличались от значений I группы, а в полиурическом периоде значительно снизились и составили $0,85\pm0,03$ ($p>0,05$) и $0,16\pm0,06$ ($p>0,05$), т.е. различий с контролем не было. Уровень ИДС, начиная с периода олигоанурии, был ниже, чем у больных на фоне общепринятой лекарственной терапии ($2,01\pm0,06$ Ед/мл против $2,28\pm0,06$ Ед/мл, $p<0,05$), и к началу периода восстановленного диуреза практически не отличался от контроля ($1,82\pm0,01$ Ед/мл, $p>0,05$). В изопропанольной фазе экстракции на всем протяжении заболевания наблюдалась статистически недостоверные колебания содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ.

Что касается ТБК-активных продуктов, то с первых дней терапии танаканом отмечалось снижение их концентрации в плазме крови с нормализацией к концу олигоанурического периода.

При тяжелой форме заболевания (табл.7.1.16) в периоде олигоанурии в гептановой фазе экстракции обнаруживалось снижение интенсивности ПОЛ: продукты перекисного каскада регистрировались на более низком уровне, чем у больных, получавших общепринятую лекарственную терапию ($p<0,05$). В полиурическом периоде снижение продолжалось и в периоде восстановленного диуреза не отличалось от показателя здоровых: ИДС $1,86\pm0,05$ Ед/мл ($p>0,05$), $E_{232}/E_{220} 0,86\pm0,04$ ($p>0,05$), $E_{278}/E_{220} 0,14\pm0,02$ ($p>0,05$). В изопропанольной фазе экстракции первичные продукты нормализовались только в периоде

Таблица 7.1.15

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне терапии танаканом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Периоды болезни		
		Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного диуреза
<u>Гептановая фаза ИДС (ЕД/мл)</u> % к контролю	1,44±0,12 100%	2,01±0,06** 139%	1,99±0,09* 138%	1,82±0,01* 126%
E_{232}/E_{220} % к контролю	0,84±0,03 100%	0,92±0,04** 109%	0,85±0,03 101%	0,85±0,04 101%
E_{278}/E_{220} % к контролю	0,12±0,02 100%	0,19±0,03** 158%	0,16±0,06 133%	0,15±0,05 125%
<u>Изопропанольная фаза ИДС (ЕД/мл)</u> % к контролю	4,99±0,25 100%	5,08±0,18 102%	5,06±0,15 101%	5,01±0,19 100%
E_{232}/E_{220} % к контролю	0,68±0,01 100%	0,72±0,02* 106%	0,69±0,02* 101%	0,68±0,01* 100%
E_{278}/E_{220} % к контролю	0,31±0,02 100%	0,31±0,02 100%	0,31±0,02 100%	0,31±0,01 100%
ТБК-реагирующие продукты, нмоль/л % к контролю	2,6±0,05 100%	2,81±0,15* 108%	2,7±0,11* 103%	2,6±0,13* 100%

Примечание: * - различия достоверны с 1 группой;

** - различия достоверны с контролем.

восстановленного диуреза, а коэффициент E_{278}/E_{220} практически не отличался от контроля на всем протяжении ГЛПС ($p>0,05$). ТБК-активные продукты в разгаре заболевания превышали контрольные значения, но все же уровень их был ниже, чем в первой группе. В процессе терапии танаканом содержание ТБК-активных продуктов снижалось и перед выпиской больных отличия от

Таблица 7.1.16

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови больных
тяжелой формой ГЛПС на фоне терапии танаканом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Периоды болезни		
		Олигоанурический	Полиурический	Восстановленного диуреза
<u>Гептановая фаза ИДС (ЕД/мл)</u>				
Фаза ИДС (ЕД/мл)	1,44±0,12	2,81±0,04**	2,06±0,09*	1,86±0,05*
% к контролю	100%	195%	143%	129%
E_{232}/E_{220}	0,84±0,03	0,95±0,04**	0,86±0,03*	0,86±0,04*
% к контролю	100%	113%	102%	102%
E_{278}/E_{220}	0,12±0,02	0,19±0,02**	0,17±0,03*	0,14±0,02*
% к контролю	100%	158%	141%	116%
<u>Изопропанольная фаза ИДС (ЕД/мл)</u>				
Фаза ИДС (ЕД/мл)	4,99±0,25	5,94±0,05**	5,62±0,09**	5,22±0,06*
% к контролю	100%	119%	112%	104%
E_{232}/E_{220}	0,68±0,01	0,76±0,02**	0,75±0,01**	0,72±0,03
% к контролю	100%	111%	110%	106%
E_{278}/E_{220}	0,31±0,02	0,33±0,02	0,32±0,01	0,33±0,01
% к контролю	100%	106%	103%	106%
ТБК-реагирующие продукты, нмоль/л	2,6±0,05	3,87±0,15**	3,06±0,18**	2,65±0,14*
% к контролю	100%	149%	118%	101%

Примечание: * - различия достоверны с 1 группой;

** - различия достоверны с контролем.

здоровых практически не было ($2,65 \pm 0,14$ нмоль/л, у здоровых $2,6 \pm 0,05$ нмоль/л, $p > 0,05$). В то же время в группе сравнения, хотя и наблюдалась тенденция к нормализации интенсивности ПОЛ, даже перед выпиской больных

из стационара при их клиническом выздоровлении содержание продуктов ПОЛ было достоверно выше нормального уровня ($p<0,05$).

Довольно показательной была динамика параметров антиоксидантной системы при лечении танаканом (табл.7.1.17). Наиболее активно реагировала ферментная система защиты: уровень каталазы уже в олигоанурическом периоде был выше, чем в 1 группе ($1,93\pm0,19$ мкмоль/мл*мин, $p<0,05$), а в полиурии активность превышала нормальные значения на 4%, составив $2,13\pm0,09$ мкмоль/мл*мин, что статистически значимо не отличалось от контроля ($p>0,05$). В периоде восстановленного диуреза каталаза равнялась $2,12\pm0,12$ мкмоль/мл*мин, $p>0,05$, 103% от нормы. Подобная тенденция была характерна и для общей антиокислительной активности плазмы, которая в полиурии превышала контроль на 2% ($43,3\pm1,5\%$ против $42,1\pm1,2\%$ у здоровых, $p>0,05$), а перед выпиской больных из стационара составила 103% ($43,6\pm1,7\%$, $p>0,05$).

При тяжелой форме заболевания более эффективное влияние танакана проявлялось на динамике общей АОА плазмы, которая уже в олигоанурическом периоде составляла 90% к контролю ($37,9\pm2,9\%$, $p>0,05$). В процессе лечения активность росла и в периоде восстановленного диуреза не отличалась от нормы ($42,7\pm1,4\%$, $p>0,05$). Каталаза, начиная с периода полиурии, статистически значимо не отличалась от контроля ($1,99\pm0,15$ мкмоль/мл*мин, $p>0,05$), в периоде восстановленного диуреза составляла $2,09\pm0,25$ мкмоль/мл*мин, 101% к контролю.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что танакан при лечении ГЛПС проявляет свойства антиоксиданта и вызывает нормализацию уровня продуктов ПОЛ плазмы крови и антиоксидантной защиты.

Кроме того, установлено, что танакан в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает влияние на внутрисосудистое свертывание крови. Результаты лечения больных среднетяжелой формой ГЛПС (табл.7.1.18) показали, что к концу сроков лечения в клинике показатели сосудисто-тромбоцитарного и

жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, ОПН с развитием анурии). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения танакана в комплексную терапию больных среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС.

С наступлением полиурического периода основное внимание должно быть направлено на расширение режима питания, повышение калорийности пищи, введение достаточного количества жидкости и солей. Необходимо соблюдать осторожность при отмене постельного режима, так как известны случаи смерти при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности в этом периоде. В связи с массивным диурезом (до 5-8-12 л в сутки более) развиваются гипокалиемия, гипонатремия, гипохлоремия, которые следует компенсировать препаратами калия и пищевым режимом. Необходимо продолжать введение достаточного количества изотонического раствора хлорида натрия, витамины группы В, аскорбиновой кислоты, анаболические стероиды (нерабола 0,005 х 3 раза и ретаболила 1-2 мл внутримышечно), а также, как сказано выше, антиоксидантные препараты и дезагреганты. Контроля требует и содержание в плазме электролитов и кислотно-основное состояние. Как уже отмечали, у больных ГЛПС наблюдается снижение натрия, кальция и иногда повышение уровня калия в плазме, тенденция к ацидозу. В связи с чем применяются 40% 50-60 мл раствор глюкозы с 15 – 20 ЕД инсулина, 10% раствор глюконата кальция и бескалиевая диета. Ацидоз корректируется введением бикарбоната натрия в/в капельно. Большинство больных полностью выздоравливает. Мы не наблюдали достоверных случаев повторного заболевания ГЛПС. У перенесших ГЛПС формируется стойкий противовирусный иммунитет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обсуждение результатов, можно отметить, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом является самой сложной медико-социальной проблемой. Это связано с тем, что природно-зоонозный очаг ГЛПС на территории Башкортостана является одним из самых активных не только в Европейской части, но и во всем мире. Заболеваемость в регионе остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. Кроме того, растет частота тяжелых форм с развитием жизнеопасных осложнений. Особое значение в этой связи приобретает проблема разработки вакцины против ГЛПС. В настоящее время созданы мозговые вакцины в Южной Корее, Китае, Японии. Аналогичные исследования проводятся и коллективом ученых Башкортостана. Однако, обнадеживающих результатов на сегодняшний день нет. Поэтому важное место в исследованиях занимает поиск новых патогенетических средств лечения больных ГЛПС, что возможно лишь при всестороннем углубленном изучении механизмов развития заболевания с современных позиций медицинской науки. Наши исследования, проведенные в этом направлении, показали, что значительные изменения в системе прооксидантно-антиоксидантного равновесия и, особенно, в их соотношении, является неотъемлемым и обязательным компонентом патогенеза ГЛПС. Установлено, что избыточное накопление продуктов липопероксидации и снижение активности антиоксидантной защиты занимают одно из центральных мест в проявлении и прогрессировании геморрагического и почечного синдромов, развитии глубоких метаболических, функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек. Получены данные, свидетельствующие о двусторонней связи активации ПОЛ с нарушениями системы гемостаза: усиление ПОЛ ведет к активации свертывания, активация свертывания сопровождается усилением ПОЛ. В этой взаимосвязи важное значение имеет метаболизм простагландинов через активацию начального этапа внутрисудистого свертывания – нарушений тромбоцитарного звена.

На основе полученных данных сформулирована схема отдельных этапов патогенеза ГЛПС (рис.1), в которой сделана попытка показать, что все нарушения находятся в единой взаимосвязи и последовательности, что ни один из факторов не имеет приоритетного значения: все изменения одинаково важны и вносят свой вклад в цепочку развития патологического процесса.

В предложенной схеме патогенеза ГЛПС не представлены молекулярно-биологические аспекты. Хотя в последние годы биология и филогения хантавирусов, являющихся этиологическими агентами геморрагической лихорадки, активно изучаются, имеющиеся факты получены при инфицировании другими вирусами и представить механизм действия вируса ГЛПС возможно лишь на уровне гипотезы. Сдерживающим моментом в прорыве решения этих вопросов являются невозможность экспериментального воспроизведения ГЛПС, отсутствие экспериментальной модели.

Хантавирусы достаточно изучены. Вирионы содержат три отдельных сегмента однонитевой "минус" – РНК в форме колцевых рибонуклеопротеидных комплексов. РНК в них составляет 1-2% вирусной частицы и используется очень экономно (190). Геном кодирует 4 структурных белка, формирующих вирион: два внутренних белка – L-белок и N-белок и два поверхностных гликопротеина G₁ и G₂. Последние кодируются средним по размеру геномным сегментом, обозначаемым как M-сегмент (495). Антигенные детерминанты поверхностных гликопротеинов у различных серотипов вируса отличаются, и, по мнению (190), вероятно, что тяжесть клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (тяжелая, среднетяжелая, легкая формы) в значительной степени определяются именно различиями в количестве и локализации антигенных детерминант гликопротеинов. Подтверждает данный тезис и определенная вариабельность М-сегмента генома хантавирусов. Как и некоторые другие вирусы при инфицировании с помощью имеющейся РНК-зависимой полимеразы вирус

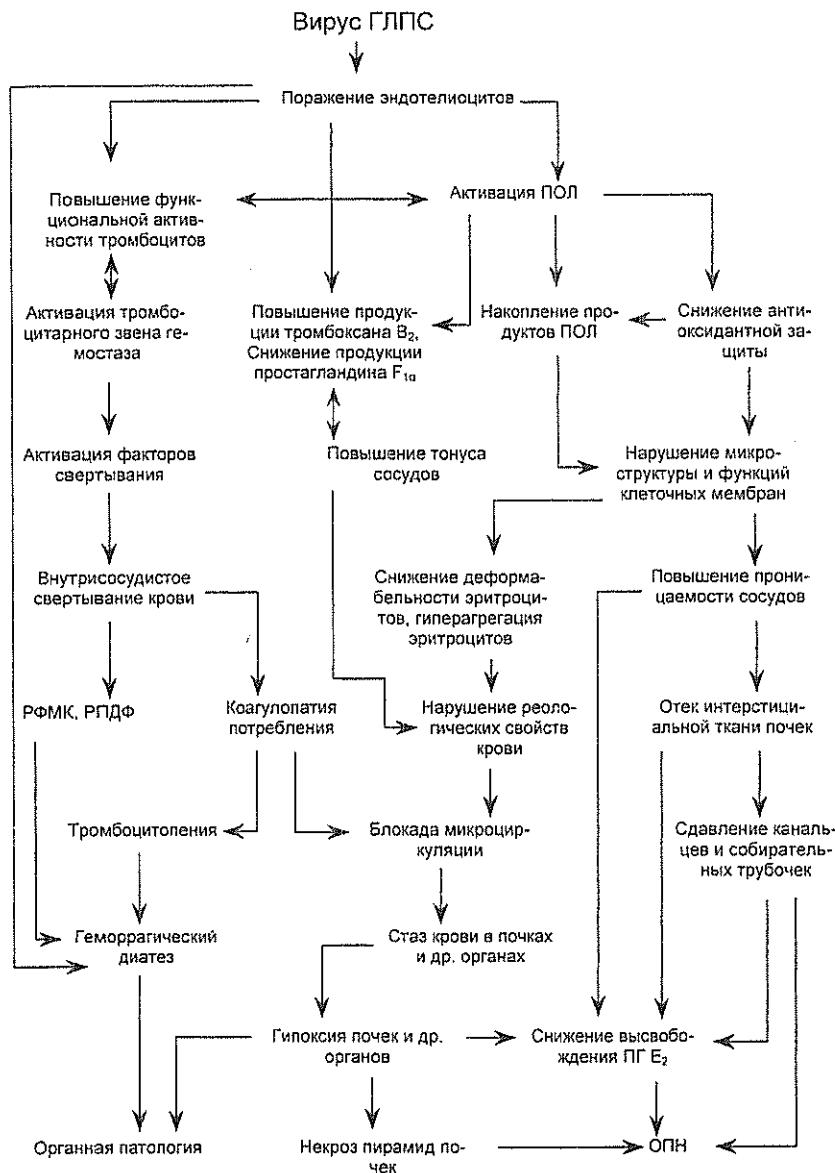


Рис.1. Роль перекисного окисления липидов, внутрисосудистого свертывания крови и продуктов эйкозаполиеновых кислот в патогенезе ГЛПС.

ГЛПС реалируется в комплементарную форму, выступающую в качестве матрицы для синтеза собственных внутренних белков и гликопротеинов. Организм человека отвечает наработкой определенных антител. Однако удивительно, что антитела к N-белку и G₁-гликопротеину появляются уже в острой фазе заболевания, а антитела к G₂-гликопротеину, выявляются только в реконвалесцентный период спустя примерно 1,5 месяца после инфицирования (494). В то же время показано, что антитела на N-белок никак не влияют на развитие болезни, тогда как антитела на G₁- и G₂- гликопротеины подавляют развитие инфекции. Течение ГЛПС, по всей видимости, связано с токсическим эффектом одного или нескольких вирусных белков (гликопротеинов), влияющих на нормальный метаболизм клетки (190). Например, известны специфические механизмы, позволяющие вирусам преодолевать действие интерферонов с помощью синтеза неактивных аналогов 2',5'-олигонуклеотидов, которые конкурируют с активными формами 2',5'-олигонуклеотидов и вызывают снижение эндонуклеазной активности. Низкая активность 2',5'- олигоаденилатсинтетазы, связанная с ингибированием экспрессии гена фермента на транскриptionном уровне, обнаружена в клетках, инфицированных вирусами кори и НТЛ-1. Некоторые вирусы кодируют РНК-связывающие белки, которые ингибируют функцию двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназы, конкурируя за связывание с активирующей двухцепочечной РНК (дЦРНК). Другие вирусы кодируют РНК (VA1 РНК адено вирусов, например), которые способны формировать структуры конкурирующие с дЦРНК за связывание с протеинкиназой предотвращая активацию последней. Имеются вирусы (вирус гриппа) при инфицировании которыми в модуляции функции дЦРНК-протеинкиназы вовлечены клеточные белки ингибирующие субстратfosфорилирующую активность последней (489). Приведенные факты свидетельствуют о том что подавление функции дЦРНК-протеинкиназы и 2',5'-олигоаденилатсинтетазы являются по всей вероятности одним из механизмов патогенеза вирусной инфекции.

Кроме интерферона ключевую роль в индукции воспалительных реакций играют и другие цитокины, как фактор некроза опухолей, интерлейкины (интерлейкин-1 β и др.), а также медиаторы воспаления. Воспалительные процессы играют важную роль в ранней неспецифической защите организма от вируса, они универсальны против любых чужеродных клеток, вирусов и крупных молекул. Они быстро индуцируются для ограничения распространения вируса в первые часы и дни после инфицирования, пока формируется полноценный иммунный ответ. Поэтому вирусы, обуславливающие острую инфекцию (поксвирусы, вирусы гриппа, энтеровирусы и др.), к которым можно отнести и вирус ГЛПС, необходимо размножаться до высокого уровня и для них важна эффективная защита от ранних неспецифических реакций организма на инфекцию. В настоящее время изучены различные молекулярные механизмы преодоления защитных реакций организма, которые выработали вирусы в процессе эволюции. Это и ингибиторы воспалительных реакций, ингибиторы действия интерферона, рассмотренные выше, модуляторы иммунного ответа, гликопротеины оболочки вируса – блокаторы клеточно-межклеточных взаимодействий, белки – аналоги факторов роста, ингибиторы апоптоза инфицированных клеток [более подробно см. обзор С.Н.Щелкунова (493)].

Одним из патогенетических неспецифических механизмов действия вирусов является резкое повышение уровня активных форм кислорода при инфицировании клеток. При инфицировании цитомегаловирусом, вирусом гриппа наблюдается резкая (на 2-3 порядка выше) активация ксантиноксидазы (490), которая превращает O_2 в воде в супероксиданион (O_2^-) и пероксид водорода (H_2O_2). У человека и животных ответ на интенсивную вирусную инфекцию в виде суперпродукции H_2O_2 может стать столь мощным, что сам по себе спровоцирует патологию, где вирус играет триггерную функцию (492). По мнению автора, помимо ксантиноксидазы в генерации активных форм кислорода при вирусной инфекции, могла бы участвовать также

внутриклеточная НАДФН –оксидаза, при действии которой супероксиданион возникает внутри клетки.

К сожалению, данные относительно генерации активных форм кислорода вирусом ГЛПС непосредственно в инфицированных клетках отсутствуют, также как и сведений о хантавирусных токсических белках или других механизмах их действия. Вероятной мишенью для их действия по мнению (190), скорее всего служат специфические мембранные белки клеток стенок кровеносных сосудов, что приводит к нарушению целостности последних. Наиболее вероятными претендентами на роль токсических белков являются продукты трансляции M-сегмента вируса – G₁- и G₂-гликопротеины.

В литературе нет достаточного материала и относительно начальных этапов поражения сосудистой стенки вирусом ГЛПС. С этих позиций представляют интерес данные Е.И.Рябчиковой, Л.В.Колесниковой, Ю.Н.Рассадкина (491), изучавших поражения кровеносной системы у зараженных вирусом Эбола обезьян. Возбудитель геморрагической лихорадки Эбола относится к семейству филовирусов, однако клиническая картина течения болезни весьма напоминает течение ГЛПС. Наиболее ее ярким проявлениями являются геморрагический синдром и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Первичное размножение вируса происходит в моноцитарно-макрофагальных клетках независимо от способа заражения, впоследствии в репродукцию вируса вовлекаются клетки эндотелия, фибробласты, гепатоциты и клетки коры надпочечников. Зараженные животные погибали в состоянии шока на 8-10 день. Инфицированные макрофаги, фибробласты и эндотелиоциты регистрировались на срезах всех исследованных органов. Макрофагальные клетки выявлялись как в просвете кровеносных сосудов, так и в интерстиции. Зараженные клетки содержали вироплазму и нуклеотиды. Характер изменений кровеносных сосудов был одинаков в разных органах обезьян, но степень повреждения варьировала в зависимости от васкуляризации органа и особенностей строения сосудов. Многие эндотелиальные клетки

микроциркуляторного русла органов были отечными, с просветленной цитоплазмой, содержали редкие эндоцитозные пузырьки. Указанные изменения сочетались с морфологическими проявлениями нарушений проницаемости сосудов и свертывания крови. Картина поражения кровеносного русла при Эбола-инфекции, по авторам, является примером острого внутрисосудистого воспаления, в развитии которого определенную роль играют нейтрофилы, повреждение эндотелиальных клеток и цитокины, выделяемые моноцитарно-макрофагальными клетками.

Приведенные сведения в определенной мере раскрывают интимные механизмы поражения эндотелиоцитов при инфицировании организма вирусами вообще, однако требуют специальных целенаправленных исследований относительно вируса ГЛПС. Совершенно очевидно, что активация свободно-радикального окисления и пероксидации липидов играют в этом процессе не последнюю роль.

Результаты наших исследований позволили не только обосновать целесообразность применения в комплексной терапии больных ГЛПС антиоксидантных препаратов и синтетического простагландина Е₁, но и расширить представления о метаболических свойствах этих препаратов, а также подтвердить важность и ведущую роль сдвигов состояния окислительного метаболизма, антиоксидантной защиты, внутрисосудистого свертывания крови и простагландин-тромбоксановой системы в развитии ГЛПС.

Необходимо еще раз отметить, что клиническое выздоровление больных не сопровождалось нормализацией всех параметров метаболических процессов в организме. Поэтому перенесшие ГЛПС, особенно тяжелую форму, нуждаются в длительном наблюдении в амбулаторных условиях с целью предупреждения изменений со стороны различных органов и систем.

Список литературы

1. Абдурашитов Р.Ф. Состояние адгезии, агрегации и содержание тромбоцитов в периферической крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом : Вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения. - Хабаровск, 1974.-С. 59-63.
2. Абдурашитов Р.Ф. Некоторые показатели функциональных свойств тромбоцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Сов. мед. - 1976.-№5.-С.131-133.
3. Абдурашитов Р.Ф., Ахметов В.М., Муфтахова А.М. Значение определения сульфгидрильных (SH) групп белка и белковых фракций в сыворотке крови у больных ГЛПС // Клинические аспекты инфекционной патологии: Сб. научн. Трудов.- Нальчик, 1978.-С.62-64.
4. Абдурашитов Р.Ф. Клинико-патогенетическое изучение внутрисосудистой гемокоагуляции и эффективность комплексной терапии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.- Уфа, 1981.
5. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества.- Л.: Наука, 1985.-230 с.
6. Авзалетдинова А.Р. Хемилюминесценция крови и мочи при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис....канд. мед. наук.- Челябинск, 1995.- 21 с.
7. Агишева К.Н., Салихов И.Г. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы у больных системной красной волчанкой // Клинич. мед.- 1990.- №6.- С.99 -101.
8. Ажгихин А.С. Простагландины.- М.: Медицина, 1978.- 415с.
9. Айдарханов Б.Б., Локшина Э.А., Липская Е.Г. Молекулярные аспекты механизма антиокислительной активности витамина Е: особенности действия α и γ - токоферолов // Вопр. мед. химии.- 1989.- №3.- С. 2-9.

10. Аксенова В.М., Гоголева О.И. Состояние перекисного окисления липидов и агрегации тромбоцитов при вибрационной болезни // Гигиена труда и проф. Заболеваний -1992.-№2.-С.25-27.
11. Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Лечение вазапростаном больных с синдромом Рейно // Врачеб. дело.- 1997. - N8.-С.22.
12. Александров О.В., Винницкая Р.С., Науменко Ж.К. Воздействие убихинона разных концентраций на систему свободнорадикально-антиоксидантной активности у больных с хронической легочной недостаточностью // Клин. мед. - 1997. - N2. - С.31-33.
13. Алексеева Е.А. Клинико-биохимические критерии тяжести течения и прогнозирования лептоспироза: Дис....канд. мед. наук.- СПб., 1996.-122с.
14. Амирова Г.Ф. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне лечения плацентарным альбумином и специфическим иммуно-глобулином: Автореф. дис.... канд. мед. наук - Челябинск, 1994.-20 с.
15. Амитина Р.З. Клинико-электрокардиографические наблюдения и некоторые гемодинамические показатели при геморрагическом нефрозо-нефрите: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Хабаровск, 1969.
16. Антиоксидант пробукол как регулятор интенсивности процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов в крови больных коронарным атеросклерозом / Тихазе А.К., Ланкин В.З., Михин В.П. и др. // Врачеб. дело.- 1997. - N9. - С.35.
17. Антиоксидантная система, онтогенез и старение / О.Н. Воскресенский, И.А. Жужаев, В.Н. Бобырев и др. // Вопр. мед. химии.- 1982.-№1.-С.14-24.
18. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов и рецепторзависимое увеличение концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах человека / Е.В. Негреску, А.В. Лебедев, Г.Н. Балденков и др. // Вопр. мед. химии.-1992.- №1.- С.36-39.
19. Ахмедов Д.Р. Клинико-патогенетическое значение нарушений антиоксидантной системы, иммунного статуса и их коррекция у больных

- брюшным тифом и хроническим брюшным тифом: Автореф. дис.... д-ра мед.наук.- М., 1994.-43с.
20. Бабий И.Л. Опыт применения витамина Е в комплексном лечении токсических пневмоний у детей 1-го года жизни // Вопр. охраны материнства и детства.- 1984.-Т.29, № 7.-С.34-39.
21. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на ПОЛ крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Тер. арх. – 1998. – Т.70, N2. – С.49-54.
22. Бандурко Л.П. Изменения микроциркуляции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Владивосток, 1980.-22 с.
23. Барабой В.А.,Брехман И.И., Голотин В.Г. Перекисное окисление и стресс. – СПб., 1992. – 148с.
24. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи соврем. биологии.- 1991.- Т. 111, вып.6.-С.923-931.
25. Барановская В.Б. Клинико-патогенетическое значение регуляции процессов перекисного окисления липидов при вирусном гепатите В: Дис....канд. мед. наук.-1990.-146с.
- 26.Барановский П.В., Рудык Б.И. Иммунологические нарушения при инфаркте миокарда и их коррекция при комплексном лечении токоферола ацетатом // Иммун. и аллергология.- Киев, 1989.- Вып. 23.-С.110-112.
- 27.Баранов Б.А., Гавриловская И.Н. Клинические аспекты и динамика антител к антигену вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клиническая иммунология тяжелых форм вирусных инфекций. - Куйбышев, 1982.- С. 23-27.
- 28.Баркаган З.С. Биологическое значение, патогенез и принципы направленной терапии ДВС - синдрома // Рабочее совещание ВНМОТ, БНМОК и ПКВБ и ПКК МЗ РСФСР: Тез. докл. - Астрахань, 1987. - С. 62.

- 29.Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988.- 528 с.
- 30.Бах А.Н. О роли перекисей в процессах медленного окисления / Журн. рус. физико - хим. о.- ва. - 1987. - Т 29, вып. 6. - С.373 - 398.
- 31.Башкирев Т.А. Клиника геморрагической лихорадки с почечным синдромом в очагах Среднего Поволжья // Казан. мед. журн. - 1958. - №6. - С. 10-15.
- 32.Башкирев Т.А. Вопросы патогенеза и клиники ГЛПС // Казан. мед. журн. - 1979. - № 5. - С. 50-55.
- 33.Башкирев Т.А., Забусов Ю.Г. Современные аспекты морфогенеза геморрагической лихорадки и почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Среднем Поволжье и Приуралье: Сб. научн. трудов. - Л., 1980. - С. 84 - 103.
- 34.Башкирев Т.А. О комплексном лечении и путях предупреждения смертельных исходов при ГЛПС // Казан. мед. журн. - 1985. - Т. 66, №3. - С. 186-188.
- 35.Башкирев Т.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лечение, наблюдение за переболевшими: Методич. рекомендации. - Казань, 1991. - С. 28-37.
- 36.Безрукова Г.А., Рубин В.И. Активация процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах при свертывании крови *in vitro* // Гематол. и трансфузiol. - 1990. - № 7. - С. 8 - 9.
37. Белицкая Е.Я. Учебное пособие по медицинской статистике. – Л.: Медицина. – 1972. – 173 с.
38. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия – М.: Универсум Паблишинс, 1997. – 1013с.
39. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - М., 1989. - 368с.

40. Бимодальное действие экзогенной перекиси водорода на нейтрофилы человека. Цитогенетический эффект и модуляция кислородного взрыва в ответ на агонист / Е.А. Пучнина, А.И. Леденов, В.Р. Музыкант и др. // Биохимия.- 1992.- Т.57, вып.2. - С. 694 - 700.
- ✓ 41.Бирюков ... В.С... Антиоксиданты ... - универсальный компонент медикаментозного лечения токсических состояний различной этиологии // МРЖ - 1984. - Разд. 5, № 3. - Реф. № 584. - С. 4.
- ✓ 42. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцева С.Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей на основе дифференциальной фармакотерапии антиоксидантами // Эксперим. и клинич. фармакология - 1994.-Т.57, №1.-С.47-54.
- 43.Богданов Н.Г., Лидер В.А. О роли витаминов К и Е регуляции структуры биомембран // Вест. АМН СССР. -1986. - № 12. - с. 31 - 37.
- 44.Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. - Киев, 1989. - 236 с.
- 45.Бондарь Т.Н, Ланкин В.З., Антоновский В.Л. Восстановление органических гидроперекисей глутатионпероксидазой и глутатион - S - трансферазой: влияние структуры субстрата // Докл. А Н СССР - 1989.- Т.304, №1 - С. 217-220
- 46.Боровкова М.С., Мащакевич И.И. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов у больных острой и затяжной пневмонией // Клинич. мед. - 1988. - Т. 66, № 12. - С. 62-64.
- 47.Булатова Н.А. Функция миокарда и центральная гемодинамика у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Казан. мед. журн. - 1985. - Т.66, №3. - С. 181 - 189.
- 48.Бунин К.В., Абдурашитов Р.Ф. Роль внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе геморрагического синдрома и клиническом течении геморрагической лихорадки с почечном синдромом // Тер. арх. - 1976. - №7. - С. 125 - 130.

49. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты и синтетические ингибиторы радикальных процессов //Успехи химии.-1975, т.14.- №10.-С.1871-1886.
- 50.Бурлакова Е.Б. Свободно - радикальное окисление липидов в норме и патологии. - М., 1976. - С. 18.
- 51.Бурлакова Е.Б., Хромова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. - 1985. - Т. 54, вып.9. -С. 1540 - 1558.
52. Вакулин А.А. Гемокоагуляция при переломах длинных трубчатых костей и остеосинтезе, влияние комбинации витаминов- антиоксидантов: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Тюмень, 1993.-23 с.
53. Валенкевич Л.Н. Продукция циклических нуклеотидов и простагландинов у больных хроническим энтеритом // Врач. Дело. – 1990. - №7. – С.9-11.
54. Весельский И.Ш., Сонник А.В. Применение корректоров процессов перекисного окисления липидов и гемостаза в комплексном лечении больных с цереброваскулярными расстройствами // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1997. – N2. – С.51-54.
- 55.Взаимодействие α - токоферола со свободными жирными кислотами. Механизм стабилизации микровязкости липидного бислоя / А.Н. Ерин, Н.В. Горбунов, В.И. Скрипин и др./// Биол.науки.-1987.-№1.- С.10-16.
56. Визир А.Д., Башкина Н.Ф., Беленичев И.Ф. Состояние свободно-радикального окисления у больных гипертонической болезнью // Тер.архив. – 1995.- Т.67, №12.- С.45-47.
57. Виноградова Л.Ф., Харницкая Е.В., Мирзаян Ж.А. Антиоксидантная активность убихинона – 9 и его комбинация с витамином Е и селенитом Na при токсическом поражении печени // Фармакол. и токсикол.-1989.-T.L11, №1.-С.53-56.
- 58.Витамины – антиоксиданты снижают угрозу тромбоза / В.Т. Соловьев, А.Ш. Бышевский, С.Л. Галиян и др. // Медицина и охрана здоровья: Тез. международ. симп.-Тюмень, 1996.- С.19.

59. Вклад убихинона в антирадикальные и антиоксидантные свойства липидов / Ю.А. Заславский, Н.Г. Храпова, С.Ф. Терехова и др. // Биофизика.-1997.-Т.22, № 2.-С.359-361.
60. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.: Наука, 1981.-278 с.
61. Владимиров Ю.А. Свободно-радикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика.-1987.-№5.-С.830-844.
62. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники: Сер. Биофизика. – 1991.- Т.29. – С.1-249.
63. Влияние α - токоферола в широком спектре концентраций (10^{-2} – 10^{17} М) на активность протеинкиназы С. Связь с пролиферацией и опухолевым ростом / Н.П. Пальмина, Е.Л. Мальцева, М.В. Курнакова, Е.Б. Бурлакова // Биохимия.-1994.-Т.59, вып.2.-С.193-200.
64. Влияние α - токоферола на хемилуминесценцию сыворотки крови больных миомой матки и эндометриозом тела матки / С.С. Селицкая, С.Б. Матвеев, Т.Н. Олейникова и др. // Акушерство и гинекология.- 1996.-№1.-С.44-46.
65. Влияние токоферола и никотиновой кислоты на микроциркуляцию и свертывания крови у больных ишемической болезнью сердца / Н.Н. Черноморец, Г.В. Колтубей, Н.Т. Ватунин и др.// Врачебное дело.-1990.-№12.-С.6-8.
66. Влияние антиоксиданта коэнзима Q₁₀ (убихинона) на показатели кислородных свободно радикальных процессов и клиническое течение стабильной стенокардии напряжения / А.Л. Сыркин, А.Х. Коган, С.В. Дриницына, А.Б. Кузнецов // “Человек и лекарство”: Тез. докл. IV Рос. национ. конгресса.-М.,1997.-С.297.
67. Влияние антиоксиданта коэнзима Q10 на окисляемость липопротеинов в плазме и антиперекисную резистентность плазмы у больных ишемической

болезни сердца / А.Л. Сыркин, О.А. Азизова, А.Х. Коган и др. // Кардиология. – 1998. – Т.38, N10. – С.44-47.

68. Влияние витаминов – антиоксидантов на антиагрегантную активность соединений, модифицирующих превращение арахидоновой кислоты в тромбоцитах // Междунар. симп. "Медицина и охрана здоровья, медтехника и аптека ". Сб: "Биоактиоксидант". -ТГУ.- 1997.- С.93-95.

69. Влияние свободнорадикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз / О.А. Азизова, Е.В. Ройтман, И.И. Дементьева и др. // Гематология и трансфуз.-1997.-№6.-С.3-5.

70. Влияние убихинона-9 на свертывающую систему крови / Л.Ф. Виноградова, Е.В. Храницкая, М.В. Авакумов и др. // Фармакол. и токсикол.-1986.-№3.- С.52-54.

71. Влияние финоптина и α-токоферола на вязкость крови у больных стенокардией / В.А. Левченко, Н.Н. Сердюк, И.П. Герелюк, И.П. Вакалюк // Здравоохран. Белорусии.-1990.-№7.-С.21-23.

72. Внутрисосудистое свертывание крови у больных ГЛПС / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов и др. // Здравоохранение Башкортостана.- 1993.-№1.-С.35-40.

73. Войно-Ясенецкий А.М., Петричко М.И. Лечение острой почечной недостаточности и спонтанных разрывов почек у больных ГЛПС // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.- Хабаровск, 1987.-С.96-98.

74. Гавриловская И.Н., Бойко В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: Обзорная информация.- М., 1985.-вып.2.-75с.

75. Гаяян С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами - антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбинемией: Автореф. дис....д-ра мед. наук.-Челябинск, 1993. - 44 с.

76. Гарганеева А.А., Тепляков А.Т., Петроченко Е.В. Эффективность коррекции расстройств тромбоцитарного, плазменного гемостаза и микроциркуляции

- антиоксидантом эмоксипином у больных инфарктом миокарда // Биоантиоксидант. - Тюмень, 1997. - С.64-66.
77. Георгиева В.И. Фармакологическое изучение антимутагенных свойств убихинона-10 (Q_{10}): Автореф. дис....канд.мед.наук.-М., 1994.
78. Герман Е.И. Клиническое течение и патогенетическая терапия тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис....канд.мед.наук. - Уфа, 1998. - 23с.
79. Глазунов С.А., Лещинская Е.В., Дубнякова А.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Калининской области // Клинич. мед.-1957.-№1.-С.80-85.
80. Гланц Р.М. Простагландины в трансфузиологии (экспериментальные исследования) // Гематол. и трансфузiol.-1985.-Т.30, №1.-С.3-7.
81. Гланц Р.М., Оборин А.М. Роль простагландинов в патогенезе и лечении шока: обзор // Клин. хирургия.- 1985.-№1.-С.56-59.
82. Голод Е.А., Даренков А.Ф., Кирнатовский В.И. Перекисное окисление липидов в почечной ткани у больных нефролитиазом и хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология 1995.- №5. -С.8-10.
83. Голубева Т.В. Изменения показателей перекисного окисления липидов при кишечных инфекциях: Дис.... канд. мед. наук.-Красноярск, 1987.-143 с.
84. Горожанская Э.Г., Патптько Ю.И., Сагайдак И.В. Роль токоферола и ретинола в коррекции нарушений перекисного окисления липидов у больных злокачественной опухолью печени // Вопр. онкологии. - 1995.-N1.-С.47-51.
85. Григорьев Ю.В., Синопальников А.И., Тюрин В.П. Использование простенона в лечении артериальной гипертонии // Воен.- мед. журн.-1989.- №1.-С.45-47.
86. Григорьев Т.Я., Исаков В.А. Синтетический аналог простагландина $F_{2\alpha}$ (энпростил в лечении язвенной болезни): Обзор // Сов. мед.-1991.-№3.-С.39-43.

- 87.Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клинич. медицина.-1988.-№11.-С.102-104.
- 88.Давидович И.М. Морфология и агрегационные свойства эритроцитов у больных ГЛПС // Тер.апр.-1989.-Т.61, №2.-С.70-72.
- 89.Давидович И.М. Тромбоцитарно-сосудистый и эритроцитарный гемостаз при острой почечной недостаточности у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф. дис....д-ра мед.наук.-Хабаровск, 1996.-44с.
90. Данн М. Современная нефрология / Под. Ред. С.Клара. С.Г.Масери: Пер. с англ.- М., 1984.- С.80-121.
91. Дементьева Г.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения антиоксидантов при вирусном гепатите В: Дис.... канд. мед. наук. – М., 1987.- 133 с.
- 92.Дементьева И.А. Влияние витаминов – антиоксидантов на агрегатную активность соединений, модифицирующих превращения в тромбоцитах арахидоновой кислоты: Автореф.... д-ра мед. наук.- Челябинск, 1998.-41с.
93. Диагностика, профилактика, лечение и реабилитация больных ГЛПС /Е.И.Герман, С.Н.Ожихин, А.В.Дмитриев и др. // Методические рекомендации.-Уфа, 1997.-26.
94. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность лечения ишемии мозга, обусловленной изменениями в магистральных артериях головы, с использованием препарата "Танакан" (Egb) // Врачеб. дело. – 1998. – N6. – С.125-127.
- 95.Дзизинский А.А., Ананьев А.А., Фукс А.Р. Влияние мембранопротекторов на диастолическую функцию сердца у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.-1989.-Т.29, №9.-С.52-55.
- 96.Динамика уровня β_2 - микроглобулина, основных показателей перекисного окисления липидов, средних молекул в крови и моче у больных острым

- калькулезным пиелонефритом на фоне эндоваскулярной гелий – неоновой лазерной терапии / Р.М. Сафаров, Э.К. Яненко, Л.П. Никитинская и др. // Урология и нефрология.-1997.-№1.-С.11-14.
97. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, З.В. Сиротина, Л.П. Бандурко и др. // Клин. мед.-1977.-№5.-С.107-112.
98. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и течение ГЛПС при лечении ацетилсалициловой кислотой / К.В. Бунин, Р.Ф. Абдурашитов, А.М. Муфтахова, З.Н. Арслангареева // Тер.арх.-1980.-№4.-С.84-88.
99. Дмитриев Л.Ф., Верховский М.И. О механизме взаимодействия токоферола с перекисными радикалами // Биохимия.- 1990.-Т.55, вып.11.-С.2025-2030.
100. Донченко Г.А. Биохимия убихинона. — Киев: Наукова думка, 1988. — 233с.
101. Донченко Г.В., Кузьменко И.В. Особенности проявления дозозависимого эффекта витамина Е на процессы ПОЛ, окислительное фосфорилирование и биосинтетические процессы // Тез. докл. 4-й конф. "Биооксидант": М., 1993.- Т.1.-С.29.
102. Дядик В.П.Клинико-патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов при вирусном гепатите В: Дис....канд.мед.наук.-Днепропетровск, 1987.-233с.
103. Ельдецова С.Н. Гемокоагуляционные сдвиги и активность радикальных процессов в плазме и эритроцитах при экстремальных воздействиях в эксперименте: Автореф. дис.... канд. биол. наук. — Челябинск, 1990. — 24 с.
104. Еналеева Д.Ш., Давыдов В.Я., Мухаметзянов Ш.А. Клиника и лечение тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Казан. мед. журн. --1988. -- N1. -- С.19-21.
105. Жарская Ф.С. Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных геморрагической лихорадкой с почечным

- синдромом// Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — Хабаровск, 1987. — С. 30-33.
106. Жмурков В.А., Лапик С.В., Попова Т.В. Состояние окислительного метаболизма и антиокислительной защиты в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 1995. — №5. — С.60-63.
107. Журавлев А.И. Развитие идей Б.Н. Тарусова о роли цепных процессов в биологии // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М.: Наука, 1982. — С. 3-37.
108. Загидуллин И.М. Показания к гемодиализу у больных ГЛПС // Кафедре факультет. тер. — 60 лет: Сб. науч. тр. — Уфа, 1995. — С. 83-84.
109. Заев А.П. Состояние сердечно-сосудистой системы, показателей центральной и почечной гемодинамики при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1975. — С.18
110. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца // Тер. арх. — 1996. — № 2. — С. 37-40.
111. Закирова А.Н. Регулирующее влияние антиоксидантной системы на метаболизм липоперекисей, гемореологию и течение стенокардии// Здравоохранение Башкортостана. - 1994.- №3.- С.46-49.
112. Защитный эффект фосфатидил липосом при геморрагическом шоке у кошек / Т.Н. Крыжановский, Г.Ф. Лескова, В.И. Удовиченко и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. — 1995. — № 5. — С. 480-484.
113. Зейналов Ф.М., Васильев Ю.М., Волос Б. Е. Влияние простенона на прессорные и депрессорные гуморальные системы у больных резистентной артериальной гипертонией // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 8. — С. 67-70.
114. Зеленский А.И. Клинико-анатомические параллели почечного синдрома при геморрагическом нефрозо-нефрите и застойной почке // Мат-лы 23-ей научн. сессии / Хабар.мед.ин-т.- Хабаровск, 1965.-С.16-18.

115. Зеленский А.И., Ковальский Г.С., Константинов А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР.-Хабаровск, 1979.-110с.
116. Зенков Н.К., Менщикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. — Новосибирск, 1993. — 181 с.
117. Зенков Н.К., Менщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем.биол.-1993. — Т.113, вып.3.- С.286-296.
118. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.-М.,1989.-2-20с.
119. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.-Минск, 1983.-С.118-119.
120. Иванов К.С., Кашель О.И., Петруня Ю.М. Применение реаферона в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Воен.-мед.журн. – 1992. – №12.-С.46-47.
121. Изменение активности процессов перекисного окисления липидов при острый респираторных инфекциях. /В.А.Анохин, Х.С.Хаертынов, А.Д.Царегородцев, А.М.Николаев //Дет. Инфекции /Ленингр. НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Пастера, Ленингр. НИИ дет. инфекций.- 1990.- Вып.2.-С.36-39.
122. Изменения концентрации фибронектина при роже /Ф.Х.Фазылов, Е.Е. Ефремов, Г.В.Игнатенкова, Л.В.Курманова //Казан.мед.журн.-1993.-№1.- С.36-39.
123. Изменение показателей системы антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца на фоне традиционной терапии / А.Л. Сыркин, В.А. Барсель, И.Г. Аллилуев и др. // Клинич. медицина. — 1996. — № 3. — С. 24-26.
124. Интенсивность перекисного окисления липидов как показатель выраженности воспалительного процесса при обострении хронического

- бронхита / Г.Л. Игнатова, И.А. Волчегорский, Э.Г. Волкова, О.Л. Колесников // Бюл. эксп. биол и мед. — 1997. — Т. 124, № 8. — С. 202-203.
125. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. — Л.: Наука, 1983. — 151 с.
126. Исматуллаев О.Ш. Нарушения перекисного окисления липидов при сальмонеллезе у детей 1 года жизни и методы их коррекции: Дис.... канд. мед. наук.- Ташкент, 1991.-142 с.
127. Исследование влияния водорастворимого витамина Е (α -токоферола ацетат) на физическую работоспособность / А.В. Самойлов, Р.Д. Сейфуллина, Т.В. Гусакова и др. // Теория и практика физ. культуры. — 1993. — № 9/ 10. — С.25.
128. Использование эмульсии α -токоферола для антиоксидантной защиты ишемизированных и консервированных почек / В.И. Кирпатовский, Н.В. Никифорова, Ю.В. Кудрявцев, О.Н. Надточий // Биол. эксп. биол и мед. — 1996.—Т.121,№5.—С.499-502.
129. Использование метода полимеразной цепной реакции для идентификации вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом /Ю.М.Никоноров, Т.Х.Самигуллин, А.В.Черемис, В.А.Вахитов //Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – пути решения проблемы. – Сб. науч. тр. – Уфа, 1995. – С.48-52.
130. Каблукова Е.К. Изменение клеточных мембран при острых вирусных респираторных вирусных заболеваниях у детей и эффективность препаратов мембраностабилизирующего действия: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.- М.,1991.-41с.
131. Казбинцев Л.И. О патогенезе геморрагического нефрозонефрита // Клин. мед. — 1958. — № 6. — С. 98-105.
132. Калинин А.В. Клиника иерсиниозов с учетом некоторых показателей перекисного окисления липидов: Дис.... канд. мед. наук.- Новосибирск, 1992.-130 с.

133. Камилов Ф.Х., Давлетов Э.Г. Биохимия гормонов и механизмы гормональной регуляции обмена веществ. — Уфа, 1997. — 251 с.
134. Карапова Р.В. Клиническое значение показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Тер. арх. — 1968. — № 3. — С. 82-85.
135. Каясова Л.С., Маркин Н.А. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. — 1994. — № 9. — С.49-51.
136. Кестнер А.Г. Основные вопросы морфологии и патогенеза так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Патолого - анатом. Респ. Конф. Закавказья и Сред. Азии: Тез. докл.- Баку, 1956.-С94-96.
137. Киреева Р.Я. Материалы изучения свертывания крови и ее фибринолитической активности у больных дальневосточной геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. — 1968. — № 6. — С. 92-96.
138. Клиника и лечение тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.Ш. Еналеева, В.Я. Давыдов, Ш.А. Мухаметзянов и др. // Казан. мед. журн. — 1988. — № 1. — С. 19-21.
139. Ковальский Г.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Свердловск, 1970. — 31 с.
140. Ковальский Г.С., Ковальская Т.В. Опыт лечения инфекционно-токсического шока у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед. — 1986. — № 11. — С. 55-59.
141. Ковальский Ю.Г. Липиды крови и показатели перекисного окисления липидов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. — 1988. — № 6. — С. 82-85.

- 142.Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Дис.... канд. мед. наук. — Л., 1988.
- 143.Козлов Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов в биомембранах в норме и патологии // Биоантиокислители. — М.: Наука, 1975. — С. 5-14.
- 144.Конев С.В., Нисенбаум Г.Д., Волотовский И.Д. Структурное состояние белков и биологических мембран как регулятор свободно-радикальных реакций // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии.-М.: Наука, 1982.-С.37-50.
- 145.Константинов А.А., Поступаев В.В. Избранные лекции по патобиохимии. — Владивосток, 1989. — С. 136-153.
- 146.Контроль перекисного окисления липидов / В.Н. Ушkalova, Н.В. Иоанидис, Г.Д. Кадочникова, З.М. Деева— Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та, 1993. — 182 с. ,
- 147.Коркышко О.В., Коваленко А.Н. Система свертывания крови при старении. — Киев: Здоровья, 1985. — С. 89-90.
- 148.Кошкин В.М. Механизмы действия вазапростана // Вазапростан (Простагландин Е1): Сб. научн. статей.-М., 1996.-С.5-6.
- 149.К патогенезу геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.И. Чукавина, А.И. Мотырева, Г.К. Кустарников и др. // Сов. мед. — 1982. — № 9. — С. 52-55.
- 150.Кубатиев А.А., Андреев С.В. Эндогенные простагландины в динамике индуцированной агрегации тромбоцитов // Актуальные проблемы гемостазиологии / Под ред. Б.В. Петровского, Е.И. Чазова, С.В. Андреева. — М.: Наука, 1981. — С. 153-157.
- 151.Кузьмин О.Б., Михайленко Г.Б. Роль почечных простагландинов, кининов и дофаминовых рецепторов в натрийуретическим эффекте этакриновой кислоты //Фармакология и токсикология.-1987.-Т.50, №5.-С.39-42.

- 152.Курбанова Ф.Р. Фосфолипидный обмен и перекисное окисление липидов при гепатитах у беременных и их терапия: Автореф. дис....канд. мед. наук.- Ташкент, 1992. – 23 с.
- 153.Лазарев В.Н., Чеботарев А.К., Петров В.П. Лечение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // II Всерос. съезд инфекционистов. — Москва, Кемерово, 1983. — С. 358.
- 154.Ланкин В.З. Атеросклероз как пример свободно-радикальной патологии: механизмы нарушения ферментативной регуляции процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов в биомембранах при атерогенезе // Биоантоксидант. - Тюмень, 1997. – С.51-53.
- 155.Лапотников В.А., Хараш Л.М. Возможности метода определения спонтанной агрегации тромбоцитов // Военно-мед.журн.-1982.-N6.-С.66-67.
- 156.Лапотников В.А., Хараш Л.М. Метод определения спонтанной агрегации эритроцитов // Военно - мед. журн.-1982.-N8.-С.68-69.
- 157.Левитан Б.Н., Астахин А.В., Прошина П.П. Плазменный фибронектин у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с признаками синдрома ДВС //Казан.мед.журн.-1993.-N2.-С.158-160.
158. Летуновский А.В. Системы перекисного окисления липидов в процессе дифтерийной интоксикации: Автореф. дис.... канд.мед. наук.- Ростов н/Д., 1997.-19 с.
- 159.Лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, Ю.А. Клебанов, В.Ф. Быстровский и др. // Сов. мед. — 1987. — № 6. — С. 91-93.
- 160.Лечение нестабильной стенокардии α -токоферолом / А.К. Кузник, В.С. Смоленский, В.М. Хусаинов, А.А. Абиндер // Сов. мед. — 1988. — № 2. — С. 78-80.
- 161.Лечение тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.С. Ковальский, Т.В. Ковальская, Ю.Н. Сидельников и др. // Тез. докл. научно-практич. конф. по актуальным вопросам изучения

- клещевого энцефалита и геморрагических лихорадок в их природных очагах. — Ижевск, 1990. — С. 223-224.
162. Лечение тяжелых и очень тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Рощупкин, А.А. Суздальцев, В.Д. Четвериков и др. // Там же. — С. 209-210.
163. Липковская И.В. Состояние антиоксидантной системы у больных рожей: Дис.... канд. мед. наук.- Киев, 1988.- 113 с.
164. Лобань-Череда Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегантного состояния крови: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Харьков, 1992. — 33 с.
165. Лобань Г.А., Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф. Влияние церулоплазмина на гемокоагулирующие и фибринолитические свойства крови при экспериментальном синдроме пероксидации // Международ. симпозиум «Физиология и патология гемостаза». — Симферополь-Полтава, 1994. — С. 29.
166. Лобарева Л.С., Денисов Л.Н., Якушева Е.О. Витамины антиоксидатного действия и ревматические заболевания // Вопр. питания. — 1995. — № 4. — С. 24-30.
167. Лосада М.Э.Э. Клиническая эффективность применения антиоксидантов в комплексной терапии больных дизентерией: Дис.... канд. мед. наук.- Одесса, 1988. - 108 с.
168. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.- М.,1993.-158с.
169. Мавзютова Г.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения α -интерферона в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф.дис....канд.мед.наук.- Уфа, 1996.-23с.
170. Макаренко Е.В., Козловский И.В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени // Тер. арх. — 1989. — № 9. — С.

171. Максименко А.В., Безрукавникова Л.М., Григорьева Е.Л. Антифиброзное действие модифицированных форм каталазы и супероксиддисмутазы при экспериментальном силикозе // Вопр. мед. химии.-1992.-№3.-С.4-8.
172. Малышев В.В., Васильева Л.С., Белогоров С.Б. Адаптация к высотной гипоксии позволяет ограничить активацию перекисного окисления липидов при воспалении и стрессе // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1995. — № 6. — С. 590-593.
173. Мамон А. П. К вопросу терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тез. докл. научно-практич. конф. по актуальным вопросам изучения клещевого энцефалита и геморрагических лихорадок в их природных очагах. — Ижевск, 1990. — С. 215-216.
174. Мартин К. Почки гемостаз в норме и патологии / Под.ред. С.Клара: Пер. с англ. - М., 1987.-С.342-360.
175. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
176. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 1113, вып. 4. — С. 442-455.
177. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, Л.И. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело.-1988.- №1.-С.16-19.
178. Методика, толкование и клиническое значение теста склеивания стафилококков / Баркаган З.С., Момот А.П., Черкашин Т.В. и др. // Лаб. дело.-1988.-N11.-С.7-11.
179. Микаелян Э.М., Овакилян С.С., Карагезян К.Г. Мембраностабилизирующий эффект α -токоферола при остром стрессе // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, вып. 4. — С. 109-111.
180. Мингазетдинова Л.Н., Закирова А.Н. Перекиси липидов и система гемостаза при инфаркте миокарда, осложненном нарушением ритма сердца // Кардиология. — 1993. — № 2. — С. 24-26.

- 181.Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. Применение трентала для коррекции ДВС при ГЛПС // Казан. мед. журн. — 1992. — Т. 73, № 3. — С. 187-193.
- 182.Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии / Под ред. Б.В. Петровского, Е.И. Чазова, С.В. Андреева. — М.: Наука, 1981. — С. 153-157.
- 183.Мкртумян А.М. Влияние комплевита на гемокоагуляционные сдвиги ПОЛ, содержание молекул средней массы и свободных аминокислот в плазме крови при воздействии свинца // Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Челябинск, 1994. — 22 с.
- 184.Многолетний опыт лечения больных ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью / И.М. Загидуллин, С.Н. Ожихин, Н.А. Молин и др. // Тез. докл. международ. симп. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом. — Л., 1991. — С. 20.
- 185.Могила Т.В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (клинико-лабораторное исследование): Дис.... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1981.
- 186.Могила Т.В., Бандурко Л.П., Обухова Г.Г. Состояние кининовой, свертывающей систем крови и микроциркуляции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. - Хабаровск, 1987. - С. 52-54.
- 187.Модуляция перекисного окисления липидов биогенными аминами в модельных системах / Е.Б. Бурлакова, А.Е. Губарева, Т.В. Архипова, В.А. Рочинский // Вопр. мед. химии.- 1992. - № 2. - С. 17-20.
- 188.Моисеев С.И. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза при коронарном атеросклерозе (стенокардии напряжения) и основных факторах риска: Дис....канд. мед.наук. - 1987. - С.57-59.

- 189.Моисеенко А.М., Веселовский А.Б. Синтез убихинона: обзор //Хим.-фарм.журн.-1992.-N6.-С.42-55.
- 190.Молекулярная биология, филогения и зоогеография хантавирусов – этиологических агентов геморрагической лихорадки / Т.Х. Самигуллин, Ю.М.Никоноров, А.В.Чемерис, В.А.Вахитов // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – пути решения проблемы. – Сб. науч. тр. – Уфа, 1995. – С.27 – 37.
191. Морозов В.Г. Клинико-иммунологические аспекты прогнозирования и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом с учетом функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов и циркулирующих иммунных комплексов: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Самара, 1992. — 26 с.
- 192.Морозов Д.В., Губань В.И., Новоженов А.В. Эффективность антиоксидантной терапии при пневмонии // Военно-мед. журн. — 1996. — № 5. — С. 49-50.
- 193.Муталова Э.Г. Метаболизм простагландинов, состояние иммунитета, перекисное окисление липидов и энергетическое обеспечение клеток у больных артериальной гипертензией: значение для прогноза заболевания и их коррекция: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 43 с.
- 194.Мышкин В.А., Камилов Ф.Х. О роли процессов перекисного окисления в патогенезе острой интоксикации фосфоорганическими соединениями // Башкир. хим. журн. — 1997. — Т.4, №1 — С.16-22.
- 195.Назар П.С., Галицкий Я.Д., Мартынюк Е.С. Клиническая оценка свободно-радикального окисления липидов у больных хроническим глюмерулонефритом // Тер. арх. - 1987. - № 9. - С. 104-106.
- 196.Назаров П.В., Лидер В.А. К механизму мембраностабилизирующего действия витаминов К и Е в условиях хронической интоксикации белых крыс фенолом // Вопр. питания. — 1996. — № 2. — С. 11-15.

- 197.Небольсина Л.И., Полящук В.С., Марков Х.С. О взаимодействии простагландинов и симпатико-адреналовой системы //Патол.физиология и эксперим. Терапия.-1982.- Вып.6.-С.48-50.
- 198.Некоторые аспекты внутрисосудистой коагуляции у больных ГЛПС / Г.Х. Мирсаева, Д.Х. Хунафина, Р.М. Фазлыева и др. // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. — Екатеринбург, 1994. — С. 180-186.
- 199.Некоторые вопросы патогенеза острой почечной недостаточности при ГЛПС / Р.М. Фазлыева, Б.Б. Салтыков, Ф.С. Хусаинова и др. // Клин. мед. — 1986. — № 4. — С. 106-109.
200. Нелаева А.А., Ральченко И.В. Активация процессов перекисного окисления липидов и гемокоагуляционные нарушения у больных инсулино-зависимым сахарным диабетом (ИЗСД) // Мат. междунар. симпоз. «Медицина и охрана здоровья, медтехника и аптека». — Тюмень, 1997. — С. 345-347.
- 200 а. Низамова Э.И. Гематологические, биохимические и структурные особенности эритроцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Дис...канд.мед. наук. — Уфа, 1999. — с.143.
- 201.Никонов В.В., Хименко Л.П. Фармакологическая коррекция ишемического и реперfusionного синдрома у больных в острейшем периоде инфаркта миокарда // Острая и хроническая коронарная недостаточность. — Харьков, 1988. — С. 71-74.
- 202.Новомлинцева Л.Н. Состояние факторов иммунного ответа у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Дис.... д-ра мед. наук. — Куйбышев, 1984.
- 203.Новые методы исследования системы плазмина с использованием азофибрина / Монастырский В.А., Гайда А.В., Даныш Т.В. и др.// Лаб.дело.-1988.-N10.-С.49-53.

- 204.Обольникова Е.А. Коферменты Q, их медицинское значение // I Рос. нац. конг. "Человек и лекарство": Тез.докл.-М.,1992.- С. 27.
- 205.Обухова Г.Г. Компоненты кининовой системы и ингибиторы протеиназ сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Вопр. мед. химии. — 1980. — № 1. — С. 118-120.
- 206.Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободно-радикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. — 1983. — Вып. 3. — С. 353-372.
- 207.Об эффективности антиоксидантов в профилактике тромбогеморрагий / В.Г. Соловьев, А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян и др. // Медико-биол. вестник им. Я.Д. Витебского. — 1996. — № 2. — С. 23-24.
- 208.Олофинский Л.А. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. — Владивосток: Изд-во Дальневосточ. ун-та, 1987. — 92 с.
- 209.Опыт лечения больных с тяжелыми формами ГЛПС в условиях отделения интенсивной терапии больницы № 5 / Сабуров Р.И., Хабибрахманов Е.Н., Макеева Г.К. и др. // Кафедре факультетской терапии — 60 лет: Сб. научн. тр. — Уфа, 1995. — С. 80-82.
- 210.Опыт лечения острой почечной недостаточности у больных ГЛПС / Г.С. Ковальский А.М. Войно-Ясенецкий, М.П. Петричко и др. // Клинич. медицина. — 1988. — № 1. — С. 118-121.
- 211.Опыт лечения острой сердечно-сосудистой и острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.С. Ковальский, А.М. Войно-Ясенецкий, М. И. Петричко, Т.В. Ковальская // Международ. симпозиум по геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Тез. докл. — Л., 1991. — С.24.
- 212.Опыт применения дицинона в терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, И.М. Давидович, Ю.Л. Федорченко, В.Н. Уткин // Клинич. медицина. — 1994. — № 6. — С. 66.

213. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. Активированные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол.химии.-1990.-Т.31.-С.180-208.
214. Османов С.К., Назаренко А.А., Волошук О.М. Плазменный фибронектин у больных с синдромом острой почечной недостаточности: (Обзор литературы) // Лаб. дело.-1989.-№3.-С.39-42.
215. Особенности ранозаживляющего действия стабилизированного α -токоферола ацетат / А.В. Самойлов, Р.Д. Сейфулла, А.Б. Шахтер и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1993. — Т. 56, № 3. — С. 59-62.
216. Оценка антиоксидантного эффекта различных ингибиторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных ишемической болезнью сердца / Л.А. Лещинский, И.Р. Гайсин, Н.А. Тубылова и др. // «Человек и лекарство»: Тез. докл. IV Рос. национ. конгресса. — М., 1997. — С. 74.
217. Панченко В.М., Фазлыева Р.М. Избранные вопросы кардиологии. — Уфа, 1998. — 195 с.
218. Перекисное окисление липидов в крови больных гнойными менингитами / И.М. Рослый, А.Р. Ромм, О.А. Азизов, Ю.А. Владимиров // Патол.физиология и эксперим.терапия.-1990.-№4.-С.40-44.
219. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты при поражениях почек экзотоксической этиологии / Т.З. Сейсембеков, Б.К. Айтпаев, Л.Е. Муравлева, Е.А. Алимбаев // Клинич. медицина. — 1997. — № 2. — С. 43-45.
220. Перекисное окисление липидов и функциональная активность тромбоцитов при гипертрофической кардиомиопатии / Л.В. Шатилина, И.А. Михайлова, В.В. Федоров и др. // Кардиология. — 1996. — № 5. — С. 55-59.
221. Перспективное, дважды шифрованное, одновременное, плацебоконтролируемое клиническое исследование внутривенной терапии рибаверином геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.

- Хаггинс, Ч. Сян, Т. Коогрифф и др. // Тез. докл. междунар. симп. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом. — Л., 1991. — С. 15.
- 222.Петренко В.И. // Врачеб. дело.-1991.- N11.-С.20-25.
- 223.Петрова Г.В., Капралов А.А., Ижокина И.А. Влияние @-токоферола и убихинона на РНК-полимеразную активность митохондрий. Роль токоферолсвязывающих белков // Биохимия. - 1994.- № 4. - С.575-580.
- 224.Печенцов В.Г., Скачкова Р.Н., Ихненко Р.И. Применение антиоксиданта витамина Е при постинфарктном кардиосклерозе с хронической сердечной недостаточностью // Острая и хроническая коронарная недостаточность. — Харьков, 1988. — С. 71-74.
- 225.Пиотрович А.К. Нарушения в системе свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей // Педиатрия. — 1970. — № 9. — С. 54-58.
- 226.Пиотрович А.К. К патогенезу геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Сов. мед. — 1971. — № 3. — С. 149-150.
- 227.Пиотрович А.К. Клиническое течение и свертывание крови при брюшном тифе, паратифе Б, геморрагической лихорадке с почечным синдромом и скарлатине у детей: Дис.... д-ра мед. наук. — Хабаровск, 1973.
- 228.Пиотрович А.К., Сиротина З.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — М.: Медицина, 1988. — 186 с.
- 229.Плавинский С.Л., Кузнецова А.С. Перекисное повреждение липопротеинов высокой плотности и их холестерин-акцепторная функция у пациентов с ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц // Физиол. человека. — 1997. — № 1. — С. 103-107.
- 230.Плецитый К.Д. Витамин и иммунитет: витамин Е // Вопр. питания. — 1997. — № 4. — С. 9-12.
- 231.Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Опыт применения вазапростана у больных с критической ишемией нижних конечностей // Вазапростан (простагляцидин Е₁): Сб. научн. статей. — М., 1996. — С. 7-11.

- 232.Полякова В.А. Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов для профилактики тромбогемаррогических нарушений при беременности, родах, в послеродовом и послеоперационном периодах: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 43 с.
- 233.Практическая трансфузиология / Г.И. Козинец, Л.С. Бирюкова, Н.А. Горбунова и др. — М., 1997. — 435 с.
- 234.Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких / Е.В. Старостенко, В.М. Должанский, А.М. Салнагаров, Т.Н. Левченко // Пробл. туберкулеза. — 1991. — № 1. — С. 9-11.
- 235.Применение антиоксиданта коэнзима Q_{10} как вариант цитопroteкции при ИБС / А.А. Сыркин, А.Х. Коган, С.В. Дринцина и др. // Клин. мед. — 1998. — № 7. — С. 24-28.
- 236.Применение антиоксиданта убихинона в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца / В.А. Дудаев, В.В. Бородкин, А.И. Аббуд и др. // Вопр. мед. химии: — 1994. — № 1. — С. 127-131.
- 237.Применение простаглантида E_2 в комплексной терапии острой почечной недостаточности / Р.М. Гланц, В.Л. Турчин, В.В. Чаплик, Ю.Я. Грибович // Гемат. и трансфуз. — 1990. — Т. 35, № 5. — С. 35-38.
- 238.Применение танакана у больных с диабетической невропатией / И.А. Строков, В.Ю. Смирнова, С.Л. Мясоедов, Л.П. Иванова // «Человек и лекарство»: Тез. докл. IV Рос. национ. конгресса. — М., 1997. — С. 123.
- 239.Применение финоптина и альфа-токоферола у больных стабильной стенокардией напряжения / В.А. Левченко, Н.Н. Середюк, И.П. Герелюк и др. // Врачеб. дело. — 1990. — № 1. — С. 61-64.
- 240.Процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной вирусной инфекции и влияние на них интерферонов и α -токоферола / А.А. Ананенко, В.В. Малиновская, А.И. Клембовский // Вопр. мед. химии. — 1988. — Т. 34, вып. 6. — С. 86-89.

241. Пучиньян Д.М., Солун Е.Н., Жаденов И.И. Профилактика гемокоагуляционных осложнений у больных травматолого-ортопедического профиля. — Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1989. — С. 10.
242. Ральченко И.В. Витамины-антиоксиданты потенцируют антиагрегатную активность ингибиторов превращения в тромбоцитах арахидоновой кислоты // Рос. национ. конгресс «Человек и лекарство». — Москва, 1998. — С. 354.
243. Ральченко И.В. Гемокоагуляционные сдвиги при тромбинемии на фоне витаминов-антиоксидантов // Мат. конф. биохимиков Урала и Запад. Сибири «Актуальные вопросы биохимии и биотехнологии». — Уфа, 1998. — С. 21-22.
244. Ральченко И.В. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов: Автореф. дис.... д-ра биол. наук. — Уфа, 1998. — 43 с.
245. Раскин А.Я. К вопросу о нарушениях кровообращения при инфекционном геморрагическом нефрозо-нефrite // Клин. мед. — 1950. — № 12. — С. 75.
246. Ратнер Ш.И. Геморрагический нефрозо-нефрит (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом). — Хабаровск, 1962. — 319 с.
247. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт, А.К. Тихазе и др. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 3. — С. 18-24.
248. Рошупкин В.И. Клиника и патогенез почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (по материалам Среднего Поволжья): Дис.... д-ра мед. наук. — Куйбышев, 1969.
249. Рошупкин В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: закономерности иммунного ответа // Клиническая иммунология тяжелых форм вирусных инфекций. — Куйбышев, 1982. — С. 5-12.
250. Рошупкин В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Казан. мед. журн. — 1985. — № 3. — С. 228-232.

- 251.Рошупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Куйбышев: Изд-во Сарат. ун-та, 1990.
- 252.Самигулова Д.Ш., Абдрахимов З.З. Использование витамина Е как стабилизатора мембран эритроцитов у больных с врожденными пороками сердца синего типа // Анестезиол. и реаниматол. — 1985. — № 3. — С. 55-57.
- 253.Светлов С.И., Серебрянский В.Л. Фактор активации тромбоцитов: биохимические и патофизиологические аспекты // Патофизиол. и эксперим. тер. — 1989. — № 1. — С. 70.
- 254.Свободные радикалы в биологии: Пер. с англ. / Под ред. У. Прайора.— М.: Мир. 1979. — Т. 1. — 318 с.
- 255.Селиванова И.В. Роль тромбоцитов и эритроцитов в активации перекисного окисления липидов тромбином: Автореф. дис....канд. мед. наук.- Челябинск, 1994.- 24с.
- 256.Семенов Н.Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во АН СССР, 1958. — 686 с.
257. Семенов. Н.Н. Цепные реакции. Л.: Госхимтехиздат., 1934.
- 258.Сидельников Ю.Н. Динамика содержания гистамина и серотонина в крови у больных ГЛПС // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Хабаровск, 1987. — С. 48-50.
- 259.Сидельников Ю.Н., Обухова Г.Г. Роль некоторых веществ в изменениях проницаемости кровеносных сосудов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. — 1990. — № 6. — С. 66-68.
- 260.Симакова А.И. Некоторые показатели перекисного окисления липидов у взрослых больных корью: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1997.-18 с.
- 261.Симиджиев И., Каган В.Е., Минков И. Влияние α -токоферола и его производных на активность АТФазы и окислительное фосфорилирование в

- митохондриях печени крысы // Бюл. эксперим. биол. и мед., 1987. — Т. 104, № 9. — С. 299-301.
262. Сиротин Б.З., Обухова Г.Г., Могила Т.В. Состояние калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. — 1981. — № 9. — С. 84-87.
263. Сиротин Б.З., Могила Т.В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клин. мед. — 1982. — № 2. — С. 84-87.
264. Сиротин Б.З., Сиротина З.В., Быстровский В.Ф. Нейролептоанальгезия в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Сов. мед. — 1982. — № 12. — С. 106-108.
265. Сиротин Б.З., Клебанов Ю.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Л.: Медицина, 1987. — 110 с.
266. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Хабаровск, 1994. — 300 с.
267. Сиротин Б.З., Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Вопросы патогенеза ГЛПС и патогенетическая терапия // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — пути решения проблемы: Сб. статей. — Уфа, 1995. — С. 62-67.
268. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх. — 1995. — № 11. — С. 30-33.
269. Система простаноидов у больных с нарушением сердечного ритма / В.А. Бобров, Е.М. Червонопиская, Е.И. Митченко, А.И. Фролов // Тер. арх. — 1995. — № 8. — С.68-71.
270. Смирнова О.В. Перекисное окисление липидов и некоторые неферментные антиоксиданты при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф.дис....канд.мед.наук.- Ставрополь, 1988.-25с.

271. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии при активации перекисного окисления липидов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Челябинск, 1997. — 43 с.
272. Сопоставление различных подходов авторов к определению продуктов окисления липидов в гептан-изопропанольном экстракте крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии.-1989.- №1.-С.127-130.
273. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцитов у больных хронической почечной недостаточностью / И.А. Рудько, Т.С. Балашова, А.А. Кубатиев, В.М. Ермоленко // Тер. арх. - 1995. - № 8. - С. 7-9.
274. Сосудистая стенка и тромбогеморрагический синдром при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Г.Ф. Амирова, В.Ф. Казанцева и др. // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Башкирской АССР: Сб. научн. трудов. - Уфа, 1989. - С. 48-52.
275. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови // Лаб. дело.- 1984.- №2. - С.26-28.
276. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы биохимии.- М.: Медицина, 1977.-С.66-68.
277. Степанов В.П. Калликреин-кининовая система крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казан. мед. журн. - 1982. - № 4. - С. 24-26.
278. Степанов В.П. Состояние калликреин-кининовой системы сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Куйбышев, 1983.- 21 с.
279. Стребкова Е.А. Динамика простагландинов и тромбоксана в оценке тяжести и прогноза ОПН у больных ГЛПС: Автореф. дис.... канд. мед. наук..-СПб., 1996.-18с.

280. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Л., 1992. — 35 с.
281. Тарусов Б.Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений. — М.: Медгиз, 1954. — 130 с.
282. Тарусов Б.Н. Первичные процессы лучевого поражения.-М.: Госатомиздат., 1957.
283. Терапевтическая эффективность рибамицила при ГЛПС / Е.В. Лещинская, В.А. Петров, Д.Х. Хунафина и др. // Международ. симп. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Программа и тезисы. — Ленинград, 1991. - С.15.
284. Тихомирова О.В., Иванова В.В. Острые респираторные инфекции у детей (Клиника, диагностика, лечение): Сб. научн. трудов.- СПб., 1991.- С.62-69.
285. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, И.А. Дементьева и др. — Тюмень, 1996. — 249 с.
286. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как лищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // Вопр. питания. — 1996. — № 2. — С. 33-38.
287. Фазлыева Р.М. Тромбогемморагический синдром при геморрагическом васкулите и острой почечной недостаточности: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 44 с.
288. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан. — Уфа, 1995. — 243 с.
289. Федорченко Ю.Л. Проницаемость сосудов и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. — 1989. — № 6. — С. 75-78.
290. Федорченко Ю.Л. Нарушение сосудистой проницаемости и влияние на нее дицинона при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Владивосток, 1990. — 26 с.

291. Федорченко Ю.Л. Содержание в крови некоторых биологически активных веществ и их связь проницаемостью сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Вопр. мед. хим. — 1991. — Т. 37, № 5. — С. 70-72.
292. Федотова Е.А. О состоянии проницаемости и резистентности кровеносных капилляров у больных геморрагическим нефрозо-нефритом // Клин. мед. — 1965. — № 6. — С. 62-66.
293. Хафизов И.Е., Пасхина М.Н. Фибронектин плазмы крови при тяжелых формах экземы, атопического дерматита и псориаза // Казан.мед.журн.-1993.-N1.- С.40-43.
294. Храпова Н.Г. Кинетические характеристики токоферолов как регуляторов ПОЛ // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. — М., 1977. — С. 157-170.
- 295.Хунафина Д.Х., Шамснева А.М., Лещинская Е.В. Опыт применения рибамидила в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Башкирской АССР. — Сб. научн. тр. — Уфа, 1989. — С. 69-72.
- 296.Хышкитуев Б.С. Актиоксидантные системы организма при бронхолегочной патологии // Вест. РАМН. — 1996. — № 9. — С. 23-27.
297. Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции // Клин. мед. — 1996. — № 4. — С. 31-34.
298. Цыгин А.Н., Кучаренко А.Г. Почечные простагландины при гломерулонефrite у детей // Педиатрия. — 1990. — № 9. — С. 27-30.
299. Чудаков В.Г. Патологическая морфология геморрагического нефрозо-нефрита. — Л., 1952. — 103 с.

300. Чукова Т.М. Роль процессов тромбообразования в атеросклерозе // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 4. — С. 2-8.
301. Шамсиева А.М. Клинико-патогенетическое значение микроциркуляторных нарушений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в условиях Башкирии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 17 с.
302. Шафер В.М. Коррекция гемокоагуляционных сдвигов при экспериментальной тромбопластинемии комплексом витаминов А, Е, С, Р и РР: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Челябинск, 1989. — 24 с.
303. Шеффлер П.Д. де ля Аметт, Лейпниц Г. Исследование действия в/в введенного ПГЕ, с помощью контроля плацебо на макро- и микроциркулярного русло у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий стадии III и IV // Вазапростан (простагландин Е₁): Сб. научн. статей. — М., 1996. — С. 12-13.
304. Шехунова И.А. Влияние альфа-токоферола на некоторые показатели гемодинамики у больных инфарктом миокарда // Врачеб. дело. — 1989. — № 11. — С. 47-49.
305. Шинкоренко Н.В., Алексовский В.Б. Химические свойства синглетного молекулярного кислорода и значение его в биологических системах // Успехи химии. -1982, т.51.-№5.-С.713-735.
306. Шишkin A.H., Колпаков E.B. Нарушение липидного обмена у больных нефротоксическим синдромом // Урол. и нефрол. — 1994. — № 3. — С.
307. Шувалова Е.П., Антонова Т.В., Алексеева Е.А. Значение перекисного окисления липидов в патогенезе лептоспироза и его осложнений // Тер. арх. — 1996. — № 11. — С. 38-40.
308. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. — М.: Наука, 1965. — 375 с.

309. Юнева М.В. Клинико-прогностическое значение перекисного окисления липидов при остром вирусном гепатите В: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- М., 1990.-18с.
310. Янбаев Б.Ш. Комплексная клинико-иммунологическая характеристика больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф.дис....канд.мед.наук.- Уфа, 1997.-25с.
311. Ярополов А.Н. Механизм антиоксидантного действия церулоплазмина // Докл. АН СССР. — 1986. — Т. 291, № 1. — С. 237-241.
312. Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura / Chen Y. Ch., McLeod B., Hall E. et al. // Lancet. — 1991. - №8241. – P.267-269.
313. Aiken S. W., Vane S. R. Intrarenal prostaglandin release attenuated the renal vasoconstrictor activity of angiotensin // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1973. — Vol. 184. - №3. – P.676-687.
314. Allen R. G., Balin A. K. Oxidative influence on development and differentiation: An overview of a free radical theory of development // Free radical biology and medicine. – 1989. – Vol. 6. – P.623-661.
315. Ambrosi C., Bourde C. Nouveauté thérapeutique médicale dans les artériopathies des membres inférieurs: Tanakan. Essai clinique et étude par des cristaux liquides // GMF. – 1975. – Vol. 82. - №6. – P.628-633.
316. Antioxidant status (selenium, vitamin A and vitamin E) and aging / Simonoff M., Sergeant C., Garnier N et al. // Free Radicals and Aging.-Basel: Birkhauser Verlag.-1992.-P.368-397.
317. A sequential study of serum specific IgM antibody responses in patients with epidemic hemorrhagic fever and its relationship to the severity of illness / Xiao S. Y., Zhu B., Zhag M. et al. // Chin. J. Immunol. – 1986. – Vol. 4. – P.218-221.
318. Auguet M., Clostre F. Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli // Gen. Pharmacol. – 1982. – Vol. 13. – P.169-171.

319. Auguet M., Clostre F., Braguet P. Effects of Ginkgo biloba extract on rabbit isolated blood vessels // Cerebral ischemia. / Eds. A. Bes, P. Braguet, R. Paoletti, B. K. Siesjo. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – P.347-354.
320. Auguet M., Clostre F. Base pharmacologiques de l'impact vasculaire de l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med. -- 1986. -- Vol. 15. - №31. -- P.1524-1528.
321. Baek L.J., Kang J.I., Song K.J. Seroepidemiological evidence of Hantavirus Infection in Wild Rodents in Korea, 1995-1997 // The Fourth International Conference on HFRS and Hantavirus - Atlanta, Georgia, USA, 1998. - P.115.
322. Basaga H. S. Biomedical aspects of free radicals // Biochem. Cell. Biol. – 1990. – Vol. 68. – P.989-998.
323. Bast A., Haenen G. R. M. M., Doelman C. J. A. Oxidants and antioxidants: State of the art // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91, suppl. 30. – P.125-135.
324. Baumgartner H. R., Meyer D., Weiss H. J. Factor VIII/VHF and platelet – vessel wall interaction // Br. J. Haematol. – 1992. – Vol. 52. - №1. – P.153.
325. Bauer U. Etude clinique de l'Egb 761 dans l'arterite des membres inferieurs. Essai a double issu face au placebo sur 6 mois // Arzneimittelforschung. -- 1984. – Vol. 34. - №6. – P.716-720.
326. Bauer U. Traitement au long cours de l'insuffisance arterielle peripherique par l'extrait de Ginkgo biloba (Egb 761), une resherche sur 3 ans // Vasa (suppl.). – 1986. – Vol. 15. – P.26.
327. Bergstrom S., Carlson L.A., Weeks J.R. The prostaglandins: A femely of byolocalactive lipids // Pharm. Reviews.-1986.-Vol.20.-P.1-48.
328. Beyer R. E. The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation // Free radical biology and medicine. – 1990. – Vol. 8. – P.545-565.
329. Beyer R. E. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // Biochem. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 70. – P.390-403.
330. Binding of humam xanthineoxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial – cell surface / Adacht J., Fukushima J., Usamt J., Hirano K.// Biochem J. – 1993.-V.129., Part.2 . –P.523 –527.

331. Bliznakov E. G. Coenzyme Q in Experimental Infections and Neoplasma / Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q // North - Holland, Biochemical Press Amsterdam. – 1977. P.73-83.
332. Braun M., Szymanski Ch., Bruch L. 13,14-Dihidro-PGE, a potent inhibitor of human platelet and neutrophile activation // Brit. J. of Pharmacology.-1991.- Suppl.102.-P.90.
333. Brox J. H., Nordoy A. The effect of polyunsaturated fatty acids on endothelial cells and their production of prostacyclin, thromboxane and platelet inhibitory activity // Thromb. Haemost. – 1983. – Vol. 50. - №4. – P.762-767.
334. Bruel A. Effect of Ginkgo biloba extract on glucogen synthesis of cultured smooth muscle cells from pig aorta // Pharmacol. – 1989. – Vol. 21. – P.421-429.
335. Burton G.M., Traber M.G. Vitamin E - antioxidant activity, biokinetics and bioavailability // Rev. Nutr.-1990.-V.10.-P.357-382.
336. Cardiovascular effect of Ginkgo biloba Extract (EGK 761) / Stucker O., Pons C., Duverger J. P. et al. // Proceedings of the International Symposium. – Marlow, 1993. – P.31-38.
337. Carotenoids tocopherols and thiols as biological singlet molecular oxygen quenchers / Dimascio P., Devasagayam T.P.A., Raisier S., Sies H. // Biochem. Soc. Trans.-1990.-V.18.-P.1054-1056.
338. Case of epidemic nephropathy associated with disseminated intravascular coagulation / Settergren B., Norrby R., Naslund U. Et al. // Lanset. – 1983. – P.1419.
339. Chan I. K., Chan V. Antithrombin III, the major modulator of intravascular coagulation, synthesized by human endothelial cells // Thromb. Haemost. – 1981. – Vol. 46. - №2. – P.504-506.
340. Chemiluminescence in vitamin E – deficient erythrocytes initiated by xantine oxydase reaction, in relation to the accumulation of thiobarbituric acid reactive substance / Yasuda H., Tamai H., Niki M. et al. // J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tokyo. – 1986. – Vol. 32. – P.245-250.

341. Clinical and laboratory study of thirty one patients with hemorrhagic fever / Barbero G. J., Katz S., Kraus H. et al. // Arch. Intern. Med. – 1953. – Vol.2. – №91. – P.177-196.
342. Clinical studies of coagulation and hemostasis in epidemic hemorrhagic fever / Xu P. H., Yu Y. Z., Dang S. C. et al. // Chin. J. Infect. Diseases. – 1985. – Vol. 3. – P.95-98.
343. Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever) / Lee M., Kim B. K., Kim S. et al. // Rev. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 11, suppl. 4. – P.877-883.
344. Collan J., Landevirta J., Jokinen E. Electron microscopy of nephropathia epidemica // Am. J. Pathol. – 1978. – Vol. 92. – P.167-171.
345. Coller B. Platelet – von Willebrand factor interactions // Platelet membrane glucoproteins. – N. Y., 1985. – P.215-244.
346. Comp P. Animal studies of protein S deficiency // Semin. Thromb. Hemost. – 1984. – Vol. 10. – P.149-153.
347. Comp P., Clause L. Plasma protein S: the function assay of two natural anticoagulants // Lab. Manag. – 1995. – Vol. 23. - №12. – P.29-32.
348. Cosgriff I. M. Mechanisms of Diseases in Hantavirus Infection: Pathophysiology of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome // Rev. Infect. Dis. – 1991. –Vol. 13. – P.97-107.
349. Crutchley D.J., Conaran L.B., Maynard J.R. Stimulation of fibrinolytic in human skin by Prostaglandin E₁, E₂ and I₂// J.Pharm. and Exper. Ther. – 1982. – Vol.222. – P.544-549.
350. Curwen K. D., Gimbrone M. A., Handin R. I. In vitro studies of thromboresistance: the role prostacyclin (PGI) in platelet adhesion to cultured normal and virally transformed human vascular endothelial cells // Lab. Invest. – 1980. – Vol. 42. – P.366-374.

351. Cutler R.G. Genetic stability and oxidative stress: Common mechanism in aging and cancers // Free Radicals and Aging.-Basel: Birkhauser. Verlag, 1992.-P.31-46.
352. Cyclin AMP induces synthesis of prostaglandin E in platelets / Dyal V., Colman R. W., Prahash o. et al. // Biochem. Biophys. Acta. - 1983. -Vol. 759. - P.129.
353. Das D.K., Engelman R.M. Mechanism of free radical generation during reperfusion of ischemic myocardium. - Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes. - Basel: Karger, 1990. - P.9-128.
354. De Feudis F. V. Ginkgo biloba extract (EGb 761). Pharmacological activities and clinical applications. Paris: Elsevier, 1991.
355. Denham S., Rowland I. J. Inhibition of the reactive proliferation of lymphocytes by activated macrophages: the role of nitric oxide // Clin. Exp. Immunol. - 1992. - Vol. 87. - P.157-162.
356. Determination of serum Ig E and Ig E immune complexes in patients with epidemic hemorrhagic fever / Wu C. Y., Shang X. Z., Wang W. Y. et al. // Transaction of Harbin Medical University. - 1988. - Vol. 22. - P.446-449.
357. Development of an activated vaccine against virus, causing HFRS / Yamanisky K., Ianislita O., Iamura M. et al. // Vassin. - 1988. - Vol. 6. - №3. - P.278-282.
358. Digiesi V., Cantini F., Brodbeck B. Clinical use of coenzyme Q10 in essential arterial hypertension // Highlights in Ubiguinone Research. -London: Taylor & Francis Ltd., 1990. - P.280-283.
359. Doge I., Santoro M. I., Jaffe B. M. Effect of a synthetic analogue of PGE2 on exocrine and endocrine pancreatic function in the rat // Surgery. --1978. - Vol. 83. - №2. - P.206-213.
360. Eckl P.M., Ortner A., Esterbauer H. Genotoxic properties of 4-hydroxyalkenals and analogous aldehydes // Mutat. Res.-1993.-V.290.-P.183-192.

361. Effect von Prostaglandin E und Extermitatenstoffwechsel bei Gesunden und Patienten mit arterieller Verschluß krankheit Stadium III und II / Rexroth W., Amendi K., Rommel U. et al // Vasa. – 1985. – Bd. 14. – S.220-224.
362. Effect of vitamin E therapy on ethanol – induced changes in platelet aggregation, thromboxane formation, factor VIII levels and serum lipids / Hillbom M., Muuronen A., Neiman J. et al // Europ. J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 17. – №1. – P.68-74.
363. Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins / Uyesaka N., Hasegawa S., Ishioka N. et al // Biorheology. -1992.-V.29.-P.217-229.
364. Effects of retinoic acid on adenosine diphosphate and collagen – induced alterations in enzymes of GSH-linked antioxidant defence system of human blood platelets in vitro / Mukherjee G., Banerjee D., Bhattacharya D. K. et al // Indian. J. Exp. Biol. – 1990. – Vol.28. – №6. – P.550-552.
365. Effect of quercetin on aggregation and intracellular free calcium of platelets / Xiao D., Gu Z. L., Bai J. P. et al // Chun. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao. – 1995. – Vol. 16. - №3. – P.223-226.
366. Etat pro- et antioxydant des plaquettes sanguines humaines. Effects des catachines / Vericel E., Polette A., Lemaitre D. et al // C. R. Seances. Soc. Biol. Fil. – 1995. – Vol. 189. - №3. – P.476.
367. Electron-Spin resonance study of the protective effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on reperfusion-induced-free-radical generation associated with plasma ascorbate consumption during open-heart surgery in man / Culcase M., Pietri S., Carriere I. et al // Advances in Ginkgo biloba extract research: Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger: Proceeding of the International Symposium. – Paris: Elsevier, 1992. – P.153-162.
368. Emerit J., Keein J.M. Radicaux libres et peroxydation lipidique in biologie cellulaire // Pathol. Biol.-1991.-V.39.-№ 4.-P.316.

369. Ernst E., Matrai A. Hamorheologische in vitro effecte von Ginkgo biloba // Herz. Kreislauf. – Bd. 18. – S.358-360.
370. Ernster, L. Ubiquinone: Redox Coenzyme, Hydrogen Carrier, Antioxidant. Biochemical and Clinical Aspect of Coenzyme Q₁₀ // Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1984. Vol. 4 – S.3-13.
371. Esterbauer H., Schaur r.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free Radical Biol. and Med.-1991.-V.11.-P.81-128.
372. Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxicidation products // Amer. J. Clin. Nutr.-1993.-V.57, Suppl.-P.779S-787S.
373. Etude du Tanakan dans les arteriopathies diabetiques distales. Etude critique dans explorations fonctionnelles / Le Devehat C., Lemoine A., Zoubenco C., Cigarette B. // Mises. Jour. Cardiologiques. – 1980. – Vol. 9. - №9. – P.1-8.
374. Experimental study on microthrombe and myocardial injuries / Zhen Z. Y., Guo Y. C., Zyng Z. G. et al. // Microvasc. Res. – 1996. – Vol. 51, suppl.1. – P.99-107.
375. Feldman R. L., Rose B., Verbust K. M. Haemodinamic and angiographyc effects of prostaglandin E, in coronary artery diseases // Am. J. Card. – 1988. – Vol. 62. – P.698-702.
376. Ferritin – a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium / Balla G., Jacob H. S., Balla J. et al. // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267. – P.18148-18153.
377. Fidelius D. K. The generation of oxygen radicals: A positive signal for lymphocyte activation // Cel. Immunol. – 1988. – Vol. 113. – P.175-182.
378. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S. Biochemical rational and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10 // Proceedings of the Natural Academy of Sciences. – 1985. – Vol. 62. – P. 901-902.

379. Free radicals and other reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel diseases / Harris M.L., Schiller H.S., Really P.Mp. et al // Pharmacol. Therap. - 1992. - Vol. 53. - P.375-408.
380. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage // Amer.J.Clin.Nutr.-1991.-V.54.-P.S1113-S1118.
381. Furth F. W. Observations of the haemostatic defect in epidemic hemorrhagic fever // Am. J. Med. - 1954. - Vol. 16. - №5. - P.651-653.
382. Gardes-Albert M. EGb 761 scavenger effect against OH and O₂ – free radicals. A radiolysis study // Free radical biology and medicine. - 1990. - Vol. 9, suppl. 1. - P.190.
383. Ginkgo biloba extract in the treatment of cerebral disorder due to aging. Longitudinal multicenter double blind study versus placebo / Taillandier J., Atmmar A., Rabourdin J. P. et al // Ginkgo biloba. Recent in pharmacology and clinic. - Heiderberg: Springer Verlag, 1988. - №4. - P.291-301.
384. Gingrich R. D., Hoak J. C. Platelet-endothelial cell interactions // Semin. Hematol. - 1979. - Vol. 16. - P.208-220.
385. Goodwin I.S. Are prostaglandins proinflammatory, antiinflammatory, bosh or neither // J.J.Rheumotol. - 1991. - Vol. 28. - P.26-29.
386. Graf H. Souerstoffradikale in biologischen systemen // G.J.T.-1990-V.34, № 8.- P.963.
387. Green M. J., Hill H. A. O. Chemistry of dioxygen // Methods in Enzymology. - N. Y.: Academic Press, 1989. - Vol. 105. - P.3-22.
388. Guang M. Y., Liu G. Z., Cosgriff T. M. Hemorrhage on hemorrhagic fever with renal syndrome in China // Rev. Infect. Dis. - 2989. - Vol. 11, suppl.4. - P.884-890.
389. Gutteridge J. M. C. Antioxydant activity of ceruloplasmin // Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. - Boca Raton: CRC Press, 1986. - P. 303-307.

390. Gutteridge J.M.C., Quinlan C.J. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma // Biochem. Biophys. Acta. - 1992. - Vol. 1159. - P.248-254.
391. Halliwell B., Wasil V., Grootveld M. Biologically significant scavenging of the myeloperoxidase-derived oxydant hypochlorous acid by ascorbic acid // FEBS Letters.- 1987.-Vol. 213.- P.15-18.
392. Heidrich H., Lammersen Th. Vitalkapillarmikroskopische Untersuchungen und transhutane pO₂ Messungen bei intravenöser Prostaglandin E₁ - Infusion // Dtsch. Med. Wschr. - 1985. - Bol.110.-S.1283-1285.
393. Herman C. A., Zenser T. V., Davis B. B. Comparison of the effects of prostaglandin J2 and prostaglandin E2 stimulation of the rat kidney, adenylate cyclase/cyclic AMP systems // Biochem. Biophys. Acta. - 1979. - Vol. 582. - P.496-503.
394. Hess M. L., Hastillo A., Greenfield L. S. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1981. - Vol. 23. - P.279-298.
395. Hornstra Y., Vergroesen A. Y. The effects of linoleic acid and prostaglandin E on arterial thrombosis // Acta Biol. Med. Germ. - 1976. - Vol. 35. - №8/9. - P.1065-1068.
396. Impaired cardial PG I2 and PG E2 biosynthesis in patients with angina pectoris / Sevneri G. G. N., Gensini G. F., Abbate R. et al. // Am. Heart. J. - 1986. - Vol. 112. - №3. - P.472-478.
397. Inhibition by free radical scavengers and by cyclooxygenase inhibitors of the effect of acidosis on calcium transport by massete muscle sarcoplasmic reticulum / Okale E., Kato Y., Kontos H. et al. // Biochem. Pharmacol. - 1985. - Vol. 34. - P.961-968.
398. Jaffe I. A. Synthesis of factor VIII by endothelial cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1984. - Vol. 401. - P.163-170.

399. Jeroudi M.O., Triana F.J., Bharat S.P. Effekt of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial "stunding" //Amer. J. Physiol. – 1990. – Vol.253.- P. H889 - H901.
400. Johenen E., Landevirta J., Collan I. Nephropatia epidemica: immunohistochemical study of pathogenesis // Clin. Nephrol. – 1978. – Vol. 9. - №1. – P.1-5.
401. Katz S., Leedham C. L., Kessler W. H. Medical management of hemorrhagic fever // JAMA. – 1952. – Vol. 150. - №14. – P.1363-1366.
402. Kauffman J. L., Steinbach J. H. Gastric bicarbonate secretion // Surgery. – 1981. – Vol. 89. - №3. – P. 324-328.
403. Kessler W. H., Ganoug W. F., Leedham C. L. Hemorrhagic fever/ Vilit Surg., 1954.- Vol.114., №6. – P.413-420.
404. Kinlough-Rath-Bone R. L., Packham M. A., Mustard J. F. The effect of prostaglandin E, on platelet function in vitro and in vivo // Br. J. Haematol. – 1970. – Vol. 19. – P.559-571.
405. Koerner J.E., Anderson B.A., Dage R.S. Protection in anesthetized rabbits with scavengers of oxygen-derived free radicals-superoxyde dismutase plus catalase, N-2-mercaptopropionyl glycine and captopril //J. Cardiovasc. Pharmacol.-1991.- Vol.17.- P. 185-192.
406. Kury P.G., Ramurli P.W., Mc.Counel H.M. The effect of prostaglandins E₁ and E₂ on the human erythrocyte as monitored by spin labels // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1974. – Vol.56.-P.478-483.
407. Lagrue G. Oedemes cycliques idiopathiques. Role de l'hyperpermeabilite capillaire et correction par l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med. – 1986. – Vol. 15. - №31. – P. 1550-1553.
408. Lands W.E. M. Biochemistry of arachidonic acid metabolism.- Boston: Nijhof, 1985.
- 409.Larsson C., Weber P.C. Renal prostaglandins and renin release // Acta biol. Med. Germ. – 1978. – V. 37, №5/6. – P827-862.

410. Lee M., Lee J.S., Kim B.K. Disseminated intravascular coagulation: Proceeding of an Internatinal Symposium. – Tokyo, 1983. – P.26-28.
411. Leedham C. L. Epidemic hemorrhagic fever: a summarization // Ann. Intern. Med. – 1953. – Vol. 38. – №1. – P.106-110.
412. Lefer A. M., Lefer D. J. Endothelial dysfunction in myocardial ischemia and reperfusion: role of oxygen-derived radicals // Basic. Res. Cardiol. – 1991. – Vol. 86, suppl. 2. – P.109-116.
413. Link E.M. Enzymic pathways involved in cell response to HO₂ //Free Radicals Res. Commun.-1990. – Vol. 11.- P. 89 – 97.
414. Linzinger H., O'Grady J., Fitscha P. Effect of prostaglandin E, on deposition of antologous labelled platelet on to human atherosclerotic lesions in vivo // Postgraduate Med. J. – 1987. – Vol. 63. – P.245-247.
415. Ma J. I. Combined and allergic therapy in the treatment of epidemic hemorrhagic fever // Chung. Hua. Nci. Tsa. Chin. – 1987. – Vol. 25. - №8. – P.455-457.
416. Marcy R. Rapport d'expertise biloba pharmacologique (EGb 761). Document Ipsen. Paris, 1981.
417. Measurement of platelet function in epidemic hemorrhagic fever / Weng W. Q., Tian S. T., Yu Z. Y. et al. // Chin. J. Hematol. – 1985. – Vol. 4. – P.158-159.
418. Mikrozirkulation und viskoelastizitat des vollblutes unter Ginkgo biloba extrakt. Eine plazebokontrollierte randomisierte Doppelblind-Studie / Koltringer P., Eber O., Lind P. et al. – // Perusion. - Bd. 1. – S.28-30.
419. Mills C. D. Molecular basis of “suppressor” macrophages. Arginine metabolism via the nitric oxide synthetase pathway // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146. – P. 2719-2723.
420. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P.109-142.

421. Moncada S. Nitric oxide gas-mediator modulator, and pathophysiologic entity // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 120. – P.187-191.
422. Morel F., Imbert – Teuboul M., Chabardes D. Cyclic nucleotides and tubule function // Adv. Cyclic Nucleotides Res. – 1980. – Vol. 12. –P.301-308.
423. Nathan C. F., Hibbs J. B. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity // Curr. Opin. Immunol. – 1991. – Vol. 3. – P.65-70.
- 424.Oliver J.A. Renal vasodilatation by converting enzyme inhibition. Role of renal prostaglandins // Hypertension. – 1983. – Vol. 2, № 5. – P.166 –171.
425. On mechanism of bleeding in epidemic hemorrhagic fever / Yang P., Sun T., Wu C. et al. // Acta Academiae Medicinae Shanghai. – 1986. – Vol. 13. – P.278-281.
426. Owens M. K., Miller L. L. Biosynthesis of antitrombin III by the isolated rat liver perfused for 12-24 hours. Compared with rate fibrinogen and X-2 (acute-phase) globin, antitrombin III is not an acute-phase protein // Biochem. Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 627. - №1. – P.30-39.
427. Oxyradical metabolism and control of tumor growth / Galeotti T., Masotii L., Borello S. et al. // Xenobiotica. – 1991. – Vol. 21. – P.1041-1052.
428. Ozava T., Havaki A. Reactions of superoxide rounite C(III) porphyne a model reactions of oxygen activation mechanism in cytochrom P-450 // J. Pharmacobio. Dyn. – 1987. – Vol. 10. – №1. – P.65-79.
429. Penttinen K., Landevirta J., Hekomaki R. Circulating immune complex, immuno-conglutinins and rheumatoid factors in nephrophathia epidemica // J. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 143. - №1. – P. 15-21.
430. Pietva G.G. Injury to pulmonary vascular endothelium due to blood-borne oxidants // Constituent Congr. Int. Soc. for Pathophysiol. - Moscow, 1991. – P.143.
431. Platelet vascular function during coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator / Kerins D. M., Roy L., Fitzgerald G. A. et al. // Circulation. - 1989. – Vol. 80. - №6. – P.1718-1725.

432. Platelets stimulate thromboplastin synthesis in human endothelial cells / Johnson U. L., Luberg T., Galdal K. S. et al. // Thromb. Haemost. – 1993. – Vol. 49. - №2. – P.69-72.
433. Poot M. Oxidants and antioxidants in proliferative senescence // Mutat. Res.- 1991.-V.256.-P.177-189.
434. Powel G. M. Haemorrhagic fever: a study of 300 cases // Medicine. – 1954. – Vol. 33. - №2. – P.97-153.
435. Prevention of the syndrome of DIC with vitamins A, E, C and P (A, E, C, P combina-tion) / A, Sh. Byshevsky, V. G. Soloviev, S. L. Galyan, I. H. Zarubina // Clin. Haemotol. – 1995. – Vol. 15. - №3. – P.586.
436. Pryor W.A. Oxy-radicals and related spesies: their fomulation, lifetimes and reactions // Ann.Rev.Physiol.-1986.-V.48.-P.657-667.
437. Priot M. T. Etude pratique dans le service Dechavanne a Lyon visant a determiner les effects du Tanakan sur l'agregation de plaquettes humaines in vitro. Paris: Ipsen Report, 1980.
438. Production and availability of thromboplastin in endothelial cells: the effects of thrombin, endotoxin and platelets / Brox J. H., Osterud B., Bjorklid E. et al. // Br. J. Haematol. – 1984. – Vol. 57. - №2. – P.239-246.
439. Production of platelet-activating factor by endothelial cells / Whatley R. E., Zimmerman G. A., McIntyre T. M. et al. // Semin. Thromb. Hemost. – 1987. – Vol. 13. - №4. – P.445-453.
440. Promethasine inhibits the formation of aldegydic products of lipids peroxidation but not cavalent binding resulting from the exposure of rat liver frations to cell / Poli G., Cheesenson K.J.,Biasi F. et all // Biochem. J. - 1989. - vol.164 №2 - P.527-532.
441. Prostaglandin synthesis inhibition and the actions of vasopressin: studies in man and rat / Berl T., Raz A., Wald H. et al. // Am. J. Physiol. – 1977. – Vol. 232. – P.529-537.

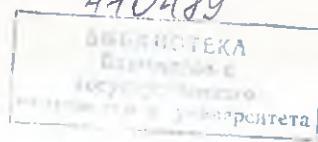
442. Prostaglandins and cardiovascular disease / Meerson F.Z., Gagan V.E., Kozlov Y.P. et al // Basic Res. Cardiol. – 1982. – Vol.77. – P.465. – 480.
443. Ribavirin therapy for Hantaan virus infection in suckling mice / J. W. Huggins, G.R. Kim, O. M. Brand, K. T. McKee // J. Infect. Dis. – 1986. – Vol. 153. - №3. – P.489-497.
444. Rexroth W., Amendi K., Rommele U. Et al. Effect von Prostaglandin E₁ und Extermitateustoff wechsel bei yesunden und Patienten mit arterieller verschlusschluskrankheit stadium III und II // Vasa. – 1985. – Vol.14. – P.220-224.
445. Roncin J. Ph., Schwartz F., D'Arbigny P. EGb761 control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure // Aviation, Space, and Environmental Medicine. – 1996. – Vol. 67. - №5. – P.445-452.
446. Rosenberg R. D. The heparin-antitrombin mechanisms // Triangle. – 1984. – Vol. 23. - №2. – P.43-48.
447. Rubanyi C. M. Vascular effects of oxygen-derived free radicals // Free radical biology and medicine. –1988. – Vol. 4. – P.107-121.
448. Rudofsky G. Zur Wirkung von Prostaglandin E₁ am Ischaemicmodell // Klin. Wochenschr. – 1986.- Bol.64. – S.257.
449. Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E₁ in the treatment of venous ulcers- a double- blind, placebo- controlled trial // Vasa. – 1989. – Vol. 28. – P.39-43.
450. Sakaguchi S. Prostaglandin E₁ intra- arterial therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities // Inter. Angio. – 1984. – Vol. 3. – P.39-42.
451. Saran M., Bors W. Radical rections in vivo // Radiat. And Environ. Biophys. – 1990.-V.29.-№ 4.-P.249-250.
452. Schmidt U., Rabinovich K., Lande S. Einflub eines Ginkgo biloba Spezialextaktes auf die Befindlichkeit bei Zerebraler Insuffizienz // Munch. Med. Wochenscher. – 1991. – Bd. 133, suppl.1. – S.15-18.
453. Schror K. Prostaglandine und verwandte verbindungen. Stuttgart: Thieme Verlag, 1984.

454. Sekhar N. Ch. Effect of eight prostaglandins on platelet aggregation // J. Med. Chem. – 1970. – Vol. 13. – P.39-44.
455. Semsei I., Nagy K., Zs-Nagy I. In vitro studies on the OH and O₂- free radical scavenger properties of idebenone in chemical systems // Arch. Gerontol. Geriatr. – 1990. – Vol. 11. – P.187-197.
456. Severson W.E., Javadian M.A., Jonsson C.B. Effect of Ribavirin on Hantaan Virus replication // Abstracts: The Fourth International Conference on HFRS and Hantavirus - Atlanta, Georgia, USA, 1998. - P.100.
457. Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91, suppl.30. – P.531-538.
458. Sinzinger H., Fitcha P., Wagner O. et al. Prostaglandin E₁ decreases activation of arterial smooth-muscle cell // Lancet. – 1986. – Vol.11. – P.156-157.
459. Simon R.H., Scoggin C.H., Patterson D. Hydrogen peroxide causes the fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals // J.Biol.Chem.-1991.- V.256.-P.7181-7186.
460. Significatuon de l'oxygene moleculaire singulet: Generation? Chimique, desactivation par des molcules biologiques et coupures franches de l'ADN / Dimascio P., Sundquist A.R., Devasagayam T.P.A. et al. // Chim. Phys. et Phys.-Chem. Biol.-1991.-V.88.-P.1061-1068.
461. Spinnewyn B., Blavet N., Clastre F. Effects du Ginkgo biloba sur l'ischemie cerebrale experimentale chez la gerbille // Presse Med. – 1986. – Vol. 15. – P.1511-1515.
462. Stadtman E. R. Protein oxidation and aging // Science. – 1992. – Vol. 257. – P.1220-1224.
463. Steer A. Pathology of hemorrhagic fever. Comparison of findings 1951 and 1952 // Am. J. Pathol. – 1955. – Vol. 31. - №2. – P.201-221.
464. Steiner M. Vitamin E: more than an antioxidant // Clin. Cardiol. – 1993. – Vol. 16. - №4. – P.116-118.

465. Stemerman M. B. Vascular intimal components: precursors of thrombosis // Prog. Hemost. Thromb. - 1974. - Vol. 2. - P.1-47.
466. Study viremia in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the febrile phase(abstract 4-20) / Yang Z. Q., Zang T. M., Hu Z. J. et al. // Proceedings and abstracts of the 1st International Conference on Hemorrhagic fever with Renal Syndrome. - Seoul: Korea University, 1989.
467. Sun L. J. Use of propranolol in treating epidemic hemorrhagic fever // Chung. Hua. J. Hsueh. Tsa. Chin. - 1985. - Vol. 65. - №4. - P.225-228.
468. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract / Pincemail J., Dupuis M., Nasr C. et al. // Eperientia. - 1989. - Vol. 45. - P.708-712.
469. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis //Free radical Biol. and Med.-1990.-V.8.-P.583-599.
470. Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells / Marcus A. J., Weksler B. B., Jaffe E. A. et al. // J. Clin. Invest. - 1992. - Vol. 66. - №5. - P.979-986.
471. Systemic administration of the PGE₁ analogue Alprostadil for prophylaxis of early kidney graft failure / Broggi M. L., Brando B., Civatt G. et al. // Transplantation Proceedings. - 1989. - Vol. 21. - P.1546-1547.
472. Tappel A.L., Vitamin E and free-radical peroxidation of lipids // Ann. N.Y. Acad. Sci.-1992.-V.203.-P.12-18.
473. Tea S. Effects cliniques hemodynamiques et metaboliques de l'extrait de Ginkgo biloba en pathologie vasculaire cerebrale // Gaz. Med. Fr. - 1979. - Vol. 86. - P.4149-4152.
474. The bioactive phospholipid, lysophosphatidylcholine, induces cellular effects via G - protein -- dependent activation of adenylatcyclase / Juan J., Schoenwaelder S.M., Salem H. A., Jackson S.P. // J. Biol. Chem. - 1996.- V.271 (43). - P.27090 - 27098.

475. The distribution and duration of Hantaan virus in the body fluids of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / Yao Z., Yang W., Zhang W. et al. // J. Infect. Dis. – 1983. – Vol. 160. – P.218-224.
- 476.Thiemerman G., Steinhagen – Thiessen E., Schror K./ Prostaglandin E, scavenger effect againsts OH and O₂ – free radicals // J. Cardiol. Pharmacol. – 1984. – Vol. 6. – P.365-366.
477. Volberg G., Schenk N., Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-extraktes bei 100 patienten mit zerebraler insuffizienz // Herz. Gefab. – 1989. – Bd. 9. – S.936-941.
478. Wachowicz B., Krajewski T., Zbikowska H. Protective effect of ceruloplasmin against lipid peroxydation in blood platelets // Acta Biochim. Pol. – 1990. – Vol. 37. - №2. – P.2086-2091.
479. Wang J. Advances in the treatment of epidemic hemorrhagic fever // Chin. J. Med. – 1987. – Vol. 26. – P.485-487.
- 480.Ward P.A. Mechanisms of endothelial cell injury // J. Lab. and Clin. Med.-1991.- V.118.-P.421-426.
- 481.Warner H.R. Overview: Mecanisms of antioxidant action on life span // Toxicol. and Ind. Health.-1993.-V.9.-P.151-161.
482. Weil M. H., Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects // The fundamental mechanisms of shock. – N.Y.: Plenum Publishing, 1972. – P.13-24.
483. Wessler S. Current dilemmas in the clinical use heparin // Fed. Proc. – 1977. – Vol. 36. - №1. – P.66-69.
484. Xanthine oxidase-induced injury to endothelium: role of intracellular iron and hydroxyl radical / Kviety P. R., Inauen W., Bacon B. R. et al. // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 257. - №5. – P.1640-1646.
- 485.Young J.C., Busico K.M., Khan A.S The epidemiology of Hantavirus Pulmonary Syndrom in the United States, 1993-1997 // Abstracts book: Internal conference on Emerging Infections Diseases.- Atlanta, USA, 1998.- P.- 21-23.

486. Yu D. P. Advances in clinical research on epidemic hemorrhagic fever // Chung. Hua. Nei. Ko. Tsa. Chin. – 1984. – Vol. 23. – P.438-441.
487. Zhang C. W., Li Y. F., Qiu P. L. The study of platelet function in epidemic hemorrhagic fever // Chung. Hua. Nei. Ko. Tsa. Chin. – 1986. – Vol. 26. – P.106.
488. Zhou Y.-C., Zheng R.L. Phenolic compounds and an analog as superoxide anion scavengers and antioxidants // Biochem. Pharmacol.-1991.-V.42.-P.1177-1179.
489. Бажан С.И., Белова О.Е. Молекулярно-генетические аспекты индукции и противовирусного действия интерферона // Вестник РАМН. – 1998. - №3.- С.18-22.
490. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. – 1998. – Т.63, №7. – С.1007-1019.
- 491.Рябчикова Е.И., Колесникова Л.В., Рассадкина Ю.Н. Микроскопический анализ видовых особенностей поражения кровеносной системы у зараженных вирусом Эбола обезьян // Вестник РАМН. – 1998. - №3. – С.51-55.
- 492.Скулачев В.П. Возможная роль активных форм кислорода в защите от вирусных инфекций // Биохимия. – 1998. – Т.63, вып. 12. – С.1691-1694.
- 493.Щелкунов С.Н. Молекулярные факторы вирулентности ортопоксовирусов // Вестник РАМН. –1998. - №3. – С.24-29.
494. Serum antibodies structural proteins of hantavirus arise at different times after infections / Croen J., Dalrimple J., Fisher-Hoch S., Jordans J.G.M., Clement J.P., Osterhaus A.D.M.E. // J. Med. Virol. – 1992. – Vol.37. – P.283-287.
495. Xiao S.-Y., Liang M., Schmaljon C.S. Molecular and antigenic characterization of HV 114, a hantaviruses isolated from a patient with haemorrhagic fever with renal syndrome in China // J. Cen. Virol. – 1993.- Vol.74. – P. 1657- 1659.
496. Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты): Автoreф. дисс.д-ра мед. наук . - Л., 1994.



ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

**Гульчагра Ханифовна Мирсаева, Раиса Мугатасимовна Фазлыева,
Феликс Хусаинович Камилов, Дина Халимовна Хунафина**

Башкирский государственный медицинский университет

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Фонд содействия развитию научных исследований

Лицензия № 030678 от 22.01.96 г.

Подписано в печать 01.06.2000 г.

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Печать на ризографе с материала заказчика. Усл. печ. л. 13,71.
Уч.-изд. л. 10,09. Тираж 500 экз. Заказ № 365. Цена договорная.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом комплексе
при Администрации Президента Республики Башкортостан
450093, г. Уфа, ул. Аксакова, 45.
Б 848182 от 21.04.99 г.