

# ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА ОКСИДА АЗОТА ПРИ СЕПСИСЕ

*Снас В.В., Предко В.А., Шостик А.С.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Сепсис остается наиболее частой причиной смерти в отделениях интенсивной терапии и одним из наиболее фатальных патологических состояний. В Соединенных Штатах Америки каждый год умирают от сепсиса около 100000 человек.

Осложнения сепсиса в виде септического шока, который является сложным патофизиологическим процессом, возникающим в результате действия факторов, связанного с наличием в кровотоке возбудителей или их токсинов, что вызывает наряду с повреждением тканей и органов чрезмерное неадекватное напряжение механизмов адаптации и сопровождается гипоксией, гипоперфузией тканей, глубокими расстройствами обмена, приводит к летальности более 90%.

Частота сепсиса и септического шока неуклонно возрастает с тридцатых годов прошлого века и, по-видимому, будет продолжать возрастать. Причинами являются:

1. Все более широкое использование для интенсивной терапии инвазивных устройств, то есть внутрисосудистых катетеров и др.

2. Распространенное применение цитотоксических и иммуносупрессивных средств, которые вызывают приобретенный иммунодефицит.

3. Рост продолжительности жизни больных сахарным диабетом и злокачественными опухолями.

Развитие полиорганной недостаточности при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного инфекционного очага медиаторов воспаления эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной. Однако и в такой ситуации возможен

выброс цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать гиперпродукцию цитокинов из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

В генезе септического шока ведущую роль отводят оксиду азота, концентрация которого увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов  $TNF\alpha$ , ИЛ1, IFN, а в дальнейшем секреция оксида азота осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов. В нормальных условиях оксид азота выполняет роль нейротрансмиттера, участвует в вазорегуляции, фагоцитозе.

Индуцируемая (индуцибельная) форма синтетазы оксида азота экспрессируется и высвобождается эндотелиальными и другими клетками только при определенных условиях. К одному из таких условий относится действие на эндотелиоциты первичных провоспалительных цитокинов. Вызывая экспрессию индуцируемой формы синтетазы в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и мононуклеарных фагоцитах, первичные провоспалительные цитокины повышают высвобождение оксида азота на системном уровне. Усиление действия оксида азота на системном уровне снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и вызывает артериальную гипотензию. При этом оксид азота служит субстратом образования пероксинитрита, то есть продукта реакции NO со свободными кислородными радикалами, который обладает прямым цитотоксическим действием. Этим не исчерпывается роль оксида азота в патогенезе септического шока. Он оказывает отрицательное инотропное действие на сердце и повышает проницаемость стенки микрососудов.

Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов - нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации оксида азота в организме.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное исследование. Пациентов с диагнозом сепсис при поступлении разделили на 2 группы с помощью программы генератора случайных чисел. Все больные получали традиционное лечение: антибиотики, инфузионная терапия, парентеральная и иммунокорректирующая терапия, респираторная и инотропная под-

держка (при необходимости). В группе 1 проводилась терапия без использования экстракорпоральных методов детоксикации. В группе 2 49-и пациентам проводилась гемосорбция через антипротеиназный биоспецифический сорбент «Овосорб» (Беларусь) с помощью роликового насоса ВР-742 («Fresenius», Германия). В течение процедуры кровь проходила через колонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали – 90-100 мл/мин. Количество процедур составило  $5 \pm 2,1$ , каждая из которых продолжалась 60 минут. Концентрацию нитрат/нитритов в плазме крови пациентов с сепсисом определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса.

Результаты. При проведении консервативной терапии в группе 1 содержание нитрат/нитритов в плазме 28 пациентов с сепсисом статистически значимо не изменилось и составило: при поступлении – 40 (37; 42) ммоль/л, на вторые сутки – 37 (32; 40) ммоль/л ( $p=0,2$ ), а при окончании терапии в ОАРИТ – 36 (29; 39) ммоль/л ( $p=0,1$ ).

В результате применения гемосорбции в группе 2 через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Овосорб» происходит статистически значимое снижение конечных продуктов метаболизма оксида азота – нитрат/нитритов. После первой гемоперфузии через «Овосорб» произошло уменьшение их содержания с 47 (43;79) ммоль/л до 44 (33;48) ммоль/л ( $p=0,05$ ). После третьей процедуры отмечено статистически значимое снижение нитрат/нитритов относительно начального этапа исследования до 36 (30;44) ммоль/л ( $p=0,03$ ). При переводе пациентов из отделения реанимации, в сравнении с концентрацией при поступлении, в группе 2 происходило достоверное снижение нитрат/нитритов до 29 (21;35) ммоль/л ( $p=0,02$ ).

Выводы. У пациентов с сепсисом наблюдается увеличение концентрации продуктов обмена оксида азота в крови. Проведение гемоперфузии через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Овосорб» позволяет стабилизировать и снизить наработку нитрат/нитритов.