

Фармакологическое preconditionирование эритропозтином при ишемии конечности

И.М. Колесник¹, М.В. Покровский², Т.Г. Покровская², О.С. Гудырев²,
Л.М. Даниленко², М.В. Корокин², С.А. Алехин¹, А.П. Григоренко²,
О.А. Старосельцева¹, И.Н. Должикова², О.И. Братчиков¹,
О.В. Молчанова², Д.А. Ефременкова², О.С. Полянская², В.А. Филимонов¹

¹ – Курский государственный медицинский университет, Курск

² – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Контактная информация: Колесник Инга Михайловна kolesnik_inga@mail.ru

Исследована возможность стимуляции неоваскулогенеза дистантным ишемическим preconditionированием и рекомбинантным эритропозтином в субэритростимулирующей дозе в ишемизированной мышце голени крыс. Выявлено, что дистантное preconditionирование и рекомбинантный эритропозтин равнозначно улучшают микроциркуляцию в применяемой модели за счет стимуляции неоваскулогенеза.

Ключевые слова: фармакологическое preconditionирование, рекомбинантный эритропозтин, дистантное preconditionирование, неоваскулогенез.

Перспектива применения рекомбинантного эритропозтина для фармакологического preconditionирования в настоящее время не вызывает сомнения. В ряде работ показана способность препарата активировать цитопротекторные механизмы [3, 5]. Исследования последних лет показали, что в результате preconditionирования не только снижается объем некротической зоны, но и стимулируются процессы восстановления ишемизированных тканей, важную роль в которых играет неоангиогенез [4]. Нами исследовано влияние дистантного ишемического preconditionирования и рекомбинантного эритропозтина в субэритростимулирующей дозе на неоангиогенез в ишемизированной мышце голени крысы.

Материалы и методы

Опыты проводили на половозрелых самках белых крыс линии *Wistar*, мас-

сой 250-300 г. Состояние микроциркуляторного русла мышц оценивали по результатам лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и гистологического исследования.

Ишемию мышц голени моделировали на правой задней конечности [1]. Дистантное ишемическое preconditionирование осуществляли десятиминутным пережатием левой бедренной артерии (наложением жгута на верхнюю треть бедра) с последующей тридцатиминутной реперфузией непосредственно перед моделированием патологии, на третьи и пятые сутки [2, 3]. Рекомбинантный эритропозтин вводили подкожно в субэритростимулирующей дозе 50 МЕ/кг на первые, третьи и пятые сутки эксперимента [2, 3]. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel версии 10.0. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среднее значение уровня микроциркуляции в интактной мышце голени крыс составляет 526 ± 34 ПЕ. После моделирования ишемии мышц голени уровень микроциркуляции в них резко снижается, восстановление его начинается лишь после 14-ти суток, однако до 90-х суток остается достоверно ниже значения, зарегистрированного в группе интактных животных. Учитывая это, а также литературные данные [1], как наиболее информативные рассмотрены 28-е сутки (361 ± 8 ПЕ), 21-е рассматривались как промежуточные (322 ± 6 ПЕ).

При оценке уровня микроциркуляции в опытных группах было выявлено, что проведение дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и введение рекомбинантного эритропозтина (ЕРО) способствуют эффективному и равнозначному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс. Показатели ЛДФ в этих группах достоверно выше таковых в контрольной группе на соответствующем сроке (ДИП: 21-е сутки – (450 ± 8 ПЕ) $p < 0,05$, 28-е сутки – (702 ± 23 ПЕ) $p < 0,05$; ЕРО: 21-е сутки – (441 ± 10 ПЕ) $p = 0,00065$, 28-е сутки – (753 ± 13 ПЕ) $p < 0,05$). Достоверных отличий между показателями в названных группах выявлено не было (21-е сутки: $p = 0,7$; 28-е сутки: $p = 0,08$). Сочетанное применение дистантного ишемического preconditionирования и рекомбинантного эритропозтина также привело к увеличению показателей ЛДФ до значений, достоверно отличающихся от таковых в контрольной группе на соответствующем сроке (21-е сутки – (461 ± 20 ПЕ) $p = 0,00003$; 28-е сутки – (725 ± 24 ПЕ) $p < 0,05$) и не имеющих достоверных отличий от показателей в группе с применением ДИП (21-е сутки:

$p = 0,53$; 28-е сутки: $p = 0,50$) и ЕРО (21-е сутки: $p = 0,62$; 28-е сутки: $p = 0,34$). Уровень микроциркуляции во всех опытных группах на 21-е сутки приближается к показателям в группе интактных животных, а на 28-е сутки значительно выше. Результаты гистологического исследования так же не выявили достоверных отличий между опытными группами, в ишемизированных мышцах голени крыс отмечено усиленное новообразование капилляров, более выраженное на 28-е сутки. То есть компенсаторное восстановление регионарного кровообращения в ишемизированных мышцах животных опытных групп произошло до 28-х суток эксперимента. В контрольной серии восстановление исходного значения наблюдается значительно позже (в срок до 3 мес.).

Выводы. В данном исследовании мы показали, что дистантное ишемическое preconditionирование и рекомбинантный эритропозтин оказывают равноценное стимулирующее влияние на неоваскулогенез в ишемизированной мышце голени крысы. Полученные результаты позволяют проводить дальнейшие экспериментальные исследования возможности фармакологического preconditionирования рекомбинантным эритропозтином.

Список литературы

1. Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакология. 2008. Т. 71. № 3. С. 23-25.
2. Колесник И.М., Покровский М.В., Лазаренко В.А. и др. / Влияние дистантного preconditionирования на выживаемость ишемизированных тка-

ней // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3. № 3. С. 214-217.

3. Колесник И.М., Покровский М.В., Лазаренко В.А. / Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином – новые возможности оптимизации выживаемости ишемизированных тканей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 3. С. 32-36.

4. Gustavsson M., Mallard C., Vannucci S.J. et al. Vascular response to hypoxic preconditioning in the immature brain // J Cereb Blood Flow Metab. 2007. Vol. 27. P. 928-938.

5. Moon C., Krawczyk M., Paik D. et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 316. P. 999-1005.

Pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia

I.M. Kolesnik, M.V. Pokrovskii, T.G. Pokrovskaya, O.S. Gudyrev,
L.M. Danilenko, M.V. Korokin, S.A. Alekhin, A.P. Grigorenko,
O.A. Staroseltseva, I.N. Dolgikova, O.I. Bratchikov, O.V. Molchanova,
D.A. Efremenkova, O.S. Polianskaia, V.A. Filimonov

The possibility of stimulation the neovaskulogenea by distant ischemic preconditioning and recombinant erythropoietin with a suberitrostimuliruyushey dose in the ischemic leg muscles of rats was studied. It was found that distant preconditioning and recombinant erythropoietin equally improve microcirculation in the equivalent model used due to the stimulation the neovascularogenesis.

Key words: pharmacological preconditioning, recombinant erythropoietin, distant preconditioning, neovascularogenesis.

«Стоимость болезни» и обоснование протоколов интенсивной фармакотерапии у пациентов с тяжелой термической травмой

Д.В. Кондрашова, Е.В. Елисеева, Б.И. Гельцер

Дальневосточный окружной медицинский центр, Владивосток
Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Контактная информация: Кондрашова Дарья Васильевна vl_medpharm@mail.ru

В результате исследования, на основании расчета «стоимости болезни», разработки комплексных медицинских услуг для оказания специализированной помощи пациентам с тяжелой ожоговой травмой на этапе интенсивной терапии, ЛПУ выступило инициатором оптимизации комплексных медицинских услуг и пересмотра тарифов на лекарственное обеспечение пациентов с термической травмой.

Ключевые слова: термическая травма, протоколы фармакотерапии.

Ожоговая травма остается одной из наиболее сложных проблем медицины ввиду массивного поражения тканей, тяжести шока и эндогенной интоксикации, частого развития полиорганной дисфункции, наличия местных и генерализованных инфекционных осложнений, высокого уровня летальности. Лекарственное обеспечение пациентов с ожоговой травмой является важной составляющей и требует значительных финансовых затрат, особое место в формуляре ожогового отделения занимают антибактериальные препараты. Стоимость койко-дня в ожоговом отделении является одной из наиболее высоких; при наличии такого отделения в хирургическом стационаре более 50% расходов приходится на содержание ожогового центра, что требует совершенствования эффективности использования имеющихся ресурсов.

Цель. Разработать протоколы интенсивной фармакотерапии пациентов с тяжелой термической травмой и рекомендации по совершенствованию лекарственного обеспечения ожогового отделения.

Материалы и методы

Ретроспективный и проспективный анализ «стоимости болезни», ABC-, VEN-, XYZ-, DDD-анализ.

Результаты и их обсуждение

Принимались во внимание все случаи, отвечающие критериям включения:

- возраст от 18 до 60 лет;
- ожоговая травма с глубиной ожога II – IIIБ степени;
- площадь поражения от 40 до 80% поверхности тела;
- индекс Франка > 60 единиц;
- непосредственное поступление в палату реанимации и интенсивной терапии.

При расчетах учитывались следующие затраты:

- использованные во время лечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой лекарственные препараты;
- компоненты крови;
- выполненные в период госпитализации медицинские услуги.