

Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом

Толкач А.Б.¹, Долгих В.Т.²

The influence of reamberin on oxygen balance, oxidative stress and lung dysfunction in patients with abdominal sepsis

Tolkach A.B., Dolgikh V.T.

¹ Омская областная клиническая больница, г. Омск

² Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Толкач А.Б., Долгих В.Т.

Цель исследования — изучить влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию при абдоминальном сепсисе. Авторами изучено действие реамберина на окислительный стресс и метаболические нарушения у 64 пациентов с абдоминальным сепсисом. Для коррекции окислительных процессов и метаболических нарушений в лечении пациентов использовали антигипоксикант реамберин. Установлено, что реамберин оказывает положительное влияние на кислородтранспортную функцию крови и метаболические процессы при абдоминальном сепсисе через состояние гибернации — адаптивного ответа органов и систем на эндотоксемию, для создания экономично выгодных условий функционирования жизненно важных органов и организма в целом. Авторы полагают, что в основе патогенеза полиорганной недостаточности у пациентов с абдоминальным сепсисом лежат первично возникающие нарушения метаболизма и энергетический дефицит в органах и системах, а вторично — тканевая гипоксия.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, оксидативный стресс, гипоксия, реамбиерин.

The investigation was dedicated to the exploration of reamberin influence on oxidative stress and metabolic disturbances in 64 patients with abdominal sepsis. The authors used reamberin for correction of oxidative processes and metabolic disturbances for treatment of the patients with abdominal sepsis. The authors registered that reamberin improved the oxygen-transport function of the blood and metabolic processes during the abdominal sepsis via the hibernation condition — a form of adaptive reaction of organs and systems during the endotoxemia for creation of more effective environment for functioning of main organs and the whole organism. The authors show that the main pathogenetic mechanisms for multiorgan dysfunction are metabolic disturbances and energy deficiency in organs and systems with subsequent tissue hypoxia.

Key words: abdominal sepsis, oxidative stress, hypoxia, reamberin.

УДК 616.94-02:616.381:615.276

Введение

Несмотря на многочисленные клинико-экспериментальные исследования, сепсис остается важнейшей медицинской, демографической и экономической проблемой человечества [2, 16], летальность варьирует от 20 до 50%, а у пациентов с септическим шоком достигает 40—70% [15]. Патогенез синдрома полиорганной недостаточности до конца не ясен. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе абдоминального

сепсиса заложен механизм активации окислительных процессов вследствие интенсификации образования свободных радикалов и других высокоактивных окислителей [10]. Усиление свободнорадикального окисления приводит к напряжению, а в последующем к истощению механизмов антиоксидантной защиты [7, 14]. Возникает дисбаланс окислительно-антиокислительных процессов и развивается окислительный стресс, вызывающий изменение физико-химических свойств биомембран и активности липид-зависимых ферментов, обеспечивающих метаболиче-

ские, транспортные, регуляторные и рецепторные функции клеток [1].

В связи с этим дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушении процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играет главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [4, 9]. Это определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии, направленной на обеспечение адекватной тканевой перфузии и оксигенации, клеточного метаболизма. Логично предположить, что назначение препаратов, обладающих антигипоксическим действием, патогенетически обосновано. Согласно литературным источникам, для коррекции гипоксии и нормализации метаболических процессов в клетках и тканях при критических состояниях возможно применение раствора соединений янтарной кислоты — реамберина [6]. В этой связи представляется актуальным изучить влияние реамберина на кислородный баланс и легочную дисфункцию при абдоминальном сепсисе.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 64 пациента с абдоминальным сепсисом в возрасте ($38,7 \pm 2,5$) года, поступивших в хирургическую клинику Омской областной клинической больницы по поводу гнойного перитонита с клиникой абдоминального сепсиса. При поступлении у больных отмечались признаки интоксикации, полиорганной недостаточности. Тяжесть общего состояния по шкале SAPS достигала ($10,5 \pm 1,31$) балла, SAPS II — ($26,2 \pm 1,13$) балла, SOFA — ($5,0 \pm 0,56$) балла, APACHE III — ($43,43 \pm 2,78$) балла с прогнозом летальности от 12 до 25% по разным интегральным шкалам. Всем пациентам проведена лапаротомия с целью санации очага воспаления, дэскалационная антибактериальная и интенсивная инфузионная терапия. Стандартную терапию получал 51 пациент (I группа), у 13 пациентов (II группа) стандартная терапия дополнялась ежедневной инфузией реамберина 1,5%-го в объеме 450 мл в течение 5—7 сут. Среднее пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии составило ($5,6 \pm 0,7$) сут. Исследования проводили на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сут. Контролем служили 28 здоровых лиц того же возраста (III группа).

Параметры кислородного баланса определяли с помощью газового анализатора Вауег-348 (Англия).

Кровь для исследований одновременно забирали из бедренной артерии и подключичной вены. Для оценки системы транспорта кислорода определяли содержание кислорода в артериальной (C_aO_2 , об%) и венозной (C_vO_2 , об%) крови; его доставку (DO_2 , мл/(мин · м²)); потребление (VO_2 , мл/(мин · м²)), коэффициент утилизации кислорода (KVO_2 , %) и альвеолярно-артериальный градиент $pO_2(A-a)$. Рассчитывали фракцию шунта (Q_s/Q_t) [3]. Определяли концентрацию глюкозы, лактата, пирувата, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Производили расчет коэффициента «лактат — пируват», который можно рассматривать в качестве показателя соотношения $NAD \cdot H_2/NAD^+$ в клетке [8]. Коэффициент метаболической дисфункции легких (КМДЛ, усл. ед.) рассчитывали по предложенной авторами формуле: $VHCMM_{арт}/VHCMM_{вена}$. Коэффициент дыхательных изменений (КДИ, усл. ед.) определяли методом интегральной реографии на компьютерном реографе «МИЦАР-рео» (г. Санкт-Петербург). Регистрацию хемилюминесценции (светосумма свечения, усл. ед.) цельной крови, усиленную люминолом, осуществляли аппаратом «Хемилуминомер-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилуминограмм на принтер [12].

Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов Statistica-6, «Биостатистика», возможностей программы Microsoft Excel. Анализ различий между средними значениями показателей в исследуемых группах проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для анализа силы связи показателей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Величина доверительного интервала, который принят за статистически достоверный в представленном исследовании, 95% (уровень значимости *p* принят равным 0,05). Данные представлены в виде $M \pm m$, где *M* — среднее значение, *m* — стандартное отклонение среднего.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии больных с абдоминальным сепсисом и включением в комплексную терапию реамберина на 1-е и 3-е сут наблюдения отмечалось снижение доставки кислорода соответственно на 44,2 и 45,6% по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию, но оставалось выше уровня контрольных значений соответственно на 11,2% в 1-е сут и было на уровне контрольных значений на 3-е сут (табл. 1). На этом фоне уменьшилось потребление кислорода на 23,7

и 51,2% по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, однако оказалось выше контрольных значений на 24,7 и 3,4% соответственно. Ко-

эффициент утилизации кислорода на фоне инфузии реамберина на 1-е и 3-и сут оставался на уровне контрольных значений.

Таблица 1

Влияние реамберина на кислородный режим у больных с абдоминальным сепсисом ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные (64 человека)	Группа	Послеоперационный период, сут				III группа (29 человек)
			1-е	3-е	7-е	14-е	
Гемоглобин, г/л	107,0 ± 2,9***	I (51 человек)	101,0 ± 5,9***	98,0 ± 3,2***	103,0 ± 5,4***	115,0 ± 5,2**	138,0 ± 3,9
		II (13 человек)	105,0 ± 3,5***	97,0 ± 5,2***	98,0 ± 4,6***	98,0 ± 5,0***	
C _a O ₂ , мл/100 мл	13,5 ± 0,5***	I	14,10 ± 0,71***	13,90 ± 0,61***	15,80 ± 0,89**	15,80 ± 0,56***	18,90 ± 0,49
		II	14,20 ± 0,38***	14,50 ± 0,46***	16,00 ± 0,44***	13,40 ± 0,73***	
DO ₂ , мл/(мин·м ²)	753,0 ± 35,3***, ++	I	1045,0 ± 49,4***	967,0 ± 60,2***	1070,0 ± 50,9***	866,0 ± 37,6***	525,0 ± 9,3
		II	584,0 ± 40,1***, ^^	527,0 ± 49,0^^	613,0 ± 31,9* ^^	513,0 ± 13,2^^	
VO ₂ , мл/(мин·м ²)	221,0 ± 9,6***, ++	I	245,0 ± 17,8***	318,0 ± 18,8***	693,0 ± 97,5***	691,0 ± 9,5***	150,0 ± 3,2
		II	187,0 ± 3,4***, ^^	155,0 ± 17,0^^	198,0 ± 19,1* ^^	327,0 ± 9,6***, ^^	
КУО ₂ , %	28,70 ± 1,03	I	26,70 ± 2,26	30,40 ± 1,77	77,60 ± 0,83***	72,20 ± 5,98***	29,00 ± 3,00
		II	30,70 ± 1,63	31,90 ± 0,67	28,70 ± 2,55^^	68,40 ± 3,91***	
C _v O ₂ , мл/100 мл	10,9 ± 0,4***	I	9,80 ± 0,55**	9,06 ± 0,47**	6,10 ± 0,85	5,20 ± 0,95	6,20 ± 0,76
		II	10,30 ± 0,42***	11,70 ± 0,74***, ^	11,90 ± 0,63***, ^^	6,90 ± 0,35	
p _a O ₂ (A-a), мм рт. ст.	20,2 ± 1,8*, ++	I	23,90 ± 1,99**	22,90 ± 2,16**	20,30 ± 2,13*	23,50 ± 2,02**	13,20 ± 2,47
		II	10,00 ± 2,25^^	29,30 ± 1,86***, ^	24,10 ± 2,61**	18,50 ± 3,79	
КМДЛ, усл. ед.	1,05 ± 0,03**	I	1,07 ± 0,04*	1,06 ± 0,03**	1,09 ± 0,04**	1,18 ± 0,04***	0,94 ± 0,01
		II	1,14 ± 0,07**	1,12 ± 0,05**	1,07 ± 0,02***	1,05 ± 0,03***, ^	
Q _v /Q _n , усл. ед.	0,31 ± 0,01***	I	0,32 ± 0,03***	0,29 ± 0,02***	0,17 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,01
		II	0,29 ± 0,01***	0,28 ± 0,01***	0,28 ± 0,02***, ^	0,15 ± 0,01	
Коэффициент дыхательных изменений, усл. ед.	3,40 ± 0,38***	I	3,90 ± 0,47***	4,30 ± 0,35***	2,30 ± 0,17***	1,90 ± 0,25*	1,30 ± 0,03
		II	3,80 ± 0,42***	1,10 ± 0,06***, ^^	1,30 ± 0,07^^	1,80 ± 0,19**	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: I группа — больные, получавшие стандартную терапию; II группа — больные, получавшие реамберин; III группа — контрольная; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по отношению к контролю; ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$ между I и II группами; † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$, ††† — $p < 0,001$ между исходными данными и II группой.

Полученные данные могли свидетельствовать о том, что окислительно-восстановительные процессы в эти сроки в организме шли в соответствии с метаболическими потребностями и не отличались от контрольных показателей.

На 7-е сут наблюдения у пациентов с абдоминальным сепсисом на фоне применения реамберина отмечалось достоверное увеличение доставки и потребления кислорода на 16,8 и 32,3% по сравнению с контролем, но оставалось ниже показателей группы больных, получавших стандартную терапию, соответственно на 42,7 и 71,4%. Коэффициент утилизации кислорода оставался на контрольных значениях. Можно предположить, что через неделю интенсивной терапии больных с абдоминальным сепсисом с использованием реамберина метаболические процессы протекали в нормальном режиме в отличие от гиперметаболизма, который наблюдали в группе больных

со стандартной терапией. Возможно, имелась тенденция к гипометаболизму, о чем может свидетельствовать увеличение содержания кислорода в артериальной крови на 10,3% по сравнению с предыдущими сутками.

Содержание кислорода в венозной крови превышало контрольные значения на 91,9% и значения группы со стандартной терапией на 95,1%. Полагаем, что в условиях имеющегося метаболизма обеспечение тканей и органов кислородом было адекватно их метаболическим потребностям. Именно состояние гипометаболизма сочетается с состоянием гибернации («бездействия») миокарда, которое регистрировали у этой группы пациентов на фоне применения реамберина как проявление адаптивного процесса.

На 7-е сут коэффициент дыхательных изменений не отличался от контрольных значений и свидетельствовал, что в данный период исследования у пациентов не

регистрировались нарушения функции внешнего дыхания (как легочно-сердечного, так и смешанного генеза).

На 14-е сут наблюдения обращало на себя внимание достоверное увеличение потребления и утилизации кислорода выше контрольных значений на 118,3 и 135,9%, но оставалось ниже аналогичных показателей группы больных, получавших стандартную терапию, на 52,7 и 5,3%. Утилизация кислорода у здорового человека при физической нагрузке может возрастать в 2,4 раза [11]. Характерно, что доставка кислорода и содержание его в артериальной крови в динамике снизились и были меньше, чем у больных, получавших стандартную терапию, на 40,8 и 14,8%. Выявленные изменения на 14-е сут в виде увеличения потребления и утилизации кислорода со снижением доставки могут свидетельствовать о восстановлении метаболизма, а не гипоксии и купировании состояния оглушенности и гибернации в клетках и тканях органов. Об этом свидетельствовало снижение уровня кислорода в артериальной крови на 14,8% ниже группы со стандартной терапией, на 29,1% ниже контрольных значений и на 16,3% — предыдущих суток. При этом содержание кислорода в венозной крови соответствовало контрольным значениям.

Кислородзависимая бактерицидность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови (суммарно оцениваемая по уровню хемилюминесценции крови), которая отражает продукцию свободных радикалов кислорода, у пациентов с абдоминальным сепсисом была исходно снижена (табл. 2). Зарегистрировано снижение хемилюминесценции крови и люминолзависимой хемилюминесценции в 1-е сут на 24,5 и 96,3% по сравнению с контрольными значениями и на 92,8 и 91,8% по сравнению с аналогичными значениями группы со стандартной терапией. В ответ на инфузии реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом на 3-и и 7-е сут регистрировалась гиперергическая реакция — увеличение люминолзависимой хемилюминесценции соответственно на 243,9 и 218,8% по отношению к контрольным значениям и на 305 и 1 878% по отношению к аналогичным показателям группы со стандартной терапией. Резкое повышение интенсивности свечения в присутствии люминола — усилителя

хемилюминесценции — связано с образованием активных форм кислорода. Конечная цель фагоцитоза — обезвреживание чужеродного материала — осуществляется в процессе образования активных форм кислорода: супероксидного анионрадикала, перекиси водорода, синглетного кислорода [5]. В присутствии миелопероксидазы в клетке из перекиси водорода образуется гипохлорит. Продукты восстановленного кислорода — его активные формы и гипохлорит обладают высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Они обеспечивают реализацию антибактериальных, антипаразитарных функций фагоцитов. Способность к генерации активных форм кислорода отражает и характеризует состояние, а также функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета. Такая гиперергическая реакция, которую мы наблюдали на 3-и и 7-е сут, свидетельствовала о высокой фагоцитарной активности клеток.

В этих условиях интенсивно функционировали ферменты как анти-, так и прооксидантной систем. На этом фоне на 3-и сут наблюдения отмечалось снижение общей активности антиоксидантной системы — интенсивность хемилюминесценции плазмы уменьшилась на 38,6% по сравнению с группой пациентов со стандартной терапией и на 43,3% по сравнению с контролем, что, по-видимому, связано с повышенным расходом антиоксидантов на нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов.

Через неделю наблюдения на фоне использования реамберина у пациентов с абдоминальным сепсисом отмечено увеличение общей активности антиоксидантной системы на 18,7% по отношению к контрольному значению и на 67,3% — по отношению к группе больных со стандартной терапией. Это может быть обусловлено метаболическими перестройками и торможением использования антиоксидантов в других реакциях, не связанных с инактивацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а это позволяет на некоторое время повысить их концентрацию.

На 14-е сут наблюдения зарегистрирован спад люминолзависимой хемилюминесценции, которая является интегральным показателем генерации активных форм кислорода, на 31,3% по отношению к контролю и на

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции (светосумма свечения) при абдоминальном сепсисе при стандартной терапии и с применением реамберина, усл. ед. ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Группа	Послеоперационный период, сутки	III группа
------------	-----------------	--------	---------------------------------	------------

	(64 человека)		1-е	3-е	7-е	14-е	(29 человек)
Кровь сразу	40,5 ± 2,3***,+++	I (51 человек)	44,5 ± 3,30***	4,5 ± 1,20	3,4 ± 0,83	4,4 ± 0,61	4,3 ± 0,37
		II (13 человек)	3,2 ± 0,73^^^	6,3 ± 2,28	23,8 ± 1,06*** ^^	7,5 ± 0,59*** ^^	
Кровь инкубированная	20,1 ± 1,5***,+++	I	27,8 ± 2,15***	51,6 ± 5,80	9,8 ± 3,24***	95,2 ± 3,50**	60,8 ± 12,04
		II	2,3 ± 0,90*** ^^	209,2 ± 25,12*** ^^	193,8 ± 22,05*** ^^	41,8 ± 1,25^^	
Плазма	3,05 ± 0,4**	I	3,57 ± 0,52**	1,58 ± 0,215	1,213 ± 0,13**	0,96 ± 0,17**	1,71 ± 0,10
		II	1,90 ± 0,53^	0,97 ± 0,11** ^	2,03 ± 0,10* ^^	1,09 ± 0,27*	
Моча	4,97 ± 0,12***,+++	I	5,07 ± 0,19***	2,07 ± 0,25***	3,15 ± 0,63***	2,81 ± 0,11***	17,65 ± 0,77
		II	4,12 ± 0,14*** ^^	2,82 ± 0,10*** ^	2,76 ± 0,47***	3,94 ± 0,46*** ^	

56,1% — к аналогичному показателю группы со стандартной терапией. Эти изменения свидетельствовали о снижении фагоцитарной активности лейкоцитов, прекращении поступления продуктов перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и продолжающемся действии антиоксидантов. На этом фоне общая активность антиоксидантной системы снизилась на 36,3% по отношению к контрольным значениям, хотя и оставалась выше на 13,5% по сравнению с аналогичным показателем группы со стандартной терапией, что обусловлено, возможно, истощением компенсаторных возможностей организма или с повышенным расходом антиоксидантов. Это может свидетельствовать об инактивации процессов ПОЛ, уменьшении интоксикации и высокой антиоксидантной активности реамберина.

Обращает на себя внимание зависимость между коэффициентом утилизации кислорода и внутрилегочным шунтированием на фоне инфузии реамберина (табл. 3). Чем выше фракция шунта, тем ниже коэффициент утилизации кислорода с коэффициентом корреляции $r_{\text{КУО}_2\text{-Q}_i/\text{Q}_t} = -0,99$, что и наблюдалось в группе больных со стандартной терапией. Можно предположить, что внутрилегочное шунтирование как компенсаторная реакция сдерживало повышение коэффициента утилизации кислорода, направленное на предупреждение гиперметаболизма в органах и тканях, в том числе и в легких. На фоне использования реамберина и повышенной активности антиоксидантной системы на 3-и и 7-е сут отмечалось снижение коэффициента дыхательных изменений на 74,9 и 43,8% по отношению к аналогичным показателям группы со стандартной терапией и соответствовало уровню контрольных значений, стабильные значения коэффициента утилизации кислорода на уровне контроля, что может быть обусловлено феноменом гистерезиса (оглушенности — бездействия) и в легочной ткани.

На 1-е, 3-и и 7-е сут отмечалось увеличение показателя внутрилегочного шунта на 123,0; 115,3 и

115,3% выше контрольных значений. Возможно, роль внутрилегочного шунтирования при стандартной терапии абдоминального сепсиса была направлена на подавление гиперметаболизма в организме, в то время как при использовании реамберина внутрилегочный шунт подавлял имеющийся метаболизм и препятствовал повышению доставки, потребления кислорода и коэффициента утилизации кислорода, создавая феномен оглушенности легких. На 14-е сут в группе больных, получавших реамберин, зафиксировано снижение содержания кислорода в артериальной крови на 29,1% по отношению к контрольным значениям и на 14,8% по отношению к группе со стандартной терапией, повышение коэффициента дыхательных изменений соответственно аналогичным показателям контрольной группы на 41,5%, повышение коэффициента утилизации кислорода и нормализация внутрилегочного шунтирования, что в совокупности являлось признаком активации метаболических процессов в организме, в том числе и в легких.

Таблица 3
Корреляционная зависимость между коэффициентом утилизации кислорода, внутрилегочным шунтом и коэффициентом метаболической дисфункции легких при различных методах терапии

Коэффициент корреляции	Традиционная терапия	Применение плазмафереза	Применение реамберина
$r_{\text{КМДЛ-Q}_i/\text{Q}_t}$	-0,81	0,41	0,75
$r_{\text{КУО}_2\text{-КМДЛ}}$	0,67	0,55	-0,67
$r_{\text{КУО}_2\text{-Q}_i/\text{Q}_t}$	-0,97	0,79	-0,99

Интересен тот факт, что в условиях использования реамберина отмечалась отрицательная корреляционная связь между метаболической дисфункцией легких и коэффициентом утилизации кислорода — $r_{\text{КУО}_2\text{-КМДЛ}} = -0,67$. Повышение метаболизма в легких ведет к снижению коэффициента утилизации кислорода, что, очевидно, является благоприятным моментом, направленным на сохранение адекватного метаболизма, уменьшит возможности образования активных форм кислорода и дисфункции легкого.

Увеличение альвеолярно-капиллярного градиента по кислороду на 3-и, 7-е и 14-е сут на 121,9; 82,5 и 40,1% по отношению к контрольным значениям обусловлено внутрилегочным шунтированием, увеличением внеклеточной жидкости и наблюдаемым в этот период увеличением общего периферического, рабочего и удельного сосудистого сопротивления. Это, возможно, также оказывает положительный эффект, направленный на ограничение потребления и утилизации кислорода и инактивизацию метаболизма. Ве-

роятно, показатели p_aO_2 и респираторный индекс p_aO_2/FiO_2 не отражают истинной картины обмена кислорода в организме и не значимы.

Анализируя полученные биохимические данные (табл. 4), можно отметить, что на фоне использования реамберина в комплексной терапии абдоминального сепсиса на 3-и и 7-е сут не отмечается всплеска активности окислительно-восстановительных процессов,

Таблица 4

Влияние реамберина на метаболические показатели крови больных с абдоминальным сепсисом ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Послеоперационный период, сут				III группа
		1-е	3-е	7-е	14-е	
Глюкоза, ммоль/л	I	7,1 ± 0,46***	6,2 ± 0,28***	6,7 ± 0,40***	6,4 ± 0,25***	4,70 ± 0,13
	II	6,1 ± 0,36**	5,0 ± 0,3^	5,0 ± 0,31^	4,9 ± 0,19^^	
Мочевая кислота, мкмоль/л	I	345 ± 28,3**	420 ± 28,5***	257 ± 17,4	245 ± 25,3	243,0 ± 10,0
	II	285 ± 28	475 ± 18,3***	285 ± 15,7*	271 ± 20,5	
Молочная кислота, ммоль/л	I	1,84 ± 0,20	1,48 ± 0,21	1,09 ± 0,16*	1,43 ± 0,21	1,48 ± 0,09
	II	2,48 ± 0,20***^	0,75 ± 0,07***^	1,47 ± 0,03^	4,26 ± 0,13***^^	
ЛДГ, У/л	I	359 ± 32,4***	297 ± 22,0***	349 ± 7,2***	341 ± 31,3***	151,0 ± 3,9
	II	386 ± 10,1***	307 ± 21,7***	333 ± 8,8***	317 ± 99,3***	
ПВК, мкмоль/л	I	254 ± 9,5***	225 ± 12,0***	216 ± 15,3***	210 ± 17,8***	97,0 ± 8,9
	II	236 ± 19,0***	239 ± 23,0***	143 ± 10,0***^^	220 ± 18,0***	
ΔL (избыток лактата), усл. ед.	I	0,03 ± 0,26*	0,44 ± 0,08**	0,13 ± 0,06*	-0,10 ± 0,03*	-1,34 ± 0,58
	II	0,16 ± 0,35*	0,16 ± 0,02*^	0,39 ± 0,08**^	0,56 ± 0,08**^^	
Лактат / пируват, усл. ед.	I	11,7 ± 1,27***	8,9 ± 0,76***	7,7 ± 1,21***	12,5 ± 1,87***	20,80 ± 0,19
	II	9,8 ± 0,80***	3,1 ± 0,12*^^	7,6 ± 0,60***	12,4 ± 1,70***	
LGI, лактат-глюкозный индекс, %	I	16,5 ± 0,48	13,0 ± 2,83	-286,7 ± 25,50***	-67,5 ± 12,40***	17,60 ± 0,77
	II	16,7 ± 0,75	-11,0 ± 1,74***^^	-9,1 ± 2,50***^^	-44,5 ± 4,05***	

процессов ПОЛ. В этот период у пациентов выявляется уменьшение гипергликемии на 19,4 и 25,7% по отношению к группе со стандартной терапией, а показатели не отличаются от контрольных значений.

Отмечается тенденция к снижению на 3-и сут и достоверное уменьшение на 7-е сут уровня пирувата у пациентов с использованием реамберина в сравнении с больными, получавшими стандартную терапию. Обращает на себя внимание значительное снижение уровня молочной кислоты через 3 сут — ее концентрация оказалась на 49,4% меньше таковой в контроле и при стандартной терапии.

Отсутствие на 3-и и 7-е сут при лечении реамберинем гипергликемии, уменьшение содержания пирувата и лактата свидетельствовали о сохранении энергетического обеспечения клетки. Кроме того, значительное снижение уровня молочной кислоты, нормогликемия, снижение пирувата могли косвенно отражать процессы, связанные с гипометаболизмом на фоне использования реамберина, и сохранение при

этом процессов аэробного гликолиза. Об ограничении интенсивности процессов ПОЛ свидетельствовало снижение уровня мочевой кислоты — промежуточного продукта пуринового обмена — на 7-е и 14-е сут. Обращало на себя внимание увеличение активности ЛДГ на протяжении всего периода наблюдения, превышавшее контрольные значения и не отличавшееся от аналогичных показателей группы со стандартной терапией.

На 14-е сут регистрировалось увеличение содержания лактата и пирувата на 197 и 4,7% по отношению к аналогичным показателям группы стандартной терапии. И хотя уровень глюкозы был ниже на 23,6%, чем в группе со стандартной терапией, и не отличался от контрольных значений, при этом лактат-глюкозный индекс, указывающий на процент глюкозы, превращенной в лактат, был выше контрольных значений в 3 раза и мог отражать повышенный расход глюкозы в процессе гликолиза. Избыток лактата — показатель адекватности окислительно-восстановительных процес-

сов в клетке — имел тенденцию к увеличению на всем протяжении исследований и достигал максимальных значений на 14-е сут, значительно превосходя аналогичный показатель группы контроля и группы со стандартной терапией. Все это свидетельствовало о происходившей энергетической и метаболической перестройке на 14-е сут лечения с использованием реамберина, что, возможно, обусловлено процессами восстановления метаболизма с тенденцией в сторону гиперметаболизма.

Предполагается, что концентрация лактата не обязательно увеличивается в условиях ишемии и гипоксии тканей, поскольку перемещение вещества между интра- и экстрацеллюлярными секторами может требовать участия энергозависимых транспортных систем. А также способность к продукции лактата определяется сохранностью доставки глюкозы, которая в условиях тяжелой гипоксии резко падает. Кроме того, увеличение уровня лактата в сыворотке крови может быть обусловлено не только ишемией (гипоксией), но и, напротив, гиперметаболическим состоянием [13]. Использование в качестве показателя не абсолютных величин, а соотношения лактат — пируват позволяет дифференцировать состояние гипоксии и гиперметаболизма. Наблюдаемое снижение этого коэффициента ниже уровня контроля на всем протяжении исследования свидетельствовало в пользу метаболических перестроек. Как видно из данных исследований, минимальное снижение коэффициента лактат — пируват (ниже уровня контроля в 6,7 раза) отмечалось на 3-и сут, что совпадало по времени с состоянием гипометаболизма и, вероятно, сопровождалось торможением окислительных процессов и гликолиза, состоянием энергодефицита. На 14-е сут данный коэффициент оказался ниже контрольного уровня лишь в 1,6 раза, что свидетельствовало о восстановлении углеводного обмена, адекватной утилизации глюкозы, восстановлении окислительных процессов в клетке, регенерации клеточного фонда окисленной формы NAD, что имеет важное значение для поддержания нормального метаболизма в клетках тканей и органов организма. Логично предполагать, что увеличение уровня молочной кислоты, пирувата и активности ЛДГ на 14-е сут должно интерпретироваться как признак активации гликолиза и гиперметаболического состояния, поэтому эти показатели не стоит рассматривать изолированно.

Заключение

Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии больных с абдоминальным сепсисом патогенетически обосновано, поскольку оказывает выраженное антигипоксическое и антиоксидантное действие путем нормализации окислительно-восстановительных процессов и подавления интенсивности процессов ПОЛ, активации фагоцитарного звена иммунитета через состояние гипометаболизма и гибернации. Полученные результаты дают возможность предположить, что в основе патогенеза полиорганной недостаточности у пациентов с абдоминальным сепсисом лежат нарушения метаболизма и энергодефицит в органах и системах и как вторичное состояние — тканевая гипоксия.

Литература

1. *Алиев С.А., Султанов Г.А., Эфендиев М.А.* Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические ас-

Толкач А.Б., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию...

- пекты ее коррекции при гнойном перитоните // Вестн. интенсив. терапии. 2003. № 2. С. 20—27.
2. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // Вестник интенсивной терапии. 2010. № 4. С.3—8.
 3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Нистратов С.Л., Разживин В.Л. Карманный справочник анестезиолога. М.: Новости, 1998. 248 с.
 4. Грицук С.Ф., Вячкилева Н.К. Изменение метаболизма в мозге и печени при сепсисе // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. 2010. Т. 7, № 1. С. 21—27.
 5. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии мозга. М.: Знание, 2000. 344 с.
 6. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И. и др. Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркотическом периоде у детей // Вестн. интенсив. терапии. 2004. № 4. С. 28—31.
 7. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вестн. РАМН. 2004. № 1. С. 34—40.
 8. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию // Рос. биомед. журн. 2000. № 1. С. 32—36.
 9. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей. Петрозаводск, 2004. 291 с.
 10. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. 2010. Т. 7, № 1. С. 48—57.
 11. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с.
 12. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995. 23 с.
 13. Харитонова Т.В., Александрович Ю.С. Использование церебрального микродиализа в практике нейроинтенсивной терапии // Вестн. интенсив. терапии. 2006. № 1. С. 16—21.
 14. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock // Crit. Care Med. 2008. V. 36. P. 296—327.
 15. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. 2007. V. 35, № 12. P. 2686—2692.
 16. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Metaanalysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 193—203.

Поступила в редакцию 08.07.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

А.Б. Толкач — д-р мед. наук, зав. отделением реанимации Омской ОКБ (г. Омск).

В.Т. Долгих — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ОГМА (г. Омск).

Для корреспонденции

Толкач Алла Борисовна, e-mail: tolkach_omsk@rambler.ru