

С.Л. ЗЫБЛЕВ, З.А. ДУНДАРОВ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОСТРОМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Изучить эффективность применения лекарственного средства «Цитофлавин» у пациентов с острым гастродуоденальным язвенным кровотечением.

Материал и методы. В исследование включено 76 пациентов, которые разделены на две группы. Первая группа – в комплекс интенсивной терапии включен препарат «Цитофлавин». Вторая группа – проводилась традиционная терапия острой кровопотери. Исследовали количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, биохимические показатели крови, кислотно-основное состояние, газы и электролиты крови пациентов. Изучали уровень антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови.

Результаты. При поступлении наблюдалось выраженное истощение антиоксидантных свойств сыворотки крови пациентов и значительное увеличение в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью. На протяжении 48 часов сыворотка крови пациентов второй группы имела прооксидантную активность, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. Сыворотка крови пациентов первой группы через 24 часа имела антиоксидантную активность. Через 48 часов показатель АОА не отличался от показателя здоровых людей. У всех пациентов при поступлении наблюдались гипергликемия, гиперуремия, гиперазотемия и гиперурикемия. В течение первых суток в первой группе биохимические показатели крови достигли нормальных значений. Выявлена высокая эффективность применения антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» для коррекции метаболических постгеморрагических нарушений. Введение антиоксидантного комплекса ликвидирует превалирование перекисных процессов и купирует окислительный стресс, развившийся в результате острой тяжелой кровопотери. В первой группе отмечено снижение продолжительности пребывания пациентов в стационаре и снижение летальности по сравнению со второй группой.

Заключение. В результате тяжелой кровопотери развивается окислительный стресс с истощением системы антиоксидантной защиты организма, что потенцирует возникновение органной дисфункции. Стандартная схема лечения не позволяет восполнить антиоксидантный потенциал организма и снизить процессы перекисного окисления. Применение антиоксидантов при острой кровопотере является эффективной мерой купирования окислительного стресса, что улучшает результат лечения пациентов данной категории.

Ключевые слова: гастродуоденальное кровотечение, тяжелая кровопотеря, окислительный стресс, антиоксиданты

Objectives. To examine the effectiveness of using the drug "Citoflavin" in patients with the acute gastroduodenal ulcer bleeding.

Methods. The research enrolled 76 patients divided into two groups. In the first group the drug "Citoflavin" was included into the complex of intensive therapy. In the second group the traditional therapy of acute blood loss was carried out. The number of erythrocytes, hemoglobin concentration, blood biochemical values, acid-base balance, gases and blood electrolytes of patients were evaluated. The level of antioxidant activity (AOA) of the blood serum was analyzed.

Results. On admission the significant depletion of the antioxidant properties of blood serum and a significant increase substances with prooxidant activity have been observed. Within 48 hours the blood serum of patients of the second group had prooxidant activity testifying to the development of oxidative stress. After 24 hours blood serum of the first group had antioxidant activity. After 48 hours AOA rate did not differ from the rate of healthy people. Hyperglycemia, hyperuremia, hyperasotemia and hyperuricemia were observed in the blood biochemical analysis of all patients on admission. During the first day the blood biochemical parameters reached the normal values in the first group. High efficiency of the antioxidant complex "Citoflavin" for the correction of metabolic posthemorrhagic changes has been found out. Introduction of the antioxidant complex eliminates the prevalence of peroxidation processes and prevent the oxidative stress which has developed as a result of acute severe blood loss. In the first group the reduction of hospital stay length and mortality in comparison with the second group have been registered.

Conclusions. As a result of severe blood loss the oxidative stress with the depletion of the antioxidant defense system of the organism has developed that exponentiates the occurrence of the organ dysfunction. Standard treatment regimen does not allow to fill the antioxidant capacity of the body and reduce the peroxidation processes. The use of antioxidants at acute blood loss is known as the effective measure of oxidative stress cupping improves the treatment results of patients.

Keywords: gastroduodenal bleeding, severe blood loss, oxidative stress, antioxidants

Novosti Khirurgii. 2014 Mar-Apr; Vol 22 (2): 155-163

Application of antioxidants in acute gastroduodenal ulcer bleeding

S.L. Zyblev, Z.A. Dundarov

Введение

Проблема гастродуоденальных кровотечений остается на сегодняшний день одной из наиболее актуальных в медицине. Неблагоприятный исход лечения язвенных кровотечений наблюдается в группе пациентов пожилого возраста, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и при массивной кровопотере. Терапия острой кровопотери сложна, разнонаправлена и многогранна. Несмотря на внедрение в практику новых хирургических, эндоскопических и медикаментозных методов лечения, летальность в группе пациентов с тяжелыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями остается высокой и составляет от 15% до 50% [1]. Комплексные мероприятия, направленные на лечение пациентов с острой кровопотерей, должны основываться на четком понимании патогенетических механизмов, происходящих при данной патологии. В то же время остаются невыясненными вопросы патогенеза полиорганной недостаточности, вызванной кровопотерей тяжелой степени.

Возникшая гиповолемия вызывает компенсаторный периферический ангиоспазм с нарушением микроциркуляторного кровотока. Данные процессы обуславливают гипоперфузию тканей с развитием тканевой ишемии, при прогрессировании которой в условиях дефицита кислорода и энергетических субстратов включаются патохимические реакции на клеточном и субклеточном уровнях, что сопровождается накоплением недоокисленных кислородом продуктов обмена. Митохондриальный метаболизм переходит на анаэробный путь окисления, который быстро вызывает накопление лактата с развитием метаболического ацидоза [2]. Данные процессы приводят к ингибированию активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий с развитием энергетического дефицита и нарушением свободно-радикальных процессов. В условиях гипоксии и энергодифицита нарушается утилизация кислорода, блокируется его полное четырехэлектронное восстановление, что приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК) с дальнейшей активацией каскада окислительных реакций [3].

Если в норме АФК и продукты перекисного окисления вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и находятся под контролем антиоксидантной системы организма, то в возникшей ситуации возникает дисбаланс системы перекисное окисление — антиоксидантная система [4]. Нарушение этого

баланса в результате острой кровопотери обуславливает запуск цепных реакций перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса, являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающего как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий. В связи с этим происходит активация компенсаторного метаболического потока по сукцинатоксидазному пути окисления взамен окислительного фосфорилирования [4].

Наряду с прямым повреждающим действием АФК на клеточные структуры, важным является АФК-индуцируемый процесс увеличения уровня свободного кальция [5]. Благодаря повышению уровня Ca^{2+} активируются Са-зависимые нейтральные протеазы, фосфолипазы и другие факторы разрушения клеточных структур, которые в дальнейшем губительно влияют на клеточные органеллы и на клетку в целом независимо от уровня перекисного окисления липидов [5]. Однако после отмены перегрузки Ca^{2+} и снижения его уровня начавшиеся патологические процессы не прекращаются, что свидетельствует о необратимости процесса или о включении следующих Са-независимых процессов в повреждении [5]. Таким образом, активация свободно-радикального окисления связана с целым комплексом процессов внутриклеточного повреждения. Первостепенным является временной фактор, а эффективность лечения напрямую зависит от его учета, так как активация последующей стадии не всегда может быть предупреждена и купирована ингибиторами предыдущей.

Из сказанного следует, что для коррекции клеточной гипоксии в результате острой кровопотери активация процессов окислительного фосфорилирования достигается повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в митохондрии клеток [6]. Сукцинат является активным антигипоксантом направленного митохондриального действия [7]. Окисление сукцината в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы, особенностью которой является локализация на внутренней поверхности мембран митохондрий и независимость ее активности от уровня интенсивности процессов окислительного фосфорилирования, что позволяет сохранить митохондриальную энергосинтезирующую функцию в условиях ишемии и гипоксии. Этот эффект сукцината обусловлен не только активаци-

ей сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы [6, 8]. Сукцинат снижает в крови концентрацию такого маркера гипоксии как лактат, накапливающегося в клетке уже на ранних стадиях гипоксии. Одним из подобных препаратов является «Цитофлавин», который представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина-мононуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР).

Таким образом, «Цитофлавин» обладает механизмами лечебного действия, которые делают его перспективным препаратом в интенсивной терапии постгеморрагической гипоксии. Принципы биохимической коррекции гипоксии тканей, нормализации тканевого метаболизма и восстановления свободно-радикальных процессов свидетельствуют о перспективности его использования.

В литературе уделяется большое внимание эффективности применения антиоксидантных лекарственных средств при кровотечении, однако клинические данные о состоянии антиоксидантной защиты организма при кровотечении противоречивы и изучены недостаточно [9, 10, 11].

Нами было экспериментально доказана эффективность применения лекарственного средства «Цитофлавин» при острой кровопотере тяжелой степени. Однако клиническая эффективность применения данного лекарственного средства в комплексной терапии гастроуденальных язв, осложненных кровотечением, изучена недостаточно, несмотря на ее очевидную научно-практическую значимость.

Целью данного исследования является изучение эффективности применения антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» у пациентов с острым гастроуденальным кровотечением.

Материал и методы

Проанализированы клинические наблюдения и результаты комплексного обследования 76 пациентов с острыми гастроуденальными язвенными кровотечениями, находившихся на лечении в УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Средний возраст пациентов составил – 53,2±6 года. Мужчин было – 49 (64%), женщин – 27 (36%). Все пациенты разделены на две группы. Обе группы были сопоставимы по полу (Fisher exact p, two-tailed p=0,475), возрасту (Mann–Whitney U-test, p=0,531) и сопутствующей патологии (Mann–Whitney

U-test, p=0,761). Первую группу составили пациенты, в комплекс интенсивной терапии которых включен препарат «Цитофлавин» – 25 пациентов. Во второй группе (51 пациент) проводилась традиционная терапия в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2004 г. №200 «Протоколы диагностики и лечения больных при оказании медицинской помощи в критических состояниях».

Для включения в первую группу пациенты должны были соответствовать всем перечисленным ниже критериям: возраст старше 16 лет, мужской или женский пол, отсутствие беременности, подтвержденное гастродуоденальное кровотечение язвенной этиологии при помощи фиброгастроуденального исследования, отсутствие в анамнезе аллергических реакций на компоненты применяемого антиоксидантного комплекса.

Для включения во вторую группу пациенты должны были соответствовать всем перечисленным ниже критериям: возраст старше 16 лет, мужской или женский пол, отсутствие беременности, подтвержденное гастродуоденальное кровотечение язвенной этиологии при помощи фиброгастроуденального исследования.

В исследование не были включены пациенты в терминальном состоянии, с нестабильной гемодинамикой и вазопрессорной поддержкой, а так же с показателями парциального напряжения кислорода в крови менее 60 мм рт. ст.

Клиническое исследование проведено в соответствии Хельсинкской декларации (1975) и одобрено комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Диагностика проводилась на основании жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, клинико-лабораторных показателей и результатах эзофагофиброгастроуденоскопии («Olympus»). Интенсивность кровотечения и степень кровопотери определяли используя показатели шокового индекса (ШИ) Алговера – Бурри (M. Allgover, C. Burri, 1967) и формулы Мура (M. D. Moore, 1959). Биохимический анализ крови проводили унифицированным методом на напольном автоматическом биохимическом анализаторе BS 300. Количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина измеряли на гематологическом анализаторе Nixon. Исследование кислотно-основного состояния, газов и электролитов венозной крови проводили на анализаторе Stat Profile® Critical Care Xpress, США.

Метод определения антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой и позволяет определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т.В. Сироты в модификации А.И. Грицука [12]. Измерения проводили путем определения оптической плотности (в условных единицах) каждые 5 секунд в течение 105 секунд (1,75 минута) на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО) при длине волны 347 нм. Реакция автоокисления адреналина в карбонатном буфере (рН=10,55) при комнатной температуре была использована в качестве контрольной пробы. Изменение оптической плотности в единицу времени ($\Delta E/\Delta t$) оценивали как скорость автоокисления адреналина. Эта величина интенсивности реакции принималась за 100%. В аналогичных условиях измеряли скорость автоокисления адреналина в опытных пробах, в которые до внесения адреналина добавляли сыворотку крови. Способность биологических материалов ингибировать эту реакцию оценивается как антиоксидантная активность, а активация данной реакции в присутствии материалов – как прооксидантная. Степень ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычисляли по формуле: $(1 - \Delta E_{\text{оп.}} / \Delta E_{\text{контр.}}) \times 100\%$, где $\Delta E_{\text{оп.}}$ и $\Delta E_{\text{контр.}}$ – скорости реакции автоокисления адреналина в присутствии и отсутствии сыворотки крови, соответственно.

Данные обработаны с помощью программы "Statistica 6,1" (Stat Soft, GS-35F-5899H). Статистическую обработку результатов, относящихся к категории количественных данных, проводили с использованием модулей «Основные статистики и таблицы», «Параметрические статистики», «Непараметрические статистики».

Статистический анализ осуществляли с использованием параметрических и непараме-

трических методов. Нормальность полученных данных определяли используя Shapiro-Wilk's test. Количественные параметры представлены: в случае соответствия закона распределения нормальному – в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); в случае, когда распределение отличалось от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%-й (LQ) – нижний квартиль и 75%-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann-Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку), критерий Fisher exact p, two-tailed (для анализа различий двух независимых групп по качественному признаку) и критерий Wilcoxon (для анализа различий двух зависимых групп по количественному признаку). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Результаты

Все пациенты с острым гастродуоденальным кровотечением поступали в стационар до 48 часов от начала кровотечения с шоковым индексом более 0,99 и объемом кровопотери превышающим 20% ОЦК.

При поступлении обе группы имели схожие клинические данные, представленные в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что при поступлении обе группы пациентов были сопоставимы по выраженности гемодинамических нарушений (Mann-Whitney U-test, $p=0,945$), анемического синдрома (Mann-Whitney U-test, $p=0,871$), по числу рецидивов (Fisher exact p, two-tailed $p=0,572$), по оперативной активности (Fisher exact p, two-tailed $p=0,577$). В результате включения в комплексную терапию антиоксидантного комплекса «Цитофлавин», в первой группе наблюдалось статистически значимое снижение продолжительности пребывания пациентов в стационаре (Mann-Whitney U-test, $p=0,031$) и снижение летальности по сравне-

Таблица 1

Клинические данные пациентов при поступлении (Me [25%; 75%])

Показатель	Первая группа	Вторая группа
ШИ	1,15 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,45]
Объем кровопотери по Моог, мл	1880 [1200; 2200]	1840 [1500; 2400]
Рецидив, чел (%)	6 (24%)	13 (25,5%)
Оперировано, чел (%)	4 (16%)	9 (17,6%)
Койко-день	12,4 [12; 15]*	15,2 [12; 18]
Умерло, чел (%)	3 (12%)	10 (19,6%)

Примечание: * – статистически значимо по сравнению со второй группой при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели анти-прооксидантной активности сыворотки крови (Ме [25%;75%])

Группы	Анти-прооксидантная активность сыворотки, %		
	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Первая группа	- 67,6 [-74; -58]*	+35 [+24; +47]**	+54 [+43; +65]**,***
Вторая группа	- 62 [-69; -53]*	- 58,4 [-63; -50]**,****	- 52,1 [-64; -41]**,****
Норма		+56,2 [+45; +68]	

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с нормой при $p < 0,05$; ** – статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$; *** – статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$; **** – статистически значимо по сравнению с первой группой того же периода при $p < 0,05$.

нию со второй группой с 19,6% до 12%.

При изучении анти-прооксидантной активности сыворотки крови пациентов первой и второй группы получены следующие данные, представленные в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что сыворотка крови здорового человека обладает определенным уровнем АОА равной 562 ед. акт./мл, что составило 56,2% ингибирования реакции автоокисления адреналина в присутствии такой сыворотки.

Ускорение реакции автоокисления адреналина, свидетельствующее о прооксидантной активности сыворотки крови пациентов, было выявлено при поступлении в первой и второй группах, причем значимых отличий в показателях этих групп не наблюдалось (Mann–Whitney U-test, $p=0,231$). Ускорение реакции автоокисления адреналина в присутствии сыворотки крови пациентов первой группы составило 67,6%, а в присутствии сыворотки второй группы – 62%. Столь выраженное истощение антиоксидантных свойств сыворотки крови пациентов обеих групп и значительное увеличение в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью, свидетельствует о некомпенсированном усилении свободно-радикальных процессов, являющихся важным звеном в формировании органной дисфункции. Следует заметить, что на протяжении 48 часов сыворотка крови пациентов второй группы имела выраженную прооксидантную активность, которая значимо не отличалась от показателя этой группы при поступлении (Wilcoxon test, $p=0,119$). Так ускорение реакции автоокисления адреналина в присутствии сыворотки крови данной группы через

48 часов после поступления составило 52,1%. Активация прооксидантных свойств крови у пациентов этой группы свидетельствует о развитии окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты в ответ на острую кровопотерю.

В свою очередь сыворотка крови пациентов первой группы уже через 24 часа имела антиоксидантную активность с тенденцией к росту. Так через 48 часов в присутствии такой сыворотки ингибирование реакции автоокисления адреналина составило 54%, что значимо не отличалось от показателя здоровых людей (Mann–Whitney U-test, $p=0,152$).

Тяжесть кровопотери подтверждалась достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови исследуемых групп, с нарастанием анемии в течение 48 часов. Анемический синдром тяжелой степени наблюдался в обеих группах, а показатели не имели значимых отличий между группами (Mann–Whitney U-test, $p=0,205$). Снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина было статистически значимо по сравнению с показателями при поступлении в обеих группах (таблица 3).

Проведенные исследования показали, что у пациентов исследуемых групп при поступлении в биохимических анализах крови наблюдались значимые гипергликемия, гиперуремия, гиперазотемия и гиперурикемия (таблица 4). В течение первых суток в первой группе наблюдалась нормализация биохимических показателей крови, что указывало на восстановление клеточного метаболизма в связи с купированием процессов перекисного окисления и ликвидации каскада патологических

Таблица 3

Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови пациентов исследуемых групп (Ме [25%-75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Er, $\times 10^{12}$ (первая)	3,43 [3,05; 3,8]	3,2 [2,95; 3,45]	3,04 [2,65; 3,44]*
Er, $\times 10^{12}$ (вторая)	3,3 [2,7; 3,8]	2,93 [2,86; 3,2]	2,94 [2,75; 3,12]*
Hb, г/л (первая)	102,8 [88,5; 117]	93 [83,5; 101,5]*	93,3 [85; 101,5]*
Hb, г/л (вторая)	99 [88,5; 109,5]	90,6 [78; 100]	90 [80; 105]*

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови
пациентов исследуемых групп (Ме [25%-75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Мочевая кислота, мкмоль/л (первая)	363,3 [270; 490]	297,5 [230; 365]*	260 [200; 310]**
Мочевая кислота, мкмоль/л (вторая)	370 [274; 510]	322 [300; 360]*	332 [330; 370]**
Мочевина, ммоль/л (первая)	13 [6,1; 15,8]	7,9 [4,45; 11,3]*	5,1 [4,3; 6,3]**
Мочевина, ммоль/л (вторая)	14,6 [6,9; 16,5]	21,3 [8; 44,3]**	19,3 [6; 42,6]**
Креатинин, ммоль/л (первая)	113 [101; 118]	71 [53; 89]*	57 [47; 77]**
Креатинин, ммоль/л (вторая)	143 [123; 183]	103 [90; 115]**	70 [60; 80]**
Белок, г/л (первая)	56 [54; 58]	58 [51; 59]	63 [62; 66]
Белок, г/л (вторая)	56 [53; 59]	52 [43; 57]	53,7 [45; 64]
Глюкоза, ммоль/л (первая)	10,2 [8,2; 10,2]	6,5 [5,0; 8,0]*	5,25 [4,6; 5,8]**
Глюкоза, ммоль/л (вторая)	10,8 [8,6; 11,4]	9,3 [6,0; 12,5]*	8,85 [7,9; 10,8]**
Билирубин, ммоль/л (первая)	28 [12,2; 50]	26 [14; 43]	22 [14; 36]*
Билирубин, ммоль/л (вторая)	24 [10,2; 47]	20,8 [20; 26,5]	28 [12,2; 39]

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$; ** – статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$; *** – статистически значимо по сравнению с первой группой того же периода при $p < 0,05$.

процессов, инициированных АФК, ведущих к клеточному повреждению.

Исследования электролитного обмена не выявили значимого отличия в показателях электролитов крови пациентов обеих групп, что представлено в таблице 5. Отмечалась значимая гиперкалиемия во второй группе на 2-е сутки, связанная вероятно с продолжающейся тканевой гипоксией. Интересен факт присутствия значимой гиперкальциемии у пациентов второй группы, нарастающей в течение 48 часов, что так же свидетельствует о прогрессировании свободно-радикальных нарушений с активацией Ca^{++} - опосредованных повреждающих эффектах.

Изучение параметров кислотно-основного состояния крови пациентов исследуемых групп показало наличие метаболического лактатацидоза (таблица 6) при поступлении в обеих группах, о чем свидетельствовала высокая концентрация лактата, которая сопровождалась снижением pH, падением уровня стандартных бикарбонатов крови (HCO_3^-) и увеличением дефицита оснований (SBE). Компенсаторной гипервентиляцией можно объяснить снижение

pCO_2 , с которым, отчасти, связано изменение содержания бикарбонатов и наличие дефицита оснований.

Наиболее полно антигипоксикантные эффекты «Цитофлавина» отразились на показателях кислородного баланса организма и проявились на тканевом уровне, что подтверждено значимым снижением уровня лактата через 48 часов в первой группе пациентов в отличие от показателя второй группы (Mann–Whitney U-test, $p=0,037$), свидетельствуя о более выраженной коррекции тканевого метаболизма в условиях постгеморрагической гипоксии.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают существующие в литературе представления о том, что кровь здорового человека обладает выраженной АОА. В результате тяжелой кровопотери, развития острой гиповолемии и последующей компенсаторной централизации кровообращения, происходит нарушение тканевой перфузии, приводящей к микроциркуляторным расстройствам и развитию ишемии.

Таблица 5

Показатели электролитного обмена (Ме [25%-75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Na^+ , ммоль/л (первая)	132 [121; 141]	135,5 [128; 143]	136 [126; 142]
Na^+ , ммоль/л (вторая)	136,4 [136; 138]	141,5 [141; 143]	142 [140; 144]
K^+ , ммоль/л (первая)	4,6 [4,2; 5,4]	4,3 [4,1; 4,75]	4,0 [3,8; 4,55]*
K^+ , ммоль/л (вторая)	4,3 [4,2; 4,43]	4,7 [4,6; 4,7]*	4,8 [4,3; 5,4]**
Cl^- , ммоль/л (первая)	102 [91; 108]	103 [97; 109]	105 [96; 110]
Cl^- , ммоль/л (вторая)	102,8 [98; 106]	108,5 [106; 111]*	107 [105; 109]*
Ca^{++} , ммоль/л (первая)	1,03 [0,86; 1,19]	1,09 [1,07; 1,2]	1,15 [0,95; 1,35]*
Ca^{++} , ммоль/л (вторая)	1,01 [0,84; 1,16]	1,23 [1,19; 1,27]**	1,26 [1,1; 1,46]**

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$; ** – статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$; *** – статистически значимо по сравнению с первой группой того же периода при $p < 0,05$.

Показатели кислотно-основного состояния (Ме [25%-75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
pH (первая)	7,34 [7,0; 7,36]	7,39 [7,34; 7,43]	7,4 [7,36; 7,45]*
pH (вторая)	7,31 [7,09; 7,33]	7,14 [7,08; 7,32]*,***	7,1 [6,98; 7,22]*,***
Лас, ммоль/л (первая)	2,25 [2,2; 2,8]	1,37 [1,3; 1,4]*	1,2 [1,0; 1,4]*
Лас, ммоль/л (вторая)	2,15 [2,1; 2,75]	1,95 [1,9; 2,5]***	1,9 [1,75; 2,4]***
HCO ₃ ^{-std} , ммоль/л (первая)	21,85 [20,4; 23,5]	23,5 [20,4; 25,6]*	24,25 [23,5; 25]*
HCO ₃ ^{-std} , ммоль/л (вторая)	21,35 [20,2; 22,8]	20,2 [19,5; 22,8]***	21,2 [19,5; 23,8]***
SBE, ммоль/л (первая)	-3,55 [-4,1; -2,2]	-0,93 [-3,9; 1,3]*	-0,35 [-1,4; 0,7]**
SBE, ммоль/л (вторая)	-3,45 [-4,0; -2,4]	-3,0 [-3,7; -2,8]***	-2,8 [-3,3; -2,1]***
pCO ₂ , мм рт.ст. (первая)	33 [31,5; 34,5]	37 [33,2; 39,1]*	36,8 [32,5; 40,7]*
pCO ₂ , мм рт.ст. (вторая)	31 [29,5; 32]	40 [39; 41]*	39 [37; 44]*,***
pO ₂ , мм рт.ст. (первая)	67 [62; 73]	69 [60; 83]	84,7 [74,3; 95]**
pO ₂ , мм рт.ст. (вторая)	65 [61; 74]	64,4 [60,4; 68,3]***	74,4 [70,4; 88,3]*,***
SO ₂ , % (первая)	84,4 [82,6; 86,1]	85 [81; 98]	96 [94,5; 97,2]*
SO ₂ , % (вторая)	82 [80,2; 84]	84 [82,2; 86]***	87 [84,5; 91,2]*,***

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$; ** – статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$; *** – статистически значимо по сравнению с первой группой того же периода при $p < 0,05$.

В сложившейся ситуации происходит с одной стороны стимуляция анаэробного гликолиза и развитие метаболического лактат-ацидоза, а с другой – резкая активация перекисных процессов, ведущих к истощению системы антиоксидантной защиты крови и последующим некомпенсированным накоплением продуктов пероксидного стресса, обладающих выраженной прооксидантной активностью. В связи с этим при поступлении в исследуемых группах сыворотка крови имела выраженную прооксидантную активность.

Факт приобретения сывороткой крови выраженной АОА у пациентов первой группы уже через 24 часа с последующим значимым ростом на протяжении 48 часов, свидетельствует о наличии у препарата «Цитофлавин» антиоксидантных свойств (таблица 2).

В стрессовой ситуации адренергическое влияние на углеводный обмен проявляется мобилизацией гликогена и активацией глюконеогенеза, косвенным свидетельством которого является гипергликемия и повышенное содержание мочевины крови за счет протеолиза и последующей утилизации аминокислот. Вполне вероятно, что возникающая гиперурикемия и увеличение концентрации мочевины происходит за счет усиления канальцевой реабсорбции уратов и мочевины, а также активации катаболизма аденилатов. Данная реакция организма весьма целесообразна, поскольку, с одной стороны, она стабилизирует аденилатный пул тканей, а с другой, – высокий уровень мочевой кислоты в крови, обеспечивает выполнение многих важнейших регуляторных функций, в частности, повышает антиоксидантный потенциал крови, в качестве триггера инициирует различные адаптивные реакции, опосредует

вазоконстрикторные реакции, принимает участие в формировании состояния инсулинорезистентности [13]. Последнее, в свою очередь, приводит к ограничению утилизации мышечной и жировой тканей глюкозы, необходимой для обеспечения функций глюкозозависимых тканей – нервной ткани и эритроцитов, что, в конечном итоге, способствует развитию так называемого «диабета травмы» [14].

Инсулинорезистентность, развивающаяся в условиях острой кровопотери, ограничивает возможность протекания в организме синтетических процессов, создавая предпосылки для формирования состояния «гиперметаболизма» с резким преобладанием катаболических процессов. Их косвенным свидетельством является увеличение содержания мочевой кислоты в крови пациентов второй группы, мочевины, креатинина на фоне гипергликемии, что в значительной мере обусловлено активацией протеолиза и последующей утилизацией аминокислот в реакциях глюконеогенеза, поддерживающего гипергликемию.

Перечисленные нарушения в конечном итоге приводят к прогрессированию метаболических расстройств, формированию отрицательного азотистого баланса и развитию полиорганной недостаточности с соответствующей клинической манифестацией [15].

С другой стороны, в условиях острой постгеморрагической гипоксии происходит избыточное образование АФК, которые наряду с прямым повреждающим действием на клеточные структуры индуцируют не менее важные последующие процессы. Наиболее существенным из АФК-индуцированных является увеличение уровня другого важнейшего мессенджера – свободного кальция [6].

Таким образом, в результате острой кровопотери можно говорить о системном нарушении клеточного гомеостаза, существенным патогенетическим элементом которого является развитие окислительного стресса, с последующим истощением антиоксидантного потенциала крови и накоплением в ней метаболитов, обладающих выраженной прооксидантной активностью, в связи с чем сыворотка крови приобретает прооксидантные свойства.

Использование метаболических антигипоксантов, содержащих сукцинат, в комплексной терапии острой кровопотери приводит к снижению интенсивности реакций перекисного окисления с «обрывом» каскада процессов, инициированных АФК, приводящих к клеточной деградации и развитию органной дисфункции. Причины данного положительного эффекта связаны с ранним включением сукцината в комплексную терапию постгеморрагической гипоксии. Важным является временной фактор, так как своевременное ингибирование начальной стадии свободно-радикальных нарушений может прервать комплекс процессов внутриклеточного повреждения.

Выводы

1. В условиях острой гипоксии, вызванной тяжелой кровопотерей, происходит развитие окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты организма, что проявляется в активации прооксидантной активности крови.

2. Установлено, что дисбаланс в анти-прооксидантной системе организма усугубляет нарушение метаболизма с превалированием процессов катаболизма, что потенцирует вознижение органной дисфункции.

3. Консервативная терапия, включающая стандартную схему лечения, не способна восполнить антиоксидантный потенциал организма и снизить процессы перекисного окисления.

4. Раннее применение антиоксидантов в комплексе лечебных мероприятий при острой кровопотере является эффективной мерой профилактики окислительного стресса и улучшения результатов лечения пациентов данной категории.

Конфликт интересов отсутствует

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Гомельский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получили.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тактика лечения больных с язвенными гастроуденальными кровотечениями / Н. В. Лебедев [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 4. – С. 76–79.
2. Симоненков А. П. О единстве тканевой гипоксии и шока / А. П. Симоненков, В. Д. Фдоров // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 73–76.
3. Murphy M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M. P. Murphy // Biochem J. – 2009 Jan 1. – Vol. 417, N 1. – P. 1–13.
4. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И. Н. Пасечник // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – № 3. – С. 27–30.
5. Сазонтова Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
6. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк) : пособие для врачей / В. В. Афанасьев. – СПб. : Тактик-Студио, 2005. – 44 с.
7. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма : учебное пособие / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов. – СПб. : Лань, 1998. – 82 с.
8. Лукьянова, Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2004. – № 2. – С. 2–11.
9. Моргунов С. С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастроуденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 9. – С. 7–75.
10. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки / В. А. Ступин [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 58–63.
11. Свободно-радикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е. В. Силина [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 64–70.
12. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // Биомед. химия. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 601–608.
13. So A. Uric acid transport and disease / A. So, B. Thorens // J Clin Invest. – 2010 Jun. – Vol. 120, N 6. – P.1791–99.
14. Почепень О. Н. Нутритивная поддержка у тяжелообожженных / О.Н. Почепень. – Минск : БелМАПО, 2009. – 25 с.
15. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: introduction and methodology / A. Mesejo [et al.] // Nutr Hosp. – 2011 Nov. – Vol. 26. – Suppl. 2. – P. 1–6.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, д. 5,
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,

кафедра хирургических болезней №2
с курсами детской хирургии, анестезиологии
и реаниматологии,
тел. раб.: +375 232 48-24-11,
e-mail: S.zyblev@yandex.by,
Зыблев Сергей Леонидович

Сведения об авторах

Зыблев С.Л., ассистент кафедры хирургических болезней №2 с курсами детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Дундаров З.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 с курсами детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Поступила 9.12.2013 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

**В соответствии с планом Министерства Здравоохранения Республики Беларусь
16-17 октября 2014 г. в г. Брест состоится
XV СЪЕЗД ХИРУРГОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ»**

Организаторы съезда: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Белорусская ассоциация хирургов, Управление здравоохранения Брестского облисполкома, Белорусский государственный медицинский университет.

Основные научные направления съезда:

1. Достижения и пути совершенствования организации оказания хирургической помощи населению Республики Беларусь.
2. Современные направления развития неотложной абдоминальной и торакальной хирургии.
3. Эндоскопические и малоинвазивные методы лечения хирургической патологии: настоящее и будущее.
4. Трансплантация органов и тканей, клеточные технологии в хирургии: достижения и перспективы.
5. Нестандартные ситуации в хирургической практике.
6. Инновации в хирургии.

Официальные языки съезда: белорусский, русский, английский.

Тезисы принимаются до **1 мая 2014 года**. e-mail: 15congressby@gmail.com

Дополнительную информацию о подготовке съезда и требованиях к публикуемым материалам Вы можете получить на следующих сайтах:

<http://www.surgery.by>; <http://www.hospital.brest.by>; <http://www.recipe.by>