КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИИ И ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

С. С. Моргунов, А. В. Матвеев

МУЗ городская клиническая больница № 2, Ижевск ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Correction of Hypoxia and Free Radical Oxidation Processes in Gastroduodenal Hemorrhages

S. S. Morgunov, A. V. Matveyev

Municipal Clinical Hospital No. 2, Izhevsk Izhevsk State Medical Academy

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности применения субстратного антигипоксанта-антиоксиданта Реамберина в коррекции тканевой гипоксии и СРО у больных с кровопотерей тяжелой степени язвенной этиологии. В работе представлены результаты исследования по применению Реамберина в терапии постгеморрагической гипоксии с одновременной оценкой метаболизма и показателей системы ПОЛ-АОС у больных с ЯГДК. Материалы и методы. Обследовано 36 пациентов с ЯГДК с дефицитом ОЦК -30-40% и глобулярный объём — 50—60%. Системная гемодинамика исследовалась методом ИРГТ реоанализатором «Диамант». Определяли и рассчитывали показатели кислородтранспортной функции крови. Для экспресс-диагностики и оценки суммарного состояния процессов СРО использовали методику регистрации активированной Н₂О₂ хемилюминесценции в присутствии Fe⁺². О нарушениях метаболизма судили по уровню концентрации лактата и глюкозы. *Результаты*. Установлено, что острая кровопотеря язвенной этиологии вызывает выраженные расстройства системной гемодинамики и микроциркуляции, нарушения метаболизма, кислородного баланса и тканевой перфузии, интенсифицирует процессы СРО и ПОЛ, а использование Реамберина 1,5% в объеме 800 мл/сут позволяет существенно уменьшить степень специфических поражений клеточного метаболизма при критических состояниях — тканевой гипоксии, дисфункции МХ, активации СРО, дисбаланса системы ПОЛ-АОС. Заключение. Показано, что включение Реамберина в интенсивную терапию острой кровопотери позволяет снизить степень проявления тканевой гипоксии, улучшает процессы доставки и потребления кислорода. Препарат активирует антиоксидантную систему и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных тканях, уменьшает тяжесть патологических эффектов гипоксии при реперфузии и реоксигенации. Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения, гемодинамика, гипоксия, кислородный баланс, метаболизм, свободнорадикальное окисление, лактат, Реамберин.

The present investigation was to study the clinical efficacy of the substrate antihypoxant-antioxidant Reamberin used in the correction of tissue hypoxia and free radical oxidation (FRO) in patients with severe blood loss of ulcerous etiology. The paper presents the results of the investigation of Reamberin used in the therapy of posthemorrhagic hypoxia, by simultaneously evaluating metabolism and the parameters of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidative system (AOS) in patients with ulcerative gastroduodenal hemorrhage (UGDH). Materials and methods. Thirty-six patients with UGDH with a circulating blood volume (CBV) deficit of 30-40% and a globular volume of 50-60% were examined. Systemic hemodynamics was examined by the integral body theography method by means of a Diamant rheoanalyzer. The values of blood oxygen-transport function were determined and calculated. For rapid expression and evaluation of the summary state of FRO, a procedure for the recording of activated H₂O₂ chemiluminescence was used in the presence of Fe²⁺. Metabolic disturbances were judged from the concentration of lactate and glucose. Results. Acute blood loss of ulcerous etiology has been found to cause significant systemic hemodynamic and microcirculatory disorders and impairments of metabolism, oxygen balance, and tissue perfusion and to intensify FRO and LPO processes, and the use of 1.5% Reamberin in a volume of 800 ml/day substantially reduces the degree of specific cell metabolic disturbances in critical conditions, such as tissue hypoxia, mitochondrial dysfunction, FRO activation, LPO-AOS imbalance. Conclusion. Inclusion of Reamberin in the intensive care of acute blood loss diminishes the manifestations of tissue hypoxia and improves oxygen delivery and consumption. The agent activates the antioxidative system, inhibits LPO processes in the ischemic tissues, and reduces the severity of pathological effects of hypoxia during reperfusion and reoxygenation. Key words: ulcerative gastroduodenal hemorrhage, hemodynamics, hypoxia, oxygen balance, metabolism, free radical oxidation, lactate, Reamberin.

Несмотря на прогресс медицинской науки и клинической практики, проблема терапии язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) в начале XXI века сохраняет свою актуальность. За

последние 15 лет распространенность язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в структуре общей заболеваемости населения России возросла и составляла к концу XX века 6,5 на 1000 человек [1].

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки основным танатогенетическим фактором выступает такое осложнение, как желудочнокишечное кровотечение тяжелой степени кровопотери. Общая летальность при этой патологии не имеет тенденции к снижению и составляет 5—14% (А. А. Гринберг, 1995; Ү. Текапt et al., 1995), а после оперативного вмешательства — до 35,2% (А. А. Курыгин, В. В. Румянцев, 1992; Р. Qvist et al., 1994).

Патологические эффекты острой кровопотери связаны, в первую очередь, со снижением объема циркулирующей крови (ОЦК). Следствием этого являются активация симпатической и эндокринной систем, централизация кровообращения, нарушения периферического кровотока и микроциркуляции, ишемия и развитие гипоксии органов и тканей [2]. При чрезмерной выраженности, продолжительности этих реакций и срыве адаптационных механизмов, развивается шок.

При острой кровопотере усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий (МХ) [3, 4]. Вместо окислительного фосфорилирования активируется компенсаторный метаболический поток по сукцинатоксидазному пути окисления. Следовательно, для коррекции клеточной гипоксии его активация должна достигаться повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в МХ клеток [5].

Одним из перспективных направлений в коррекции тканевой гипоксии и свободнорадикального окисления (СРО) является использование в интенсивной терапии субстратных антигипоксантов-антиоксидантов. Активно изучается действие препаратов (Реамберин, цитофлавин, мексидол и др.), обладающих антигипоксантными и антиоксидантными свойствами и включающих в себя соли янтарной кислоты (сукцинат). Янтарная кислота (ЯК) является активным антигипоксантом направленного митохондриального действия [6, 7]. Окисление сукцината в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы, особенностью которой является локализация на внутренней поверхности мембран МХ, и независимость ее активности от уровня интенсивности процессов окислительного фосфорилирования, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию МХ в условиях ишемии и гипоксии даже при блокировании цитохромного участка дыхательной цепи МХ. Этот эффект ЯК обусловлен не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы. ЯК снижает в крови концентрацию таких маркеров гипоксии, как лактат и пируват, накапливающихся в клетке уже на ранних стадиях гипоксии [8].

Одним из новых антигипоксантов-антиоксидантов и энергопротекторов для инфузионной терапии, содержащих ЯК, является отечественный препарат Реамберин (НТФФ «Полисан», СПб, Россия). Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом. Он широко и успешно применяется в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии при многих критических состояниях [9—12].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности применения Реамберина в коррекции тканевой гипоксии и СРО у больных с кровопотерей тяжелой степени язвенной этиологии.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер и осуществлялось в период с 2003 по 2005 гг. Обследовано 36 пациентов с ЯГДК в возрасте от 17 до 80 лет (46.9 ± 18.1), поступивших в экстренном порядке с признаками геморрагического шока и тяжелой степенью кровопотери (дефицит ОЦК — 30—40%). В процессе лечения всем больным проводили диагностические мероприятия и интенсивную терапию, соответственно тяжести состояния и по основным принципам (П. Г. Брюсов, 1998; А. А. Курыгин, О. Н. Скрябин, 1998), принятым в настоящее время. Нами, в процессе исследования, среди пациентов были выделены две группы, сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, тяжесть которых достоверно не различалась по шкалам АРАСНЕ II (от 21 до 25 баллов) и SAPS II (52,1±2,5 балла) при поступлении. Основная группа (n=16) состояла из пациентов, которым одновременно со стандартной интенсивной терапией проводили (после восполнения ОЦК) инфузию Реамберина 1,5~% в объеме $800~\mathrm{m}$ л в сутки (1-я группа) в течение всего периода нахождения в реанимационном отделении, и группа сравнения (2-я группа, n=20), лечение которых проводили по общепринятой схеме. Контролем служили 30 здоровых лиц того же возраста и сопутствующей патологии, не страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследовании выделены этапы: при поступлении — I этап, II — через 24 часа после поступления в анестезиолого-реанимационное отделение, III — через 48 часов, IV — через 72 часа.

Исследование системной гемодинамики проводили неинвазивным способом — методом интегральной реографии тела (ИРГТ) по М.И. Тищенко с помощью комплекса «Диамант-М». Оценивали АД, САД, ЧСС, ударный объем (УО), минутный объем (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). По общепринятым методикам определяли гемоглобин (Нb), количество эритроцитов, гематокрит (Ht), концентрация глюкозы.

Метаболический статус определяли из проб артериальной и венозной крови газоанализатором «Easy Blood Gas» (США). Оценивали газовый состав крови (pO_2), pH, истинный бикарбонат (AB), буферную емкость (BE), сатурацию (SaO_2 и SvO_2). У группы контроля артериализация капиллярной крови достигалась согреванием фаланги пальца в емкости с температурой воды 45° С в течении 15 минут, в результате чего, кровь по своему составу близка к артериальной, что допускается в

Таблица 1 Параметры центральной гемодинамики, транспорта и потребления кислорода на этапах исследования $(M\pm m)$

Параметр	Контроль	Группа	Значения показателей на этапах исследования				
			I	II	III	IV	
САД, мм рт. ст.	104,6±3,0	1-я	$74,6\pm4,0^{x}$	$90,2\pm 2,6^{xy}$	90,9±2,3xy	$92,9\pm2,7xy$	
		2-я	$75,2\pm3,2^{x}$	$89,8\pm4,5xy$	$88,3\pm3,0xy$	$91,2\pm 2,0$ xy	
ЧСС, уд/мин	$69,1\pm1,6$	1-я	$104,5\pm3,8^{x}$	$90,3\pm 2,9^{xy}$	$78,8\pm 2,9^{xyz}$	74.8 ± 2.2^{xyz}	
		2-я	$107,6\pm3,3^{x}$	$92,8\pm3,5^{xy}$	$88,9\pm3,7xyz$	$86,3\pm 4,2xyz$	
Hb, г/л	$143,5\pm2,7$	1-я	$59,1\pm4,5^{x}$	$79,1\pm2,7xy$	$86,4\pm4,1xy$	$90,0\pm 1,2xy$	
, ,		2-я	$66,1\pm3,2^{x}$	$80,8\pm3,1^{xy}$	$83,3\pm3,2xy$	$85,5\pm2,4^{xy}$	
Ht, π/π	$0,46\pm0,01$	1-я	$0,19\pm0,02^{x}$	$0,25\pm0,01$ xy	$0,27\pm0,01$ xy	$0,28\pm0,01$ xy	
		2-я	$0,22\pm0,01^{x}$	$0,26\pm0,01$ xy	0.28 ± 0.01 xy	0.28 ± 0.01^{xy}	
УО, мл	$81,7\pm2,4$	1-я	$49,5\pm2,6^{x}$	$63,5\pm2,9^{xy}$	$71,8\pm2,8xy$	$74,9\pm3,7^{y}$	
		2-я	$48,4\pm2,4^{x}$	$55,9\pm3,5^{x}$	$66,2\pm3,3xy$	$68,1\pm2,9xy$	
МОК, л∙мин⁻¹	$5,52\pm0,18$	1-я	$4,89\pm0,16^{x}$	$5,10\pm0,24$	$5,37\pm0,30$	$5,31\pm0,24^{z}$	
		2-я	$4,91\pm0,22^{x}$	$4,87\pm0,21^{x}$	$4,81\pm0,18^{x}$	$4,75\pm0,12^{xz}$	
УИ, мл•м⁻²	$50,5\pm1,7$	1-я	$29,5\pm1,5^{x}$	$40,0\pm 2,1 xyz$	$44,5\pm1,9xy$	$46,0\pm 2,1$ yz	
		2-я	$29,8\pm1,8^{x}$	$33,6\pm2,0xz$	$39,4\pm 2,2^{xy}$	$40,2\pm 1,8xyz$	
СИ, л•мин⁻¹•м⁻²	$3,41\pm0,12$	1-я	$2,90\pm0,10^{x}$	$3,20\pm0,17$	$3,30\pm0,19$	$3,27\pm0,13$	
		2-я	$2,96\pm0,17^{x}$	$2,93\pm0,14^{x}$	$3,11\pm0,14$	$3,08\pm0,11$	
ОПСС, дин•с ⁻¹ •см ⁻⁵	$1600 \pm 74,3$	1-я	$1863\pm112,6^{x}$	$1585\pm86,5y$	$1558\pm86,6$	$1536\pm136,2$	
		2-я	$1844\pm94,3^{x}$	$1713\pm108,3$	$1766\pm68,4$	1778±51,7	
CaO ₂ , мл•л⁻¹	$190,1\pm3,6$	1-я	$77,8\pm 5,9^{x}$	$107,0\pm 5,4^{xy}$	$115,0\pm 5,3$ xyz	$122,0\pm 3,7$ xyz	
		2-я	$85,0\pm4,6^{x}$	$107,3\pm 4,3xy$	$103,7\pm3,5xyz$	$112,3\pm3,1$ xyz	
CvO_2 , мл \bullet л $^{\text{-}1}$	$142,0\pm 4,5$	1-я	$41,8\pm3,4^{x}$	$63,0\pm 4,6^{xy}$	$73,4\pm4,2^{xy}$	$76,0\pm 4,0$ xy	
		2-я	$48,8\pm2,9^{x}$	$67,4\pm5,0$ xy	$65,8\pm2,6xy$	$71,3\pm 2,8xy$	
$C_{a-v}O_2$, мл \bullet л $^{-1}$	$47,3\pm2,6$	1-я	$36,0\pm2,6^{x}$	$44,0\pm1,8y$	$41,6\pm2,1$	$46,0\pm1,7$ yz	
		2-я	$36,2\pm3,0^{x}$	$40,0\pm3,1$	$38,0\pm1,9^{x}$	$40,7\pm2,2^{z}$	
DO ₂ , мл•мин ⁻¹	$1056,0\pm43,8$	1-я	$376,2\pm27,2^{x}$	$540,9\pm38,9xy$	$599,5\pm41,5xyz$	$648,3\pm44,4xyz$	
		2-я	$411,9\pm21,2^{x}$	$517,1\pm24,2xy$	$499,7\pm27,9xyz$	$534,6\pm21,7xyz$	
iDO ₂ , мл•мин ⁻¹ •м ⁻²	$651,7\pm29,0$	1-я	$222,9\pm16,1^{x}$	339,2±28,1xy	$369,9\pm27,9^{xy}$	$395,7\pm22,8xy$	
		2-я	$246,1\pm13,2^{x}$	$313,7\pm15,6xy$	$322,0\pm18,3xy$	$346,5\pm16,3xy$	
VO ₂ , мл•мин ⁻¹	$258,7\pm15,4$	1-я	$173,9\pm12,0^{x}$	$217,7\pm 9,0$ y	$211,4\pm 9,3xy$	$244,0\pm17,2^{yz}$	
		2-я	$175,4\pm13,7^{x}$	$191,3\pm15,2^{x}$	$182,6\pm11,7^{x}$	193,0±11,8xz	
iVO ₂ , мл•мин ⁻¹ •м ⁻²	$158,7\pm9,2$	1-я	$103,2\pm7,0^{x}$	136,0±6,9y	$130,0\pm6,0$ xy	148,6±8,6yz	
-		2-я	$104,4\pm8,2^{x}$	$116,3\pm9,7x$	$117,2\pm7,1^{x}$	$124,7\pm7,9xz$	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, — достоверность различий: $^{x}-p$ <0,05 от нормы (группы контроля); $^{y}-p$ <0,05 от исходных значений (I этап); $^{z}-p$ <0,05 между 1-й и 2-й группами.

клинической практике вместо исследования артериальной крови (Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, 2002). На основании полученных данных рассчитывали [13] показатели кислородтранспортной функции крови: содержание кислорода в артерии и вене (CaO₂, CvO₂), артериовенозную разницу ($C_{a-v}O_2$), доставку (DO₂) и потребление (VO₂) кислорода, а так же их индексы (iDO₂, iVO₂). Уровень лактата венозной крови определяли, используя энзиматический колориметрический метод, набором реагентов OOO «Vital Diagnostics» (СПб, Россия).

Пробы крови забирали одновременно с измерением системной гемодинамики, перед инфузионной терапией, без вазопрессорной поддержки, ИВЛ и оксигенотерапии.

Для оценки суммарного состояния СРО в плазме крови использовали методику регистрации активированной перекисью водорода (H_2O_2) хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии двухвалентного железа (Fe^{+2}). На биохемилюминометре БХЛ-06М определялась максимальная интенсивность быстрой вспышки (I_{max} , мВ), амплитуда которой пропорциональна уровню перекисного окисления липидов (ПОЛ), светосумма (S- площадь под кривой, мВ•сек) свечения пробы, величина которой, обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности (AOA), tg α -характеризующий скорость реакций обрыва свободнорадикальных процессов.

В нашем исследовании протекающий процесс СРО фиксировался в течение 30 секунд — время наибольшей информации его интенсивности. Метод индуцированной ХЛ перекисью водорода в присутствии Fe^{+2} относится к прямым методам изучения свободных радикалов. При взаимодействии происходит каталитическое разложение H_2O_2 ионами

металла с переходной валентностью — двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициирования СРО в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии СРО при рекомбинации радикалов происходит образование неустойчивого тетроксида, распадающегося с выделением кванта света. Максимальная интенсивность такого свечения ($I_{\rm max}$) отражает потенциальную способность биологического объекта к СРО, а суммарный световой поток (S) отражает интегральный показатель оксидантной и антиоксидантной систем, т. е. дает возможность оценить систему ПОЛ-АОА и других компенсаторных механизмов свободнорадикального процесса в организме. Большему значению S соответствует большая интенсивность ПОЛ.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Biostat v. 3.03». Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают известный факт, что при кровопотере язвенной этиологии ведущее место занимают расстройства системной гемодинамики, микроциркуляции, нарушения метаболизма и кислородного баланса.

Таблица 2 Состояние метаболизма и показателей газового состава крови при терапии Реамберином и в группе сравнения ($M\pm m$)

Параметр	Контроль	Группа	Значения показателей на этапах исследования				
			I	II	III	IV	
раО₂, мм рт. ст.	83,5±1,4	1-я	78,8±1,3x	82,8±2,3	$84,6\pm2,2^{y}$	86,3±1,6 ^y	
		2-я	$78,1\pm5,5$	$82,3\pm2,9$	$83,7\pm2,7$	$86,1\pm4,4$	
SaO ₂ , %	$96,1\pm0,3$	1-я	$92,4\pm0,7^{x}$	$94,4\pm0,5xy$	$94,5\pm1,2$	$96,2\pm0,5$	
		2-я	$91,3\pm2,1^{x}$	$93,8\pm0,6^{x}$	$92,1\pm0,7^{x}$	$94,7\pm0,7^{x}$	
pvO_2 , мм рт. ст.	$33,5\pm2,1$	1-я	$27,9\pm1,0$	$33,9\pm1,4^{y}$	$32,4\pm1,19$	$31,7\pm0,8y$	
		2-я	$29,8\pm1,6$	$36,3\pm2,0$ y	$34,5\pm0,8y$	$33,0\pm1,5$	
SvO ₂ , %	$70,9 \pm 1,7$	1-я	$49,7\pm0,7^{x}$	$55,5\pm1,6^{xy}$	$59,9\pm1,6^{xy}$	$60,5\pm1,4^{xy}$	
		2-я	$52,5\pm1,9x$	$59,5\pm 2,9xy$	$59,3\pm1,0$ xy	$59,7\pm1,8xy$	
рНа	$7,42\pm0,02$	1-я	$7,41\pm0,01$	$7,41\pm0,01$	$7,43\pm0,01^{z}$	$7,45\pm0,01^{z}$	
		2-я	$7,\!42\pm0,\!01$	$7,41\pm0,01$	$7,46\pm0,01^{z}$	$7,49\pm0,01^{xz}$	
АВа, ммоль/л	$24,6\pm2,1$	1-я	$20,2\pm0,6$	$21,0\pm0,5$	$23,7\pm0,5$	$24,2\pm0,3$	
		2-я	$20,0\pm0,7$	$21,0\pm0,7$	$24,1\pm0,4$	$23,5\pm0,4$	
3Ea	0.3 ± 0.2	1-я	-4.3 ± 0.7^{x}	$-3,7\pm0,3^{x}$	-0.5 ± 0.5^{yz}	$0,1\pm0,3^{y}$	
		2-я	$-4,0\pm0,6^{x}$	$-3,5\pm0,7^{x}$	$1,3\pm0,2^{xyz}$	$0.3\pm0.5y$	
pHv	$7,36\pm0,01$	1-я	$7,35\pm0,01$	$7,36\pm0,01$	$7,40\pm0,01^{x}$	$7,41\pm0,01^{x}$	
		2-я	$7,36\pm0,01$	$7,37\pm0,01$	$7,38\pm0,01$	$7,39\pm0,01^{x}$	
ABv, ммоль/л	$25,4\pm0,3$	1-я	$19,8\pm1,1^{x}$	$21,5\pm0,9^{x}$	$23,5\pm0,9xyz$	$25,1\pm0,5^{yz}$	
		2-я	$22,0\pm0,9x$	$22,5\pm0,7^{x}$	$27,0\pm0,2$ xyz	$27.8 \pm 0.4 xyz$	
BEv	-0.8 ± 0.3	1-я	$-3,5\pm0,6^{x}$	$-2,1\pm0,8$	$0,4\pm 0,3^{xyz}$	$1,1\pm0,2^{xyz}$	
		2-я	$-3,5\pm0,9^{x}$	$-2,9\pm0,8^{x}$	$1,6\pm0,1^{xyz}$	$1,7\pm0,2xyz$	
Глюкоза, ммоль/л	$4,6\pm0,1$	1-я	$7,9\pm0,4^{x}$	$6,0\pm0,2^{xy}$	$4,9\pm0,2^{yz}$	$5,0\pm0,2$ y	
		2-я	$8,0\pm0,6^{x}$	$6,3\pm0,3xy$	$6,1\pm0,3^{xyz}$	$5,5\pm0,2^{xy}$	
Лактат, ммоль/л	$1,31\pm0,07$	1-я	$2,64\pm0,06^{x}$	$3,40\pm0,10$ xy	$2,33\pm0,05$ xyz	$1,33\pm0,05$ yz	
		2-я	$2,61\pm0,06^{x}$	$3,47\pm0,06$ xy	$2,69\pm0,07xz$	$2,44\pm0,06$ xyz	

При поступлении у больных с ЯГДК тяжелой степени регистрировались выраженная анемия, низкое САД, тахикардия, снижение показателей разовой и минутной производительности сердца (УО, МОК, УИ, СИ), повышенные цифры ОПСС (табл. 1). Эти нарушения сопровождаются снижением показателей доставки кислорода и его потребления (p<0,05).

При анализе показателей гомеостаза на всех этапах исследования наблюдали, что включение в интенсивную терапию препарата Реамберин в дозе 800~мл/сут способствует нормализации гемодинамических показателей. Так, в 1-й группе увеличивался УО с 49.5 ± 2.6 до $74.9\pm3.7~\text{мл}$, МОК с $4.89\pm0.16~\text{л/мин}$ до $5.31\pm0.24~\text{л/мин}$, а СИ с $2.9\pm0.1~\text{л/мин} \cdot \text{м}^2$ до $3.27\pm0.13~(p<0.05)$. Такое фармакологическое действие Реамберина на разовую и минутную производительность сердца связано, возможно, не только с восполнением ОЦК, но и с его непосредственным влиянием как антигипоксанта на сократительную способность миокарда.

На момент поступления в реанимационное отделение у всех пациентов в состоянии геморрагического шока наблюдалась низкая кислородная емкость крови (77,8 \pm 5,9 мл/л в основной группе и 85,0 \pm 4,6 мл/л в группе сравнения), недостаточность системы транспорта O_2 и снижение VO_2 тканями.

Уже через сутки терапии Реамберином в основной группе наблюдалось достоверное повыше-

ние DO_2 и VO_2 , тогда как во 2-й группе увеличения этих показателей не было. В динамике повышалось содержание кислорода в артериальной крови, улучшалась артериовенозная разница, что указывает на нормализацию в клетках функций дыхательной цепи.

На IV этапе исследования показатель потребления кислорода в 1-й группе был в пределах нормальных величин, а в группе сравнения оставался низким, что свидетельствовало о продолжающемся тканевом дисбалансе метаболических систем, перенесших эпизод ишемии, тканевой гипоксии, реперфузии и реоксигенации.

При анализе газов артериальной и венозной крови (табл. 2) отмечается нормализация под влиянием Реамберина гипоксемии (p<0,05), степени насыщения циркулирующей крови кислородом и нормализации диффузионно-перфузионного соотношения в легочной ткани.

При динамическом контроле за кислотнощелочным равновесием в основной группе Реамберин выступал как корректор метаболических нарушений.

При критических состояниях компенсаторные механизмы требуют повышенных энергозатрат, но в условиях централизации кровообращения, ведущим звеном в патогенезе становится дефицит энергии, связанный с переходом метаболизма на энергетически менее выгодный анаэробный путь, что подтверждается гипергликемией до 7,9±0,4 ммоль/л и повышением уровня лактата до 2,64±0,06 ммоль/л.

Таблица 3 Динамика показателей интенсивности ПОЛ и АОА плазмы крови в исследуемых группах (по данным индуцированной ХЛ) ($M\pm m$)

Параметр	Контроль	Группа	Значения показателей на этапах исследования			
			I	II	III	IV
I_{max} , mB	17,3±0,3	1-я	18,9±0,1x	$20,0\pm0,4^{xy}$	19,1±0,3xz	18,0±0,1yz
		2-я	$19,1\pm0,4^{x}$	$20,7\pm0,2xy$	$20,1\pm0,3xz$	$19,3\pm0,3xz$
S, мВ·сек 39,2±0,4	$39,2\pm0,4$	1-я	$42,1\pm0,5^{x}$	$43,9\pm0,6xy$	$39,5\pm0,6yz$	$40,0\pm0,4^{yz}$
		2-я	$42,0\pm0,2^{x}$	$44,3\pm0,2xy$	$43,0\pm0,2xyz$	$42,2\pm0,1^{xz}$
$\operatorname{tg} \alpha$, м B/ce к	$45,3\pm0,5$	1-я	$40,2\pm0,5^{x}$	$43,9\pm0,4yz$	$42,2\pm0,4$ xyz	$42,1\pm0,4xyz$
		2-я	$40,1\pm0,4^{x}$	$42,0\pm0,4$ xyz	$41,1\pm0,2xyz$	$40.9 \pm 0.4 xz$

При поступлении в стационар у всех больных отмечалось повышение содержания глюкозы в крови на 70%, лактата в 2 раза (p<0,05) по сравнению с соответствующими показателями в контроле.

На втором этапе продолжалось подавление аэробного пути энергообразования, о чем свидетельствовало продолжающееся увеличение лактата (p<0,05). Но уже на 2-е сутки, на III этапе от момента поступления, доля аэробного образования энергии возрастала, причем в группе, получавшей Реамберин, концентрация лактата снижалась достоверно значительней и быстрее (p<0,05), по сравнению со 2-й группой, и к IV этапу сравнивалась с контрольной группой. К концу исследования в группе сравнения лактат оставался повышенным в 1,8 раза. Также отмечается положительный эффект Реамберина на гипергликемию — нормализация концентрации глюкозы наступала быстрее, чем во 2-й группе.

Таким образом, повышение содержания лактата и глюкозы в венозной крови пациентов с острой кровопотерей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки подтверждает факт снижения тканевой перфузии, наличие кислородной задолженности, а Реамберин оказывает не только энергостимулирующее воздействие, но и способствует уменьшению клеточной гипоксии.

Одновременно с нарушением энергетического метаболизма повышалась интенсивность ПОЛ и угнеталась система антиоксидантной защиты. В табл. З отражена динамика изменения интенсивности ХЛ в течение первых 3-х суток.

При поступлении активация ПОЛ и снижение АОА плазмы крови отмечается у всех пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об интенсификации при геморрагическом шоке процессов СРО и ПОЛ, выработке активных форм кислорода и снижении АОА плазмы в результате гипоксии и тканевой гипоперфузии по сравнению с контрольной группой.

Несмотря на интенсивную терапию, у пациентов 1-й и 2-й групп интенсивность $X\Pi$ на Π этапе достоверно увеличивается (p<0,05), вероятно, за счет увеличения поступления продуктов ПОЛ из перенесших ишемию и гипоксию тканей в период раскрытия микроциркуляционного русла. На этом этапе в результате восполнения ОЦК последующая реперфузия и реоксигенация ишемизированных тканей сопровождается увеличением $I_{\rm max}$ и S, а в группе Реамберина, их повышение значимо ниже. В течение последующего периода в группе, где в терапии использовался Реамберин, значительно и достоверно (p<0,05) снижаются процессы СРО, уменьшается активность анаэробного метаболизма, повышается АОА (увеличивается α — скорость реакций обрыва цепных свободнорадикальных процессов).

Таким образом, применение препарата Реамберин в дозе 800 мл/сут в клинике критических состояний, сопровождающихся активацией СРО, снижает интенсивность образования продуктов ПОЛ и повышает активность систем антиоксидантной защиты.

При включении в интенсивную терапию Реамберина сокращалось время пребывания пациентов в ОРИТ с 5.7 ± 0.4 суток до 4.6 ± 0.3 (p<0.05), снижалась частота постгеморрагических (ОРДС, НК, ОПН, ДВС, ПОН) осложнений в 1.6 раза.

Выводы

- 1. Включение Реамберина в интенсивную терапию пациентов с ЯГДК позволяет снизить степень проявлений тканевой гипоксии, улучшить процессы доставки и потребления кислорода.
- 2. Реамберин повышает активность антиоксидантной и антирадикальной систем, оказывает антигипоксантное действие, способствует снижению интенсивности СРО и ПОЛ.
- 3. Применение субстратного антигипоксанта-антиоксиданта Реамберина у больных с ЯГДК и тяжелой степенью кровопотери показало высокую клиническую эффективность препарата, что проявилось снижением частоты развития постгеморрагических осложнений, сокращением периода нахождения в анестезиолого-реанимационном отделении.

Литература

- Вербицкий В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 1999.
- Мороз В. В., Остапченко Д. А., Мещеряков Г. Н., Радаев С. М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. Анестезиология и реаниматология 2002: 6: 4—9.
- Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. Crit. Care Med. 1991; 19 (5): 619

 –626.
- Kentner R., Safar P., Behringer W. et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. J. Trauma 2002; 53 (5): 968–977.
- Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патол. физиология и эксперим. терапия 2004; 2: 2–11.
- Оболенский С. В. Реамберин новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации. СПб.; 2003.
- Ивницкий Ю. Ю., Головко А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.; 1998.

- Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. СПб.; 2005.
- Галушка С. В., Назаров Б. Ф., Власенко А. В. Применение растворов гидроксиэтилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. Анестезиология и реаниматология 2004; 6: 44—47.
- Ливанов Г. А., Мороз В. В., Батоцыренов Б. В. и ∂р. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. Анестезиология и реаниматология 2003; 2: 51−54.
- 11. *Романцова М. Г.* (ред.) Реамберин инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике: сб. ст. СПб.; 2002.
- 12. Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л. Реамберин 1,5% для инфузий применение в клинической практике: руководство для врачей. СПб.; 2000.
- 13. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988.

Поступила 04.04.06

Уважаемые коллеги!

28 марта 2007 г. в большом конференц-зале Главного клинического госпиталя МВД РФ состоится IX научно-практическая конференция

«Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».

Организаторы: Главный клинический госпиталь МВД РФ, Медицинское управление Службы тыла МВД РФ, Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Российский государственный медицинский университет, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Московский медико-стамотологический университет, Научно-технический центр «Медасс», Ассоциация специалистов функциональной диагностики.

Тематика конференции:

- Дифференциальная диагностика и лечение синкопальных состояний.
- Проблемы ортостатической неустойчивости.
- Мониторирование и прогнозирование состояния сердечно-сосудистой системы в критических ситуациях.
 - Амбулаторное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы.
 - Методическое, аппаратное и программное обеспечение неинвазивной диагностики.
 - Медикаментозная коррекция нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы.

Правила предоставления сообщений:

Материалы для опубликования в сборнике принимаются в виде электронной версии, представляющей документ 6.0/9x/2000 или файл RTF с включением таблиц и иллюстаций после основного текста и списка литературы. Размер сообщений 3-6 страниц, включая иллюстрации. Шрифт Times New Roman, размер -12, интервал - полуторный, поля: справа 15 мм, слева -30 мм, сверху и снизу по 25 мм. Все страницы документа, включая таблицы, должны быть в книжном формате. В конце файла должны быть указаны адреса и контактные телефоны авторов (желательно включить адрес электронной почты), а также указание о форме выступления на конференции. Могут быть рассмотрены следующие формы Вашего выступления:

- лекция, посвященная актуальным проблемам в рамках тематики конференции, продолжительность до 20 мин.;
- сообщение о результатах собственных исследований или демонстрация интересного клинического наблюдния (до 10 мин);
 - фиксированное выступление в обсуждении (до 5 мин).

Оргкомитет принимает материалы до 24 часов 15 февраля 2007 года.

В программе конференции предусмотрен конкурс молодых ученых. Работы на конкурс просим направлять с соответствующей пометкой. Среди авторов работы не должно быть лиц старше 35 лет. Руководитель работы должен быть указан в сведениях об организации. Победители конкурса награждаются призами.

Оргкомитет оставляет за собой право отбора сообщений для выступлений на конференции и включения в сборник материалов конференции. Результаты рецензирования будут сообщены Вам до 1 марта 2007 года. В эти же сроки будет подготовлена программа конференции, которую мы сообщим Вам в информационном письме № 2 и на сайте www.medass.ru.

Телефоны: (495) 505-70-16; тел./факс: (495) 632-18-14 (Николаев Дмитрий Викторович) E-mail: ntcmedass@mtu-net.ru; ntc@medass.ru

Адрес для переписки: 101000, Москва, Чистопрудный б-р, д. 12, НТЦ «Медасс».