

## ВЫБОР ИНФУЗИОННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ (экспериментальное исследование)

А. Ю. Яковлев, Н. В. Емельянов, И. В. Мухина, А. В. Дворников,  
Л. Б. Снопина, Г. В. Калентьев, Д. В. Рябиков, Н. В. Минеева

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия,  
ГУЗ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко

### Choice of an Infusion Agent for the Prevention of Multiple Organ Dysfunction in Acute Massive Blood Loss (Experimental Study)

A. Yu. Yakovlev, N. V. Yemelyanov, I. V. Mukhina, A. V. Dvornikov,  
L. B. Snopova, G. V. Kalentyev, D. V. Ryabikov, N. V. Mineyeva

Nizhny Novgorod State Medical Academy  
N. A. Semashko Nizhni Novgorod Regional Clinical Hospital

**Цель исследования.** Изучение в эксперименте влияния стерофундина изотонического на биохимические показатели, характеризующие степень органических повреждений, после острой массивной кровопотери. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 36 крысах самцах линии Wistar, массой 230–250 г. Геморрагический шок моделировался посредством острой массивной кровопотери (ОМК) в объеме 2,5 мл/100 г со скоростью 2 мл/мин. Через 1 час после ОМК следовало восполнение гиповолемии в течение 60 минут в объеме 200% от кровопотери: в контрольной группе – раствором Рингера, в опытной группе – стерофундином изотоническим. Затем проводилась реинфузия крови в объеме 70% от кровопотери. Оценивались биохимические параметры полиорганной недостаточности (глюкоза, лактат, мочевины, креатинин, билирубин, общий белок, альбумин), ферментемия (АСАТ, АЛАТ, КФК, ЛДГ, амилаза), эндотоксемия (ВНиСММ плазмы и эритроцитов), КОС, электролиты венозной крови и выживаемость животных на 1-е и 3-и сутки после ОМК. **Результаты.** Установлено сокращение сроков и выраженности постгеморрагических метаболических, биохимических, электролитных нарушений, ферментемии и эндотоксемии у животных опытной группы. **Заключение.** Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности раствора Рингера для профилактики полиорганной недостаточности вследствие ОМК. Малатсодержащий кровезаменитель стерофундин изотонический, применяемый на ранних этапах лечения ОМК, оказывает выраженный предупреждающий эффект на развитие повреждений внутренних органов при формировании полиорганной недостаточности в раннем и отсроченном постгеморрагическом периоде. Результаты экспериментальных исследований позволяют рекомендовать применение стерофундина изотонического при интенсивной терапии гиповолемического шока вследствие острой массивной кровопотери. **Ключевые слова:** острая массивная кровопотеря, малат, стерофундин изотонический, лактат, эндотоксемия, полиорганная недостаточность.

**Objective:** to perform an experimental study of the effect of sterofundin isotonic on the biochemical parameters characterizing the degree of organ injury after acute massive blood loss (AMBL). **Material and methods.** Experiments were carried out on 36 male Wistar rats weighing 230–250 g. Hemorrhagic stroke was simulated via AMBL in a volume of 2.5 ml/100 g at a rate of 2 ml/min. An hour after AMBL, there was hypovolemia compensation within 60 minutes in a volume of 200% of the blood loss: by Ringer's solution in a control group and by sterofundin isotonic in an experimental group. Then blood reinfusion was made in a volume of 70% of blood loss. The biochemical parameters of multiple organ dysfunction (glucose, lactate, urea, creatinine, bilirubin, total protein, albumin), enzymemia (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, amylase), endotoxemia (low- and medium-molecular-weight substances in the plasma and erythrocytes), acid-base condition, electrolytes of venous blood, and animal survival were determined on days 1 and 3 following AMBL. **Results.** There was a reduction in the time and degree of posthemorrhagic metabolic, biochemical, and electrolyte disorders, enzymemia, and endotoxemia in the experimental animals. **Conclusion.** The experimental studies suggest that Ringer's solution is inadequately effective in preventing multiple organ dysfunction due to AMBL. The malate-containing blood substitute sterofundin isotonic that is used during early therapy for AMBL exerts a marked preventive effect

on the development of visceral organ injuries when multiple organ dysfunction occurs in the early and late posthemorrhagic period. The experimental findings make it possible to recommend that sterofundin isotonic should be used in intensive care of hypovolemic shock arising from AMBL. **Key words:** acute massive blood loss, malate, sterofundin isotonic, lactate, endotoxemia, multiple organ dysfunction.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Яковлев Алексей Юрьевич  
E-mail: aritnru@list.ru

Объективные организационные трудности своевременного купирования гиповолемического шока создают предпосылки для развития полиорганной недостаточности (ПОН) и сохранения высоких цифр летальности при острой массивной кровопотере (ОМК). Требования повышения качества оказания медицинской помощи приводят клиницистов и патофизиологов к поиску новых подходов к проведению, в первую очередь, инфузионной терапии, так как именно она решает основные направления коррекции острой гиповолемии и связанных с ней декомпенсированных нарушений гомеостаза [1–4]. Необходимо учитывать, что при геморрагическом шоке в патологический процесс вовлекаются все органы и ткани, поэтому особое внимание должно уделяться использованию универсальных препаратов, направленных на комплексную фармакологическую защиту организма от гипоксии с многокомпонентной коррекцией нарушений транспорта и потребления кислорода, периферического кровообращения, транскапиллярного обмена и клеточного метаболизма [5–7]. Важную роль в решении этих задач могут сыграть субстратные антигипоксанты (малат, сукцинат и фумарат), входящие в состав ряда кровезаменителей, роль которых в профилактике ПОН недостаточно изучена.

Целью исследования — изучение в эксперименте влияния стерофундина изотонического на биохимические показатели, характеризующие степень органических повреждений, после острой массивной кровопотери.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 36-и крысах самцах линии Wistar, массой 230–250 г. Проведение исследований было разрешено комитетом по биоэтике при ГОУ ВПО НижГМА Росздрава. Геморрагический шок моделировался под легким нембуталовым (25 мг/кг) наркозом посредством ОМК в объеме 2,5 мл/100 г со скоростью 2 мл/мин (30% от объема циркулирующей крови). АДср в период гиповолемии регистрировалось в пределах 40–50 мм рт. ст. Через 1 час после ОМК следовало восполнение гиповолемии выбранным препаратом в объеме 200% от кровопотери: в контрольной группе ( $n=18$ ) — раствором Рингера, в опытной группе ( $n=18$ ) — стерофундином изотоническим («В/Вгауп», Германия). Время введения препаратов — 60 минут. В последующие 60 минут реинфузировалась кровь в объеме 70% от кровопотери. Степень выраженности ПОН оценивали через сутки и 3-е суток после ОМК по параметрам выживаемости и биохимическим изменениям, характеризующим тяжесть органических поражений. Оценку иссле-

дуемых параметров (активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаргатаминотрансферазы (АСАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), амилазы, содержание общего белка, альбумина, глюкозы, лактата, билирубина, креатинина и мочевины крови) проводили на биохимическом анализаторе «Konelab 60i» (Финляндия) набором реактивов «Thermo scientific» (Финляндия). Исследование КОС, газов и электролитов венозной крови проводили аппаратом «Ciba-Corning M 348». Для оценки эндотоксемии выбрана методика Малаховой М. Я. и соавт. с дополнительной оценкой катаболического пула ВНиСММ, определяемого на длинах волн 238–258 нм [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий межгруппового сравнения Краскела-Уоллиса ANOVA.

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что через сутки после ОМК биохимические показатели у животных контрольной и опытной групп не имели достоверных межгрупповых отличий (табл. 1). У всех животных определялись умеренно выраженные гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипергликемия и гиперлактатемия.

На 3-и сутки исследования у животных контрольной группы нарастала гиперазотемия и гипоальбуминемия, что может быть связано как с нарушением синтеза, так и с перераспределением этого белка из сосудистого русла в интерстициальное пространство. У животных опытной группы регресс гиперлактатемии и гипергликемии обусловлен антигипоксическим действием экзогенно введенного после ОМК малата, а также с возможностью его облегченного метаболизма не только в гепатоцитах, но и в клетках других органов при ОМК [9]. Сокращение продолжительности метаболических нарушений подчеркивает важность поступления энергетических субстратов при купировании гиповолемии инфузионными препаратами ещё до развития реперфузионного угнетения всех энергозависимых клеточных процессов, так как своевременная ликвидация причин гипоксии позволяет устранить персистенцию деструктивных процессов на клеточном уровне, предупредить последующие воспалительные изменения и ПОН [10, 11].

Исследования показателей электролитного обмена и КОС показали преимущества стерофундина изотонического в предупреждении развития гипокалиемии, гипокальциемии и метаболического алкалоза. Малат,

Таблица 1  
Изменение биохимических параметров в сыворотке крови крыс после ОМК ( $M \pm SD$ )

Период наблюдения	Показатель					
	креатинин	мочевина	общий белок	альбумин	лактат	глюкоза
	<b>Контроль</b>					
1-е сутки	63,14±19,30	10,41±3,86	52,57±1,90	28,43±1,73	3,92±0,52	8,47±1,53
3-и сутки	267,33±93,89*	16,27±2,89*	54,00±3,95	25,00±1,83*	3,10±0,38	7,83±1,01
	<b>Опыт</b>					
1-е сутки	55,00±8,49	7,65±1,11	55,83±1,72	29,83±1,72	3,39±0,48	7,34±1,89
3-и сутки	108,00±35,99*,#	12,17±2,79**	55,67±1,75	29,50±1,52##	2,31±0,35*##	6,35±0,73*#

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  в сравнении с 1-ми сутками; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Изменение активности ферментов в сыворотке крови крыс после ОМК, ( $M \pm SD$ )

Период наблюдения	Показатель				
	АлАТ	АсАТ	КФК	ЛДГ	Амилаза
	<b>Контроль</b>				
1-е сутки	73,57±11,04	75,86±20,34	639,29±74,66	752,14±128,84	1378,14±262,55
3-и сутки	76,33±16,85	140,33±30,10**	332,00±53,25***	792,17±156,83	885,00±240,46*
	<b>Опыт</b>				
1-е сутки	53,67±8,04##	43,83±9,31#	246,00±33,48###	484,67±95,42##	804,00±149,72##
3-и сутки	53,17±6,71##	88,33±16,34**.,##	231,83±41,51##	580,17±103,98#	508,50±151,06**.,#

Таблица 3

Изменение параметров эндотоксемии у крыс после ОМК, у. е. ( $M \pm SD$ )

Период наблюдения	Показатель			
	ВНиСММ плазмы	ВНиСММ <sub>238–258</sub> плазмы	ВНиСММ эритроцитов	ВНиСММ <sub>238–258</sub> эритроцитов
	<b>Контроль</b>			
1-е сутки	28,37±2,77	17,21±1,95	32,67±4,41	20,45±2,56
3-и сутки	32,15±0,58**	19,85±1,90	33,51±1,03	18,6±0,74
	<b>Опыт</b>			
1-е сутки	23,85±3,08#	14,10±1,59#	27,65±2,98#	16,41±1,38##
3-и сутки	22,81±2,66###	12,28±0,67*.,###	22,83±1,37**.,###	13,34±0,72***.,###

входящий в состав стерофундина изотонического, оценивается как источник резервной буферной емкости, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии, когда вероятность развития водно-электролитных и кислотно-основных нарушений резко возрастает. С поддержанием равновесия буферных систем и антигипоксическим действием малата связывают и калийсберегающий эффект малатсодержащих инфузионных растворов. Снижение степени гипокальциемии у животных опытной группы может дополнительно свидетельствовать о выраженности ишемического повреждения поджелудочной железы [12].

Высокие цифры ферментемии у животных контрольной группы в постгеморрагическом периоде свидетельствовали о степени некротических повреждений клеток внутренних органов, в том числе и кардиомиоцитов [13] (табл. 2). Высокий уровень амилаземии, наряду с гипокальциемией подтверждают особую уязвимость поджелудочной железы к ишемическим повреждениям при высокой степени ее участия в формировании эндогенной интоксикации и ПОН [14]. Активность ферментов у животных опытной группы была значительно ниже, что может быть объяснено с позиции как самостоятельных цитопротекторных и мембранопротекторных свойств экзогенно вводимого малата, так и за счет повышения биодоступности сукцината клетками [15, 16]. Снижение выраженности цитолитического синдрома подтверждает активность малатзависимых механизмов органопротекции и биохимических ферментативных маркеров органических повреждений при выполнении ОМК стерофундином изотоническим.

Исследования эндотоксемии показали значительное нарастание содержания ВНиСММ спустя сутки после ОМК и поддержание их на высоком уровне в течение всего последующего периода исследования у

животных контрольной группы (табл. 3). Рост ВНиСММ и, в частности, ВНиСММ<sub>238–258нм</sub> у животных опытной группы был достоверно ниже и регрессировал к третьим суткам после ОМК. Известно, что относящиеся к катаболическому пулу ВНиСММ<sub>238–258нм</sub> обладают способностью влиять на проницаемость клеточных мембран с потерей внутриклеточных ферментов и изменением течения метаболических процессов, развитием гипоксии и ишемии, негативно влияя на фагоцитарную активность лейкоцитов [17, 18]. Поэтому снижение их продукции и регресс после перенесенной ОМК у животных опытной группы, подчеркивает не только антикатаболические эффекты экзогенного малата, но и его активное участие в детоксицирующих процессах с участием печени и почек [19]. Эндотоксемия играет важную роль в развитии дополнительного повреждения эндотелия сосудов, запуске механизмов аутодеструкции внутренних органов с развитием воспалительных изменений [20–22]. Высокая продукция ВНиСММ в момент развития ОМК и в раннем постгеморрагическом периоде, а также сниженный эндогенный клиренс ВНиСММ в отдаленном постгеморрагическом периоде могут являться предпосылками перманентного воздействия повреждающих факторов и требует более пристального внимания патофизиологов в отношении развития ПОН. Поэтому детоксицирующие эффекты малатсодержащих растворов представляются не менее значимыми, чем коррекция развивающихся в постгеморрагическом периоде метаболических нарушений.

В первые сутки после ОМК выживаемость в контрольной группе составила 83,3%, в опытной группе — 94,4%. На третьи сутки после ОМК выживаемость в контрольной группе снизилась до 66,7%, а в группе животных, получавших стерофундин изотонический — до 88,9%. Снижение ранней и поздней летальности в опытной груп-

не животных связано на наш взгляд с сокращением сроков и выраженности постгеморрагических нарушений гомеостаза, в том числе с восстановлением кислородзависимых биоэнергетических процессов в клетке наряду с комплексным протективным действием малата на адаптационные механизмы после ОМК [23–25].

### Заключение

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности раствора Рингера для профилактики полиорганной недостаточности вследствие острой массивной кровопотери. Малатсодержащий кровеза-

менитель стерофундин изотонический, применяемый на ранних этапах лечения острой массивной кровопотери, оказывает выраженный предупреждающий эффект на развитие повреждений внутренних органов при формировании полиорганной недостаточности в раннем и отсроченном постгеморрагическом периоде. Полученные данные показывают малатзависимые механизмы органопротекции при ОМК, что приводит к снижению выраженности биохимических маркеров органных повреждений. Результаты экспериментальных исследований позволяют рекомендовать применение стерофундина изотонического при интенсивной терапии гиповолемического шока вследствие острой массивной кровопотери.

### Литература

1. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулутко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 176.
2. Мороз В. В., Остапченко Д. А., Мещеряков Г. Н., Радаев С. М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 4–9.
3. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994. 368.
4. Spahn D. R., Cerny V., Coats T. J. et al. Management of bleeding following major trauma: a European Guideline. Crit. Care 2007; 11 (1): R17.
5. Андреева С. А., Долгих В. Т. Структурно-функциональные изменения артерий малого круга кровообращения в отделенном постгеморрагическом периоде. Общая реаниматология 2008; IV (6): 27–33.
6. Голубев А. М., Тамаева Ф. А. Коррекция метаболических нарушений в почках при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование). Общая реаниматология 2007; III (5–6): 38–42.
7. Мороз В. В. Стратегия и тактика применения антигипоксантов при критических состояниях. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии (Избранные лекции и обзоры). Тр. Института общей реаниматологии РАМН. Т. 4. М.; 2005. 210–220.
8. Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое). Эфферентная терапия 1995; 1 (1): 61–64.
9. Namada T., Yamamoto M., Nakamaru K. et al. The farmakokinetics of D-lactate, L-lactate, malate and acetate in humans. Masui 1997; 46 (2): 229–236.
10. Герасимов Л. В., Мороз В. В. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс у больных в критических состояниях. Общая реаниматология 2008; IV (4): 79–85.
11. Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., Цыбина Т. А., Германова Э. Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскриптивной активностью. Вестник РАМН 2007; 2: 3–13.
12. Брискин Б. С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза. Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2005; 15 (1): 50–58.
13. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
14. Долгих В. Т., Ершов А. В., Шихунова Л. Г. К патогенезу сердечной недостаточности при панкреонекрозе (экспериментальное исследование). Общая реаниматология 2009; V (3): 39–44.
15. Кондрашова М. Н. (ред.). Терапевтическое действие янтарной кислоты. Институт биофизики АН СССР. 1976. 234.
16. Маевский Е. И., Гришина Е. В., Розенфельд А. С. и соавт. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. Биофизика 2000; 45 (3): 509–513.
17. Корякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений. Клини. лаб. диагностика 2004; 3: 3–8.
18. Николаев А. А. Средние молекулы и их фракции при астраханской рикетсионной лихорадке. Клини. лаб. диагностика 1999; 6: 41–42.
19. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика; 2002. 600.
20. Афанасьева А. Н., Одицова И. Н., Удут В. В. Синдром эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия. Анестезиология и реаниматология 2007; 4: 67–71.
21. Еникеев Д. А., Нургалева Е. А., Симигуллина А. Ф. и соавт. Влияние эндогенной интоксикации в постреанимационном периоде на процессы перекисного окисления липидов в эксперименте. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 111–114.
22. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия 2000; 6 (4): 3–11.
23. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патол. физиология и эксперим. терапия 2004; 2: 2–11.
24. Русаков В. В., Долгих В. Т., Чесноков В. И., Солодников Н. Н. Роль окислительного стресса в формировании кардиодепрессии при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). Общая реаниматология 2009; V (1): 48–53.
25. Эккерт Р., Ренделл Д., Огастин Дж. Физиология животных. Механизмы адаптации. М.: Мир; 1992.

Поступила 15.03.10