© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.381-002-031.81-089.168.1-06:612.118.24:615.015.4

С.Ф. Багненко, А.Т. Мирзабаев, Б.В. Батоцыренов, Н.Б. Горбачев, В.Н. Мирошниченко, Х.В. Батоцыренова, К.Ф. Великий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЁННЫМ ПЕРИТОНИТОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (дир. — чл.-кор. РАМН проф. С.Ф. Багненко); Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова (главврач — канд. мед. наук В.П. Амагыров), г. Улан-Удэ

Ключевые слова: распространенный перитонит, эндотоксикоз, антигипоксант цитофлавин.

Распространенный перитонит является одним из наиболее тяжелых заболеваний в абдоминальной хирургии, при котором сохраняется высокая летальность [1, 4, 10]. Одним из важных механизмов нарушений метаболизма при распространенном перитоните является активация процессов перекисного окисления липидов и развитие эндотоксикоза, которые являются одними из факторов формирования критического состояния [2, 11]. Известно, что одним из механизмов нарушений свободнорадикального окисления является развитие гипоксии и, в конечном итоге, недостаточность главной клеточной энергообразующей системы — митохондриального окислительного фосфорилирования [5, 8, 9].

Учитывая вышесказанное, очевидна необходимость совершенствования интенсивной терапии послеоперационного периода распространенного перитонита путем коррекции нарушений свободнорадикального окисления.

Материалы и методы. Исследование проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии МУЗ ГК БСМП г. Улан-Удэ. В настоящую работу были включены клинические наблюдения и результаты комплексного обследования 64 пациентов с наиболее тяжелыми формами распространенного перитонита различной этиологии. Группы были распределены следующим образом. 1-ю группу составили больные, у которых в комплекс интенсивной терапии послеоперационного периода был включен метаболический антигипоксант цитофлавин — 33 пациента. Во 2-й группе сравнения проводилась традиционная терапия — 31 пациент. Средний возраст в 1-й группе составил (39,7±5,6) года, во 2-й группе — (37,8±7,7) года.

Рандомизация исследования осуществлялась путем случайного включения пациентов в 1-ю или 2-ю группы, когда назначение препаратов (и соответственно включение пациентов в одну из исследуемых групп) и проведение исследований проводилось различными исследователями.

Сопоставимость групп исследования обеспечивалась: 1) исключением из групп исследований пациентов, имеющих тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, патологию ЦНС); 2) отсутствием достоверных различий между группами по возрасту (из групп исключали пациентов моложе 18 и старше 60 лет).

Цитофлавин вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно в объеме 20 мл в течение 5 сут нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии. Проводилась клиническая оценка изменения состояния больных и результатов лечения.

Исследование состояния системы антиоксидантной защиты проводили на основе определения содержания восстановленного глутатиона (ВГ), активности антирадикальных ферментов — глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы в эритроцитах. Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах.

Уровень эндогенной интоксикации оценивали путем определения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и концентрации олигопептидов (ОП) [5, 6] в плазме артериальной (арт. пл.) и венозной крови и на эритроцитах артериальной (арт. эр.) и венозной крови.

Результаты обрабатывались статистически с помощью стандартного пакета прикладных программ (STATISTICA для Windows) на персональном компьютере «Pentium IV».

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что при включении в интенсивную терапию цитофлавина сокращаются сроки проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), время пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), т. е. выход из угрожающего для жизни больного состояния был более коротким (табл. 1)..

Данные клинического течения согласовались с исследуемыми показателями.

Таблица 1

Клинические критерии эффективности интенсивной терапии с включением цитофлавина (M±m)

Показатель	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)
Возраст больных, лет	39,7±5,6	37,8±7,7
Длительность пребывания на ИВЛ в послеоперационном периоде, ч	8,8±2,2*	14,5±2,1*
Частота развития вторичных легочных осложнений (%)	13 (39,4)	14 (48,4)
Длительность пребывания больных в ОРИТ, ч	54,7±10,1*	86,2±18,2*
Число умерших (%)	3 (9,1)	5 (16,1)

* Достоверность различий между группами (p<0,05).

Динамика изменений концентрации лактата свидетельствовала о более выраженной коррекции тканевого метаболизма при гипоксии у больных в послеоперационном периоде распространенного перитонита. На 2-е сутки в 1-й группе отмечали снижение уровня лактата с (3,8±0,57) до (2,54±0,47) ммоль/л [показатели здоровых доноров — (1,45±0,29 ммоль/л], тогда как во 2-й группе уровень лактата (3,75±0,57) ммоль/л продолжал оставаться высоким, и его величина составила (3,52±0,48) ммоль/л [показатели здоровых доноров — (1,4±0,24) ммоль/л], что свидетельствовало о сохраняющихся метаболических нарушениях у больных 2-й группы. На 3-и сутки в 1-й группе продолжала сохраняться тенденция к снижению уровня лактата, и значения составили (2,15±0,47) ммоль/л [показатели здоровых доноров — (1,28±0,24) ммоль/л], тогда как во 2-й группе сохранялся повышенный уровень лактата, он составил (3,12±0,45) ммоль/л.

Факт снижения содержания МДА в эритроцитах при включении в интенсивную терапию цитофлавина уже в достаточной мере свидетельствует о наличии у препарата антиоксидантных свойств (табл. 2).

Тем не менее, механизм данного антиоксидантного воздействия может быть раскрыт лишь при исследовании состояния системы антиоксидантной защиты. Наиболее важным показателем оценки состояния данной системы является концентрация восстановленного глутатиона в клетке.

Применение цитофлавина в послеоперационном периоде распространенного перитонита позволяло предотвратить снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах пациентов. Кроме того, на 5-е сутки в эритроцитах больных 1-й группы отмечали рост содержания ВГ по сравнению с 1-ми сутками исследования. Использование цитофлавина в интенсивной терапии приводило к повышению уровня основного антиоксиданта клетки — ВГ, что является пока-

Таблица 2

Динамика изменений показателей глутатион-зависимой антиоксидантной системы, сопряженных биохимических систем и активации процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах у больных с разлитыми перитонитами при использовании цитофлавина (M±m)

Показатель	Группы больных	
	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)
1-е сутки		
МДА, нмоль/г гемоглобина (Hb)	9,93±0,87*	9,68±1,1
ВГ, мкмоль/г Hb	2,817±0,235	2,844±0,231
ГП, мин/(мин·г) Hb	0,525±0,055	0,518±0,077
Каталаза, ммоль/(мин·г) Hb	33,330±4,10	31,07±3,78
СГ, мкмоль/г Hb	19,63±1,91	21,12±2,17
5-е сутки		
МДА, нмоль/г Hb	7,17±0,92*#	9,23±1,1*#
ВГ, мкмоль/г Hb	3,19±0,28*	2,862±0,257*
ГП, мин/(мин·г) Hb	0,681±0.062#	0,587±0.042
Каталаза, ммоль/(мин·г) Hb	44,45±2,68*#	38,31±3,47#
СГ, мкмоль/г Hb	24,82±3,14	19,77±3,1

* Достоверность отличия p<0,05 при сравнении показателей 1-й и 2-й группы.

Достоверность отличия p<0,05 по сравнению с показателями 1-х суток.

зателем наличия антиоксидантных свойств у цитофлавина. По-видимому, основной вклад в данный эффект вносит включенный в состав препаратов сукцинат.

Таким образом, использование метаболических антигипоксантов, содержащих сукцинат, в комплексной терапии распространенного перитонита приводит к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ. Возможные причины данного положительного эффекта связаны как с восстановлением пула водорастворимых антиоксидантов (ВГ является одним из основных представителей данной группы) и жирорастворимых антиоксидантов в тканях различных органов, так и с увеличением активности ферментов антиперекисной защиты.

Препараты на основе сукцината оказывали положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты: ГП и каталазы.

Необходимо отметить, что цитофлавин включает в себя особую форму сукцината натрия, обладающую повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и утилизации. В настоящее время сукцинат натрия ряд исследователей относят к препаратам, обладающим антиоксидантной активностью. Тем не менее, эта активность связывается только с прямым действием сукцината — антигипоксическим и антиишемическим.

В результате включения в состав цитофлавина двух действующих начал — сукцината натрия и рибофлавина — данный препарат оказывает достоверное индуцирующее воздействие на ферменты, принимающие участие в восстановлении глутатиона (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и глутатионредуктазу), и повышает тканевой уровень основного антиоксиданта клетки — ВГ.

Исследование влияния цитофлавина на течение эндогенной интоксикации позволило выявить снижение уровня эндотоксикоза в послеоперационном периоде распространенного перитонита. Наличие эндогенной интоксикации отмечено уже с момента поступления больных в стационар (табл. 3).

Уже с 3-х суток послеоперационного периода при использовании метаболического антигипоксанта отмечали снижение факторов вторичной аутоагрессии в плазме и на эритроцитах артериальной и смешанной венозной крови и в моче, что свидетельствует о наличии дезинтоксикационных свойств у препарата. Лечение эндотоксикоза должно включать в себя комплекс мер, направленных на устранение тканевой гипоксии, нормализацию нарушенного метаболизма тканей, элиминацию токсических продуктов из сред организма и ранней реабилитации естественных детоксицирующих систем [3]. Цитофлавин в полной мере отвечает вышеперечисленным требованиям. Наличие анти-

Таблица 3

Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных с распространенным перитонитом в 1-й группе больных (n=33) в сравнении со 2-й группой (n=31) (M±m)

Показатель	Сутки исследования			
	Норма	1-е	3-и	5-е
ВНСММ арт. пл., (1)	11±1	41,9±5,7$^{\#}$	35,8±2,6$^{\#*\wedge}$	26,9±3,6$^{\#*\wedge}$
ВНСММ арт. пл., (2)	11±1	39,4±3,5$^{\#}$	38,4±2,5$^{\#\wedge}$	33,5±2,4$^{\#\wedge}$
ВНСММ арт. эр. (1)	20±1,5	52,8±3,5$^{\#}$	43,4±2,1$^{\#*\wedge}$	37,5±2,2$^{\#*\wedge}$
ВНСММ арт. эр. (2)	20±1,5	49,5±3,5$^{\#}$	48,8±2,5$^{\#\wedge}$	43,5±2,2$^{\#\wedge}$
ВНСММ моча (1)	33±5	33,8±5,8	39,8±3,2$^{*\wedge}$	44,1±3,9$^{*\wedge}$
ВНСММ моча (2)	33±5	35,1±4,8	29,7±6,6$^{*\wedge}$	33,4±5,7$^{*\wedge}$
ОП арт.пл. (1)	0,2±0,04	0,41±0,02$^{\#}$	0,37±0,02$^{\#\wedge}$	0,32±0,01$^{*\#\wedge}$
ОП арт.пл. (2)	0,2±0,04	0,45±0,03$^{\#}$	0,42±0,03$^{\#\wedge}$	0,38±0,03$^{\#\wedge}$
ОП арт.эр. (1)	0,24±0,03	0,56±0,04$^{\#}$	0,45±0,02$^{*\#\wedge}$	0,39±0,02$^{*\#\wedge}$
ОП арт.эр. (2)	0,24±0,03	0,59±0,03$^{\#}$	0,53±0,03$^{\#\wedge}$	0,47±0,04$^{\#\wedge}$
ОП моча (1)	0,3±0,1	0,44±0,03	0,45 ±0,04$^{*\wedge}$	0,48± 0,02$^{*\wedge}$
ОП моча (2)	0,3±0,1	0,38±0,04	0,35±0,05$^{\wedge}$	0,39±0,04$^{\wedge}$

Примечание. 1-я группа (1) — больные, получавшие цитофлавин и стандартную интенсивную терапию; 2-я группа (2) — больные, получавшие стандартную интенсивную терапию.

$^{\#}$ Различия с нормой достоверны (p<0,05).

* Различия с исходными данными достоверны (p<0,05).

$^{\wedge}$ Различия 1-й группы от 2-й (p<0,05).

ЦИТОФЛАВИН®

мы создаем УНИКАЛЬНОЕ

НТФФ “ПОЛИСАН”

www.polysan.ru

НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИИ МОЗГА

- **Первый комплексный нейрометаболический протектор на основе янтарной кислоты**
- **Уникальный «тройной» механизм действия**
- **Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения**
- **Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP**

Рег № 003135/01
Рег № ЛС-001767

Форма выпуска: **ампулы** по 10 мл, упаковки по 5 и 10 ампул; **таблетки,** покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в упаковке 50 и 100 таблеток.

Показания к применению:

Раствор для инъекций: инсульт, хроническая ишемия мозга, отравления нейротропными ядами

Таблетки: церебральный атеросклероз, восстановительный период инсульта, гипертензивная энцефалопатия, астенические состояния

гипоксантных свойств, нормализация процессов утилизации кислорода, антиоксидантные свойства препарата приводят к снижению проявлений эндотоксикоза и являются средствами патогенетических мер по лечению эндогенной интоксикации.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных и дезинтоксикационных эффектах включения цитофлавина в интенсивную терапию послеоперационного периода распространенного перитонита. Данные эффекты заключаются в снижении интенсивности протекания процессов перекисного окисления, повышении содержания основного антиоксиданта клетки — ВГ, повышении активности антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) и более существенном снижении эндотоксикоза.

Использование цитофлавина в интенсивной терапии послеоперационного периода распространенного перитонита приводит к более быстрому восстановлению тканевого метаболизма путем уменьшения гипоксии тканей за счет восстановления процессов утилизации кислорода и уменьшения глубины свободнорадикальных нарушений.

Выводы. 1. Применение в интенсивной терапии распространенного перитонита комплексного субстратного антигипоксанта цитофлавина позволяет уменьшить длительность проведения искусственной вентиляции легких, снизить частоту развития вторичных легочных осложнений, сократить сроки пребывания в критическом состоянии.

2. Использование у больных с распространенным перитонитом комплексного антигипоксанта цитофлавина приводит к снижению глубины гипоксии тканей, вследствие нормализации процессов утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксию, восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, снижению активности процессов перекисного окисления и эндотоксикоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б.Р. Инфекционно-токсический шок при перитоните (клиника, патогенез, интенсивная терапия): Автореф. дис. … д-ра мед. наук.—М., 1986.—36 с.
2. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Ханевич М.Д. и др. Перекисное окисление липидов в генезе эндотоксикоза при остром разлитом перитоните и возможность ее коррекции гемосорбцией // Вестн. хир.—1987.—№ 10.—С. 104–109.
3. Ерюхин И.А., Шашков В.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике.—СПб.: Логос, 1995.—304 с.
4. Косинец А.Н., Стручков Ю.В. Инфекция в хирургии: Руководство.—Витебск: Изд-во Мед. ун-та, 2004.—510 с.
5. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии — молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д.Лукьяновой и И.Б.Ушакова.—М.: Истоки, 2004.—С. 8–50.
6. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение первое // Эфферентная тер.—1995.—№ 1.—С. 63–68.
7. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение второе // Эфферентная тер.—1995.—№ 2.—С. 61–66.
8. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний.—М.: Медицина, 1988.—287 с.
9. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Гипоксия и ее фармакологическая коррекция — одна из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии // Анест. и реаниматол.—1997.—№ 3.—С. 97–98.
10. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит.—М., 2000.—222 с.
11. Steffers C.P., Dahn M.S., Lange M.P. Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome // Arch. Surg.—1994.—Vol. 129.—P. 46–52.

Поступила в редакцию 21.04.2011 г.

S.F.Bagnenko, A.T.Mirzabaev, B.V.Batotsyrenov, N.B.Gorbachev, V.N.Miroshnichenko, Kh.V.Batotsyrenova, K.F.Veliky

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FREE RADICAL DISTURBANCES AND ENDOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS AT THE POSTOPERATIVE PERIOD

The examination and treatment of 64 patients have shown that inclusion of complex antioxidant cytoflavin in intensive therapy at the postoperative period of diffuse peritonitis allows the hypoxia degree to be decreased that in its turn results in quicker recovery of the antioxidant system and decreased activity of peroxidation and endotoxicosis level. The clinical course of the postoperative period of diffuse peritonitis with cytoflavin included in intensive therapy is characterized by shorter terms of artificial lung ventilation, shorter time of staying in critical condition, more favorable course of complications.