

**В.А. КОСИНЕЦ, И.Э. ДЗЕРЖИНСКИЙ****РЕАМБЕРИН – ЭФФЕКТИВНОЕ АНТИОКСИДАНТНОЕ СРЕДСТВО**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
Республика Беларусь

Проведено исследование комплексного лечения 25 больных с распространенным гнойным перитонитом (токсическая стадия). Установлено, что развитие распространенного гнойного перитонита приводит к выраженной эндогенной интоксикации и к нарушению баланса процессов свободнорадикального окисления, что отражается в системном накоплении токсичных продуктов перекисного окисления липидов, среднемoleкулярных пептидов, в снижении активности антиоксидантов. Применение препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, в комплексном лечении больных распространенным перитонитом способствует снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и ликвидации эндогенной интоксикации.

*Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, «Реамберин», перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, эндогенная интоксикация.*

The research of complex treatment of 25 patients with a toxic stage of a widespread purulent peritonitis was performed. It was established that development of a widespread purulent peritonitis leads to the marked endogenous intoxication and disturbance of balance of free-radical processes that is reflected in the systemic accumulation of toxic products of lipids' peroxide oxidation, middle molecular weight peptides, decrease of in antioxidants' activity. Application of the preparation «Reamberin», containing amber acid, in the complex treatment of a widespread peritonitis promotes decrease in intensity of free-radical processes and liquidation of endogenous intoxication in the patients with a widespread purulent peritonitis.

*Keywords: widespread purulent peritonitis, «Reamberin», lipids' peroxide oxidation, antioxidant activity, endogenous intoxication.*

**Введение**

В механизме развития общих патофизиологических реакций при распространенном гнойном перитоните ведущая роль принадлежит эндогенной интоксикации [1]. К токсическим веществам относятся микробные токсины, биологически активные вещества, поступающие в кровь в концентрациях, значительно превышающих биологическую норму, многочисленные продукты нарушенного метаболизма. Основными источниками поступления этих веществ являются брюшная полость, паре-

тически измененный кишечник и находящиеся в условиях гипоксии ткани [2].

Важным звеном развития и прогрессирования распространенного гнойного перитонита является снижение резервов антиоксидантной системы (АОС) и избыточное образование перекисных соединений [3, 4]. Развитие патологического процесса нарушает баланс образования и расходования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). При гиперактивации ПОЛ происходят нарушения практически на всех уровнях клеточного метаболизма: изменение физико-химических свойств мембран-

ных белков и липидов, активности мембранно-связанных ферментов, нарушение проницаемости мембран, ионного транспорта, уменьшение электрической стабильности липидного бислоя мембран [5, 6, 7, 8, 9, 10].

К молекулярным продуктам ПОЛ относятся диеновые конъюгаты гидроперекисей, малоновый диальдегид, кетодиены и триены, которые отражают степень выраженности процессов ПОЛ. Диеновые конъюгаты и малоновый альдегид обладают выраженной цитотоксичностью: снижают активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белков и нуклеиновых кислот, подавляют активность ферментов [11, 12].

Важным показателем эндогенной интоксикации является уровень среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови [13, 14]. Спектр патологического воздействия МСМ широк и имеет разноплановый характер [13, 14, 15, 16]. МСМ, нарушая физико-химические свойства клеточных мембран, делают их более доступными для разного рода повреждающих воздействий. Известно об их способности угнетать тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, ингибировать АТФ-азную активность и синтез ДНК, активировать процессы перекисного окисления липидов с одновременным снижением антиоксидантной активности, нарушать утилизацию глюкозы [17, 18].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению возможностей применения в клинике янтарной кислоты – промежуточного метаболита цикла Кребса и субстрата второго комплекса дыхательной цепи [19, 20]. Однако эффективность и целесообразность его применения в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита остаются недостаточно изученными.

## Цель исследования

Изучить влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на состояние системы свободнорадикального окисления и на уровень эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните.

## Материал и методы исследования

Обследовано 25 пациентов, страдающих распространенным гнойным перитонитом, токсическая стадия (классификация Б.Д. Савчука, 1979) [21]. Больных разделили на две группы. Контрольную группу составили 15 пациентов с традиционным комплексным лечением, основную группу – 10 пациентов, которым в послеоперационном периоде наряду с традиционным комплексным лечением (антибактериальная, инфузионно-трансфузионная, симптоматическая терапия) применяли препарат «Реамберин». Препарат вводился внутривенно капельно 400–800 мл в сутки в зависимости от степени тяжести состояния пациентов. Скорость введения не более 90 кап./мин. Инфузии начинались в условиях реанимации сразу после завершения оперативного вмешательства. Курс лечения составлял 5 дней.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания.

Исследование выполняли на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. Нормальные значения показателей были изучены у 15 доноров.

Об активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диенконъюгатов (ДК278), диенкетонов (ДК233), малонового диальдегида (МДА).

Для количественной характеристики процессов ПОЛ использовали показатели

УФ-поглощения липидных экстрактов при длинах волн 233 и 278 нм на спектрофотометре СФ-46, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. Расчет проводили в единицах оптической плотности на 1 мл плазмы. [22, 23].

В сыворотке крови определяли содержание малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Интенсивность окраски образованного комплекса измеряли при длине волны 540 нм на спектрофотометре «Солар» [24].

Состояние антиоксидантной системы оценивали по антиоксидантной способности водорастворимых (ACL) и жирорастворимых веществ (AWL) сыворотки крови методом фотосенсибилизированной хемилюминесценции (анализатор «Potochem», Германия).

Уровень эндогенной интоксикации оценивали путем определения среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови по методу Н.И. Габриэлян [25].

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0» и «Excel» с применением t-критерия Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

На 1-е сутки послеоперационного периода в обеих группах отмечалось нарушение баланса процессов свободнорадикального окисления (табл. 1). Наблюдалось статистически достоверное увеличение в сыворотке крови количества диенкетонров (ДК233) и малонового диальдегида (МДА). В то же время в основной группе уровень диенконъюгатов (ДК278) повысился незначительно, в отличие от контрольной группы, где их уровень более чем в 2 раза превышал норму ( $p = 0,0006$ ). Снижение актив-

ности жирорастворимых антиоксидантов (ACL) с  $9,53 \pm 0,86$  мкмоль/л до  $4,42 \pm 1,59$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ) в контрольной группе сопровождалось отсутствием изменений активности фракции водорастворимых антиоксидантов (ACW).

В основной группе показатель ACL был снижен в меньшей степени и составил  $5,97 \pm 1,77$  мкмоль/л ( $p = 0,043$ ), а ACW достоверно увеличился до  $13,38 \pm 0,60$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Уровень среднемoleкулярных пептидов (MCM) в сыворотке крови больных основной группы  $0,393 \pm 0,081$  был достоверно ниже показателя контрольной группы  $0,529 \pm 0,098$  ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствовало о менее выраженной эндогенной интоксикации.

3-и сутки послеоперационного периода характеризовались дальнейшим увеличением показателей ДК233, ДК278 и МДА у больных контрольной группы, которые составили  $1,71 \pm 0,38$  ед./мл,  $0,37 \pm 0,07$  ед./мл и  $12,72 \pm 2,21$  мкмоль/л соответственно. ACL увеличился до  $4,80 \pm 1,27$  мкмоль/л, а ACW остался без изменений –  $12,48 \pm 0,48$  мкмоль/л. Уровень MCM снизился до  $0,417 \pm 0,092$ .

В основной группе наблюдалось снижение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствовали статистически достоверно более низкие, по сравнению с контрольной группой, показатели содержания в сыворотке крови диенкетонров, диенконъюгатов и малонового диальдегида –  $1,24 \pm 0,35$  ед./мл ( $p = 0,021$ ),  $0,22 \pm 0,03$  ед./мл ( $p = 0,0001$ ) и  $7,24 \pm 1,01$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ) соответственно. Увеличение ACL до  $6,79 \pm 1,25$  мкмоль/л ( $p = 0,002$ ) и сохранение ACW на прежнем высоком уровне –  $13,42 \pm 0,45$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ) – указывало на интенсивное восстановление системы антиоксидантной защиты у больных основной группы; статистически достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение со-

Таблица 1  
Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности и эндогенной интоксикации у больных распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде

| Показатель              | Норма<br>(n=15) | Контрольная группа<br>(n=15) |                           |                           | Основная группа<br>(n=10)            |                                     |                                     |
|-------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                         |                 | 1 сутки<br>после операции    | 3 сутки<br>после операции | 5 сутки<br>после операции | 1 сутки<br>после операции            | 3 сутки<br>после операции           | 5 сутки<br>после операции           |
| <b>ДК 233,</b><br>ед/мл | 0,89±0,18       | 1,56±0,35<br>p1<0,0001       | 1,71±0,38<br>p1<0,0001    | 1,66±0,32<br>p1<0,0001    | 1,27±0,24<br>p1=0,0004<br>p2=0,045   | 1,24±0,35<br>p1=0,005<br>p2=0,021   | 0,97±0,22<br>p2<0,0001              |
| <b>ДК 278,</b><br>ед/мл | 0,17±0,03       | 0,36±0,09<br>p1=0,0006       | 0,37±0,07<br>p1<0,0001    | 0,25±0,09<br>p1<0,0001    | 0,20±0,09<br>p2=0,001                | 0,22±0,03<br>p1=0,029<br>p2=0,0001  | 0,18±0,04                           |
| <b>МДА,</b><br>мкмоль/л | 5,82±0,71       | 12,34±3,57<br>p1<0,0001      | 12,72±2,21<br>p1<0,0001   | 10,29±2,35<br>p1<0,0001   | 7,62±0,80<br>p1<0,0001<br>p2=0,002   | 7,24±1,01<br>p1=0,001<br>p2<0,0001  | 6,44±0,87<br>p2=0,002               |
| <b>ACL,</b><br>мкмоль/л | 9,53±0,86       | 4,42±1,59<br>p1<0,0001       | 4,80±1,27<br>p1<0,0001    | 5,13±1,50<br>p1<0,0001    | 5,97±1,77<br>p1<0,0001<br>p2=0,043   | 6,79±1,25<br>p1<0,0001<br>p2=0,002  | 7,74±0,76<br>p1=0,004<br>p2=0,01    |
| <b>ACW,</b><br>мкмоль/л | 12,43±1,22      | 12,52±0,38                   | 12,48±0,48                | 12,47±0,42                | 13,38±0,60<br>p1=0,03<br>p2<0,0001   | 13,42±0,45<br>p1=0,028<br>p2<0,0001 | 13,37±0,61<br>p1=0,044<br>p2=0,0002 |
| <b>МСМ,</b><br>услед    | 0,236±0,016     | 0,529±0,098<br>p1<0,0001     | 0,417±0,092<br>p1<0,0001  | 0,380±0,087<br>p1=0,0003  | 0,393±0,081<br>p1<0,0001<br>p2=0,002 | 0,335±0,068<br>p1=0,0006<br>p2=0,01 | 0,288±0,052<br>p2=0,012             |

p1 – достоверно по сравнению с нормой;

p2 – достоверно по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы.

держания молекул средней массы до  $0,335 \pm 0,068$  ( $p=0,01$ ) – на эффективное устранение явлений эндогенной интоксикации.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, уровень ПОЛ в контрольной группе на 5-е сутки послеоперационного периода оставался высоким и статистически достоверно превышал норму. Значения показателей ДК233, ДК278 и МДА составили  $1,66 \pm 0,32$  ед./мл ( $p<0,0001$ ),  $0,25 \pm 0,09$  ед./мл ( $p<0,0001$ ) и  $10,29 \pm 2,35$  мкмоль/л ( $p<0,0001$ ) соответственно. Активность жирорастворимых антиоксидантов (ACL) была в 1,85 раза ниже нормы ( $p<0,0001$ ), а водорастворимых (ACW) оставалась в ее пределах –  $12,47 \pm 0,42$  мкмоль/л. Уровень среднемолекулярных пептидов достоверно превысил норму и составил  $0,380 \pm 0,087$  ( $p=0,0003$ ).

Показатели ПОЛ основной группы на 5-е сутки после операции не отличались от нормальных и были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой – ДК233  $0,97 \pm 0,22$  ед./мл ( $p<0,0001$ ), ДК278  $0,18 \pm 0,04$  ед./мл и МДА  $6,44 \pm 0,87$  мкмоль/л ( $p=0,002$ ). Уровень ACL приближался к норме, хотя и был достоверно ниже ее. Активность водорастворимых антиоксидантов (ACW) сохраняла высокие значения,  $13,37 \pm 0,61$  мкмоль/л, статистически достоверно превышая норму ( $p=0,044$ ). Содержание МСМ в сыворотке крови приближалось к нормальному и было достоверно ниже значения показателя контрольной группы –  $0,288 \pm 0,052$  ( $p=0,012$ ).

### Заключение

Таким образом, развитие распространенного гнойного перитонита приводит к выраженной эндогенной интоксикации и к нарушению баланса процессов свободно-радикального окисления, что отражается в системном накоплении токсичных продук-

тов перекисного окисления липидов, среднемолекулярных пептидов, снижении активности антиоксидантов. При распространенном гнойном перитоните в большей степени страдает пул жирорастворимых антиоксидантов, что необходимо учитывать при назначении соответствующих лекарственных препаратов. «Реамберин» является мощным антиоксидантным средством, которое способствует снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и ликвидации эндогенной интоксикации у больных распространенным гнойным перитонитом.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б08М-021).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Юдакова, О. В. Интенсивность ПОЛ и АОА, уровень молекул средней массы как показателя эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / О. В. Юдакова, Е. В. Григорьев // Клини. лаб. диаг. – 2004. – № 10. – С. 20-22.
2. The microbiology of multiple organ failure: the proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens / J. C. Marshall [et al.] // Arch. Surg. – 1988. – Vol. 123. – P. 309–315.
3. Ачох, З. З. Влияние натрия гипохлорита на систему перекисного окисления липидов при лечении распространенного гнойного перитонита / З. З. Ачох, Э. А. Петросян // Медицинские науки. – 2004. – № 6. – С. 26-27.
4. Илюкевич, Г. В. Особенности нарушений метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом / Г. В. Илюкевич, И. И. Канус, Г. Я. Хулуп // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 3. – С. 83-87.
5. Алимова, Е. К. Липиды и жирные кислоты в норме и ряде патологических состояний / Е. К. Алимова, А. Т. Аствацатурьян, А. В. Жаров. – М., 1975. – 280 с.
6. Бурлакова, Е. Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54. – Вып. 2. – С. 1540-1558.
7. Дудник, Л. Б. Перекисное окисление липидов и его

- связь с изменением состава пантйокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого, вирусного гепатита / Л. Б. Дудник, Л. М. Вискна, А. Я. Майоре // Вопр. мед. химии. – 2000. – № 6. – С. 91-95.
8. Кадочникова, Г. Д. Исследование влияния антиоксидантов ряда фенолов, тиолов, аминов на физико-химической закономерности перекисного окисления моделей липидов возрастающей сложности: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04 / Г. Д. Кадочникова. – Тюмень, 2002. – 227 с.
9. The microbiology of multiple organ failure: the proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens / J. C. Marshall [et al.] // Arch. Surg. – 1988. – Vol. 123. – P. 309-315.
10. Илларионов, М. Ю. // [www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru) [Электронный ресурс]. – 2004. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18781>. – Дата доступа: 20.03.2008.
11. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2000. – № 2. – С. 35-38.
12. Меньшикова, Е. Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, С. М. Шергин. – Новосибирск, 1994. – 203 с.
13. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
14. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кишкун [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 1990. – № 2. – С. 41-44.
15. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эффективная терапия. – 2000. – № 4, Т. 6. – С. 3-14.
16. Парфенова, Г. А. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации (обзор литературы) / Г. А. Парфенова, Н. Ф. Чернядьева, В. К. Ситина // Врачебное дело. – 1987. – № 4. – С. 72-77.
17. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А. С. Владыка [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1987. – № 2. – С. 17-19.
18. Синдром хронического утомления: объективные критерии метаболических нарушений / Ф. Н. Гильмйорова [и др.] // Клин. лаб. диаг. – 1999. – № 2. – С. 9-11.
19. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. рекомендации / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 23 с.
20. Романцов, М. Г. Реамберин 1,5% для инфузий – применение в клинической практике: руководство для врачей / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко. – СПб.: Изд-во Минимакс, 2000. – 158 с.
21. Савчук, Б. Д. Перитонит / Б. Д. Савчук. – М.: Медицина, 1979. – 192 с.
22. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
23. Шилина, Н. К. Показатели конъюгированных диенов в плазме крови больных с осложненной и неосложненной формой холецистита / Н. К. Шилина, Н. Г. Чернавина // Лабор. дело. – 1979. – № 7. – С. 402-404.
24. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
25. Габриелян, И. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методы рекоменд / И. И. Габриелян, Э. Р. Левицкий, Н. Л. Дмитриев. – М., 1985. – 20 с.

*Поступила 4.08.2008 г.*