

**Роль реамберина  
в модуляции  
метаболического ответа  
у больных сепсисом**



# КОРРЕКЦИЯ РЕАМБЕРИНОМ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ И СОСТОЯНИЯ ПРО– И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

С.С. Моргунов

*МУЗ городская клиническая больница № 2, Ижевск*

Острая кровопотеря при язвенных гастродуоденальных кровотечениях (ЯГДК) остается важнейшей проблемой экстренной хирургии желудочно-кишечного тракта. Несмотря на прогресс и успехи анестезиологии и реаниматологии общая летальность при этой патологии не имеет тенденции к снижению и составляет 5 – 14% [2].

Патологические эффекты острой кровопотери связаны, в первую очередь, с двумя важнейшими факторами – снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и уменьшение количества гемоглобина. Следствием этого являются активация симпатической и эндокринной систем, централизация кровообращения, нарушения периферического кровотока и микроциркуляции, ишемия и развитие гипоксии органов и тканей [10]. При чрезмерной выраженности, продолжительности этих реакций и срыве адаптационных механизмов развивается шок.

При прогрессировании тканевой ишемии в условиях дефицита кислорода и энергетических субстратов, включаются патохимические реакции на клеточном и субклеточном уровнях, что сопровождается накоплением недоокисленных кислородом продуктов обмена. В митохондриях (Мх) метаболические процессы переходят на анаэробный путь окисления, который быстро вызывает накопление лактата, что способствует, в условиях периферического спазма, развитию метаболического ацидоза и прогрессирующему собственному ингибированию.

В условиях гипоксии и энергодифицита нарушается утилизация кислорода, блокируется его полное четырехэлектронное восстановление. Это приводит к повышению уровня гидроксильных, супероксидных и пероксидных радикалов, активации свободнорадикального окисления (СРО). Если в физиологических условиях активные формы кислорода (АФК) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и контролируются антиоксидантной системой (АОС), то при критических условиях гомеостаза возникает дисбаланс системы ПОЛ-АОС.

Усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) ведет к развитию "оксидантного стресса", являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи Мх. При этом вместо окислительного фосфолирирования активируется компенсаторный метаболический поток по сукцинатоксидазному пути окисления. Поэтому для коррекции клеточной гипоксии его активация достигается повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в Мх клеток [1, 9].

В настоящее время активно изучается действие препаратов, обладающих антигипоксантами и антиоксидантными свойствами и включающих в себя янтарную кислоту (ЯК) – сукцинат [11]. ЯК является активным антигипоксантами направленного митохондриального действия [4]. 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 фосфолирирования, 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 [1, 9]. ЯК снижает в крови концентрацию таких маркеров гипоксии, как лактат и пируват, накапливающихся в клетке уже на ранних стадиях гипоксии.

Одним из новых антигипоксантами-антиоксидантами и энергопротекторами для инфузионной терапии, содержащих ЯК, является отечественный препарат Реамберин (НТФФ "Полисан", СПб). Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом. Реамберин – субстратный антигипоксантами, антиоксидантами, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, уменьшающий активацию ПОЛ. Обладает широким спектром действия на системы поддержания метаболической активности клеток, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий.

Реамберин широко и успешно применяется в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии при многих критических состояниях [3, 8, 12, 13, 14].

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность применения Реамберина у больных с кровопотерей тяжелой степени язвенной этиологии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние Реамберина на клинико-лабораторные показатели у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями с тяжелой степенью кровопотери.
2. Изучить влияние Реамберина на системную гемодинамику, кислородный баланс и метаболический статус.

3. Изучить влияние Реамберина на активность СРО и антиоксидантную защиту при тканевой гипоксии, ишемии и реперфузии.

**Материал и методы исследования.** Исследование носило проспективный характер и осуществлялось в условиях анестезиолого-реанимационного отделения МУЗ ГКБ № 2 г. Ижевска с 2003 по 2005 год. В обследование включено 36 пациентов с ЯГДК в возрасте от 17 до 80 лет ( $46,9 \pm 18,1$ ), поступивших в экстренном порядке с признаками геморрагического шока и тяжелой степенью кровопотери (дефицит ОЦК – 30-40% и ГО – 50-60%). В процессе лечения всем больным проводили диагностические мероприятия, интенсивную терапию соответственно тяжести состояния и по основным принципам и стандартам (Баранчук В.Н., 1989; Брюсов П.Г., 1998; Курыгин А.А., Скрябин О.Н., 1998), принятым в настоящее время. Больные были разделены на две группы, сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, тяжесть которых достоверно не различалась по шкалам APACHE II (от 21 до 25 баллов) и SAPS II ( $52,1 \pm 2,5$  балла) при поступлении. Основная группа ( $n=16$ ) состояла из пациентов, которым наряду со стандартной интенсивной терапией проводили инфузию Реамберина 1,5% по 400 мл 2 раза 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 традиционной схеме. Контролем служили 30 здоровых лиц того же пола, возраста и сопутствующей патологии. Этапы исследования: I этап – при поступлении, II – через 24 часа, III – через 48 часов, IV – через 72 часа.

Исследование системной гемодинамики проводили неинвазивным способом – методом интегральной реографии тела (ИРГТ) по М.И. Тищенко [5,7] с помощью компьютерного комплекса "Диамант-М" (СПб, Россия, № 3406). Оценивали АД, САД (по Вецлеру-Богеру), ЧСС, ударный объем (УО), минутный объем (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). По общепринятым методикам определялись гемоглобин (Hb), количество эритроцитов, гематокрит (Ht), концентрация глюкозы. Объем кровопотери оценивался по F. Moore.

Метаболический статус определяли из проб артериальной (a. radialis) и венозной (v. subclavia) крови газоанализатором "Easy Blood Gas" (США), оценивали газовый состав крови ( $pO_2$ ), pH, истинный бикарбонат (AB), буферную емкость (BE), сатурацию ( $SaO_2$  и  $SvO_2$ ). На основании полученных данных рассчитывали [6, 15] показатели кислородтранспортной функции крови: содержание кислорода в артерии и вене ( $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ), артериовенозную разницу ( $C(a-v)O_2$ ), утилизацию кислорода ( $O_2ER$ ), доставку ( $DO_2$ ) и потребление ( $VO_2$ ) кислорода, а так же их индексы ( $iDO_2$ ,  $iVO_2$ ). Уровень лактата венозной крови определяли, используя энзиматический калориметрический метод, набором реагентов ООО "Vital Diagnostics" (СПб).

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 *in vitro* исполь-

зовали методику регистрации активированной перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии двухвалентного железа ( $Fe^{+2}$ ). На биохемилюминометре БХЛ–06 М (Н. Новгород, Россия, № 21-10/95) с ФЭУ-79 регистрировали максимальную интенсивность быстрой вспышки ( $I_{max}$ , мВ), амплитуда которой пропорциональна уровню ПОЛ, светосумму ( $S$  – площадь под кривой, мВ·сек) свечения пробы, величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности (АОА). Также регистрировался  $tg \alpha$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующей скорость реакций обрыва свободнорадикальных процессов и являющемся показателем активности АОС, чем выше значение  $tg \alpha$ , тем напряженней АОЗ. Кинетику ХЛ регистрировали и обрабатывали с помощью компьютерного программного обеспечения. Протекающий процесс СРО регистрировался 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 тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света. Максимальная интенсивность такого свечения ( $I_{max}$ ) 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-АОС и других компенсаторных механизмов свободнорадикального процесса в организме. Большому значению  $S$  соответствует большая интенсивность ПОЛ. Измерив изменения интенсивности ХЛ на разных этапах можно таким образом исследовать антиоксидантные свойства Реамберина.

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

При поступлении у больных с ЯГДК тяжелой степени регистрировались выраженная анемия, дефицит глобулярного объема, низкое САД, тахикардия (табл. 1), снижение показателей разовой и минутной производительности сердца (УО, МОК, УИ, СИ), повышенные цифры ОПСС (табл. 2). Эти нарушения сопровождаются снижением показателей доставки кислорода, его потребления и высокой утилизацией ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Динамика клинико-лабораторных показателей  
на этапах исследования (M±m)**

Показатель	Конт- роль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
САД, мм рт.ст.	104,6±3,0	1-я	74,6±4,0 х	90,2±2,6 ху	90,9±2,3 ху	92,9±2,7 ху
		2-я	75,2±3,2 х	89,8±4,5 ху	88,3±3,0 ху	91,2±2,0 ху
ЧСС, уд./мин	69,1±1,6	1-я	104,5±3,8 х	90,3±2,9 ху	78,8±2,9 хуz	74,8±2,2 хуz
		2-я	107,6±3,3 х	92,8±3,5 ху	88,9±3,7 хуz	86,3±4,2 хуz
Нь, г/л	143,5±2,7	1-я	59,1±4,5 х	79,1±2,7 ху	86,4±4,1 ху	90,0±1,2 ху
		2-я	66,1±3,2 х	80,8±3,1 ху	83,3±3,2 ху	85,5±2,4 ху
эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,63±0,07	1-я	1,98±0,15 х	2,58±0,08 ху	2,87±0,13 ху	2,86±0,04 ху
		2-я	2,29±0,11 х	2,67±0,09 ху	2,79±0,09 ху	2,85±0,06 ху
Нт, л/л	0,46±0,01	1-я	0,19±0,02 х	0,25±0,01 ху	0,27±0,01 ху	0,28±0,01 ху
		2-я	0,22±0,01 х	0,26±0,01 ху	0,28±0,01 ху	0,28±0,01 ху

**Примечание:**

Здесь и в табл. 2, 3, 4, 5, 6 – достоверность различий: х –  $p < 0,05$  от нормы (группы контроля); у –  $p < 0,05$  от исходных значений (I этап); z –  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами.

При анализе показателей гомеостаза на этапах исследования отмечается, что включение в интенсивную терапию Реамберина приводит к быстрейшей нормализации гемодинамических показателей.

Так, в 1-й группе увеличивался УО с  $49,5 \pm 2,6$  до  $74,9 \pm 3,7$  мл, МОК с  $4,89 \pm 0,16$  л/мин до  $5,31 \pm 0,24$  л/мин, а СИ с  $2,9 \pm 0,1$  л/мин/м<sup>2</sup> до  $3,27 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ). Такое значительное действие Реамберина на разовую и минутную производительность сердца, возможно, связано не только с восполнением ОЦК, но и с его непосредственным влиянием как антигипоксанта на сократительную способность миокарда.

## Изменения параметров системной гемодинамики, (M±m)

Параметр	Конт- роль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
УО, Мл	81,7±2,4	1-я	49,5±2,6 x	63,5±2,9 xy	71,8±2,8 xy	74,9±3,7 y
		2-я	48,4±2,4 x	55,9±3,5 x	66,2±3,3 xy	68,1±2,9 xy
МОК, л·мин <sup>-1</sup>	5,52 ±0,18	1-я	4,89±0,16 x	5,10±0,24	5,37±0,30	5,31±0,24 z
		2-я	4,91±0,22 x	4,87±0,21 x	4,81±0,18 x	4,75±0,12 xz
УИ, Мл·м <sup>-2</sup>	50,5±1,7	1-я	29,5±1,5 x	40,0±2,1 xyz	44,5±1,9 xy	46,0±2,1 yz
		2-я	29,8±1,8 x	33,6±2,0 xz	39,4±2,2 xy	40,2±1,8 xyz
СИ, л·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	3,41 ±0,12	1-я	2,90±0,10 x	3,20±0,17	3,30±0,19	3,27±0,13
		2-я	2,96±0,17 x	2,93±0,14 x	3,11±0,14	3,08±0,11
ОПСС, дин·с <sup>-1</sup> ·см <sup>-5</sup>	1600,0 ±74,3	1-я	1863,0 ±112,6 x	1585,0 ±86,5 y	1558,0 ±86,6	1536,0 ±136,2
		2-я	1844,0 ±94,3 x	1713,0 ±108,3	1766,0 ±68,4	1778,0 ±51,7

На момент поступления в реанимационное отделение у всех пациентов в состоянии геморрагического шока наблюдалась низкая кислородная емкость крови, недостаточность системы транспорта O<sub>2</sub> и снижение VO<sub>2</sub> тканями (табл. 3).

Уже через сутки терапии Реамберином в основной группе достоверно наблюдалось повышение DO<sub>2</sub> и VO<sub>2</sub>, тогда как во 2-й группе достоверности 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.



Таблица 3

**Динамика показателей транспорта кислорода,  
потребления и кислородного баланса  
при терапии Реамберином и в группе сравнения, (M±m)**

Параметр	Контроль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
CaO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	190,1±3,6*	1-я	77,8±5,9 х	107,0±5,4 ху	115,0±5,3 хуz	122,0±3,7 хуz
		2-я	85,0±4,6 х	107,3±4,3 ху	103,7±3,5 хуz	112,3±3,1 хуz
CvO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	142,0±4,5	1-я	41,8±3,4 х	63,0±4,6 ху	73,4±4,2 ху	76,0±4,0 ху
		2-я	48,8±2,9 х	67,4±5,0 ху	65,8±2,6 ху	71,3±2,8 ху
C(a-v)O <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	47,3±2,6*	1-я	36,0±2,6 х	44,0±1,8 у	41,6±2,1	46,0±1,7 yz
		2-я	36,2±3,0 х	40,0±3,1	38,0±1,9 х	40,7±2,2 z
O <sub>2</sub> ER, (%)	25±2*	1-я	46±1 х	42±2 х	37±2 ху	38±2 ху
		2-я	42±2 х	38±3 х	36±1 ху	36±2 ху
DO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup>	1056,0 ±43,8*	1-я	376,2±27,2 х	540,9±38,9 ху	599,5±41,5 хуz	648,3±44,4 хуz
		2-я	411,9±21,2 х	517,1±24,2 ху	499,7±27,9 хуz	534,6±21,7 хуz
iDO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	651,7±29,0*	1-я	222,9±16,1 х	339,2±28,1 ху	369,9±27,9 ху	395,7±22,8 ху
		2-я	246,1±13,2 х	313,7±15,6 ху	322,0±18,3 ху	346,5±16,3 ху
VO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup>	258,7±15,4*	1-я	173,9±12,0 х	217,7±9,0 у	211,4±9,3 ху	244,0±17,2 yz
		2-я	175,4±13,7 х	191,3±15,2 х	182,6±11,7 х	193,0±11,8 xz
iVO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	158,7±9,2*	1-я	103,2±7,0 х	136,0±6,9 у	130,0±6,0 ху	148,6±8,6 yz
		2-я	104,4±8,2 х	116,3±9,7 х	117,2±7,1 х	124,7±7,9 xz

Примечание: Здесь и в табл. 4, 5: \* – артериализированная капиллярная кровь (достигается 15-минутным согреванием фаланги пальца в емкости с температурой воды 45°C, когда капиллярная кровь по своему содержанию близка к артериальной, что допускается в клинической практике вместо исследования артериальной крови).

При лабораторном анализе газов артериальной и венозной крови (табл. 4) отмечается факт значительной коррекции под влиянием Реамберина гипоксемии ( $p < 0,05$ ), степени насыщения циркулирующей крови кислородом и нормализации диффузионно-перфузионного соотношения в легочной ткани.

Таблица 4

## Динамика показателей газового состава крови, (M±m)

Параметр	Контроль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
paO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	83,5±1,4*	1-я	78,8±1,3 х	82,8±2,3	84,6±2,2 у	86,3±1,6 у
		2-я	78,1±5,5	82,3±2,9	83,7±2,7	86,1±4,4
SaO <sub>2</sub> , %	96,1±0,3*	1-я	92,4±0,7 х	94,4±0,5 ху	94,5±1,2	96,2±0,5
		2-я	91,3±2,1 х	93,8±0,6 х	92,1±0,7 х	94,7±0,7 х
рvO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	33,5±2,1	1-я	27,9±1,0	33,9±1,4 у	32,4±1,1 у	31,7±0,8 у
		2-я	29,8±1,6	36,3±2,0 у	34,5±0,8 у	33,0±1,5
SvO <sub>2</sub> , %	70,9±1,7	1-я	49,7±0,7 х	55,5±1,6 ху	59,9±1,6 ху	60,5±1,4 ху
		2-я	52,5±1,9 х	59,5±2,9 ху	59,3±1,0 ху	59,7±1,8 ху

При динамическом контроле за кислотно-щелочным равновесием в основной группе Реамберин выступал как корректор метаболических нарушений (табл. 5).

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  $7,9 \pm 0,4$  ммоль/л и повышением уровня лактата до  $2,64 \pm 0,06$  ммоль/л.

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 (табл. 5).

Таблица 5

## Состояние метаболизма на этапах исследования, (M±m)

Параметр	Контроль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
pHa	7,42±0,02*	1-я	7,41±0,01	7,41±0,01	7,43±0,01 z	7,45±0,01 z
		2-я	7,42±0,01	7,41±0,01	7,46±0,01 z	7,49±0,01 xz
ABa, ммоль/л	24,6±2,1*	1-я	20,2±0,6	21,0±0,5	23,7±0,5	24,2±0,3
		2-я	20,0±0,7	21,0±0,7	24,1±0,4	23,5±0,4
BEa	0,3±0,2*	1-я	-4,3±0,7 x	-3,7±0,3x	-0,5±0,5yz	0,1±0,3y
		2-я	-4,0±0,6 x	-3,5±0,7 x	1,3±0,2 xyz	0,3±0,5 y
pHv	7,36±0,01	1-я	7,35±0,01	7,36±0,01	7,40±0,01 x	7,41±0,01 x
		2-я	7,36±0,01	7,37±0,01	7,38±0,01	7,39±0,01 x
ABv, ммоль/л	25,4±0,3	1-я	19,8±1,1 x	21,5±0,9 x	23,5±0,9 xyz	25,1±0,5 yz
		2-я	22,0±0,9 x	22,5±0,7 x	27,0±0,2 xyz	27,8±0,4 xyz
BEv	-0,8±0,3	1-я	-3,5±0,6 x	-2,1±0,8	0,4±0,3 xyz	1,1±0,2 xyz
		2-я	-3,5±0,9 x	-2,9±0,8 x	1,6±0,1 xyz	1,7±0,2 xyz
ГЛЮКОЗА, ммоль/л	4,6±0,1	1-я	7,9±0,4 x	6,0±0,2 xy	4,9±0,2 yz	5,0±0,2 y
		2-я	8,0±0,6 x	6,3±0,3 xy	6,1±0,3 xyz	5,5±0,2 xy
лактат, ммоль/л	1,31±0,07	1-я	2,64±0,06 x	3,40±0,10 xy	2,33±0,05 xyz	1,33±0,05 yz
		2-я	2,61±0,06 x	3,47±0,06 xy	2,69±0,07 xz	2,44±0,06 xyz

На втором этапе продолжалось подавление аэробного пути энергообразования, о чем свидетельствовало продолжающееся увеличение лактата ( $p < 0,05$ ), но уже через 2-е суток, 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.

Таблица 6

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

Параметр	Контроль	Группа	Этапы исследования			
			I	II	III	IV
I max, мВ	17,3±0,3	1-я	18,9±0,1 x	20,0±0,4 xy	19,1±0,3 xz	18,0±0,1 yz
		2-я	19,1±0,4 x	20,7±0,2 xy	20,1±0,3 xz	19,3±0,3 xz
S, мВ·сек	39,2±0,4	1-я	42,1±0,5 x	43,9±0,6 xy	39,5±0,6 yz	40,0±0,4 yz
		2-я	42,0±0,2 x	44,3±0,2 xy	43,0±0,2 xyz	42,2±0,1 xz
Tg α, мВ/сек	45,3±0,5	1-я	40,2±0,5 x	43,9±0,4 yz	42,2±0,4 xyz	42,1±0,4 xyz
		2-я	40,1±0,4 x	42,0±0,4 xyz	41,1±0,2 xyz	40,9±0,4 xz

Таблица 7

**Клинические критерии эффективности Реамберина**

Показатель	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 20)
Длительность нахождения пациентов в ОРИТ, сутки	4,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4
Частота развития осложнений (ОРДС, НК, ОПН, ДВС, ПОН), %	45,2	71,9
Летальность, %	12,5	20

К концу исследования в группе сравнения лактат оставался высоким 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 подтверждает снижение тканевой перфузии, наличие кислород-

ной задолженности, а Реамберин оказывает не только энергостимулирующее воздействие, но и способствует уменьшению клеточной гипоксии.

Наряду с нарушением энергетического метаболизма повышалась интенсивность ПОЛ и угнеталась система АОЗ. В таблице 6 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 АФК 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 ХЛ на II 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 достоверным увеличением  $I_{\text{max}}$  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  $\text{tg } \alpha$  – скорость реакций обрыва цепных свободнорадикальных процессов).

Таким образом, применение Реамберина в клинике критических состояний, сопровождающихся активацией СРО, снижает интенсивность образования продуктов ПОЛ и повышает активность систем антиоксидантной защиты.

При включении в интенсивную терапию Реамберина достоверно сокращалось время пребывания пациентов в ОРИТ, уменьшалась частота осложнений, снижались летальные случаи (табл. 7).

## Выводы

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

4. Реамберин удовлетворительно переносится больными язвенными гастродуоденальными кровотечениями и тяжелой степенью кровопотери. Реакций и осложнений при использовании Реамберина во время и после инфузии не отмечается.
5. Учитывая антигипоксикантные и антиоксидантные свойства препарата, Реамберин можно рекомендовать для использования в терапии гипоксических и постгипоксических состояний в практике критической медицины.

### Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей. – СПб.: "Политехника", 2004. – 242 с.
3. Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Власенко А.В. Применение растворов гидроксипропилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. // Анестезиология и реаниматология. – 2004. - № 6. – с. 44 – 47.
4. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. – СПб, 1998. – 82 с.
5. Интегральная реография тела и интегральная импедансометрия с помощью реоанализатора "Диамант" в практике анестезиолога-реаниматолога: пособие для врачей под редакцией Ю.С. Полушина. – СПб., 2001. – 24 с.
6. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. – СПб., 2001. – 144 с.
7. Лебединский К.М. Анестезия и системная гемодинамика. – СПб.: "Человек", 2000. – 200 с.
8. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. // Анестезиология и реаниматология. – 2003. - № 2. – с. 51 – 54.
9. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. - № 2. – с. 2 – 11.
10. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. // Анестезиология и реаниматология. – 2002. - № 6. – с. 4-9.

11. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации. – СПб., 2003. – 24 с.
12. Реамберин: реальность и перспективы: сборник научных статей. – СПб., 2002. – 168 с.
13. Реамберин – инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике: сборник статей под редакцией М.Г. Романцова. – НТФФ "Полисан", СПб., 2002. – 64 с.
14. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Коваленко А.А. Реамберин 1,5% для инфузий – применение в клинической практике: руководство для врачей. – СПб., "СП Минимакс". – 2000. – 97 с.
15. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина. – 1988. – 288 с.

## РОЛЬ РЕАМБЕРИНА В МОДУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

А.В. Коломоец, Н.Н. Мосенцев

*Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина*

Сепсис продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено неуклонной тенденцией к росту числа случаев сепсиса и его осложнений, стабильно высокой летальностью, несмотря на определённый прогресс в диагностике, использование антибиотиков широкого спектра действия, применение новых методов медикаментозного и хирургического лечения [3].

Ежегодно в США наблюдается более 750 тыс., а в развитых странах более 1,5 млн случаев тяжёлого сепсиса, ассоциированного с острой органной дисфункцией, тканевой гипоперфузией или шоком [3, 8]. Летальность при тяжёлом сепсисе остаётся высокой и составляет от 28 до 60% [8, 14].

К настоящему времени сформулировалась новая, радикально меняющая взгляд на патогенез сепсиса, парадигма, которая рассматривает нарушения гомеостаза, как неконтролируемый каскад изменений в системах коагуляции, воспаления и фибринолиза, происходящие одновременно, как цикл автоматического наложения взаимообусловленных процессов с последующими нарушениями микроциркуляции и тканевой оксигенации, развитием метаболических расстройств, вследствие митохондриальной дисфункции. Это состояние определяется в последние годы, как микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром [10].

Вследствие уникальной комбинации клеточных, метаболических, сосудистых и воспалительных нарушений в ответ на инфекцию развивается органная дисфункция и полиорганная недостаточность (ПОН) [12].

Провоспалительные медиаторы повышают метаболические потребности висцеральных клеток. Смесь цитокинов во взаимодействии с фактором, индуцирующим протеолиз в присутствии эссенциальных кофакторов – кортикостероидов, оксида азота, свободных кислых радикалов ингибируют анаболические факторы – инсулин, инсулиноподобный фактор роста и провоцируют цитокин-индуцированный протеолиз. В результате развивается гиперметаболическое состояние, ускоренная потеря мышечных белков, возрастает толерантность к глюкозе, повышается продукция белков острой фазы, что определяется, как острофазовая реакция на повреждение - интегральный ответ организма на



критическое состояние [7, 9].

Снижение продукции эндогенного протеина С - интегрального модулятора воспаления, коагуляции и фибринолиза указывает на развитие неконтролируемых изменений в этих каскадах с переходом от системного воспалительного ответа к тканевой гипоперфузии, органной дисфункции и недостаточности, несмотря на восстановление показателей системной гемодинамики [3, 7, 8].

Ключевые рекомендации, по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока, за выживаемость при сепсисе [8] предлагают для модуляции метаболического ответа достижение сатурации смешанной венозной крови выше 70% с применением ранней направленной гемодинамической терапии, включающей поддержание уровня гематокрита выше 0,3 л/л, назначение добутамина, а также тщательный контроль уровня глюкозы в крови. Для модуляции острофазового воспалительного ответа рекомендовано использование рекомбинантного человеческого активированного протеина С.

Принимая во внимание важность воздействия на метаболический ответ и острофазовую реакцию при сепсисе, нами предпринята попытка модуляции этих процессов с применением препарата полифункционального действия на основе янтарной кислоты – реамберина.

Более чем тридцатилетний опыт лабораторного и клинического исследования действия янтарной кислоты [1, 4, 5] указывает на наличие у препарата широкого спектра физиологических эффектов.

В контексте данного исследования представляет интерес прямое влияние янтарной кислоты на клеточный метаболизм и транспорт свободного кислорода в ткани, нормализация аэробной фазы тканевого дыхания, восстановление функции печени и синтеза ею белков.

В основу рабочей гипотезы положено предложение, что экзогенное пополнение пула интермедиатов цикла трикарбоновых кислот, в частности, янтарной кислоты, согласно эффекту Сент-Дьердьи [2] оказывает каталитическое действие на метаболизм субстратов в цикле Кребса, приводя к нормализации аэробной фазы тканевого дыхания, что способствует устранению митохондриальной дисфункции в тканях, особенно в печени, с восстановлением синтеза положительных белков острой фазы (альбумина, трансферина, протеинов С и S, и других).

**Цель исследования** – установить особенности влияния препарата на основе янтарной кислоты – реамберина на метаболизм и продукцию белков острой фазы у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в клинике анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии на базе специализированного отделения интенсивной терапии сепсиса (ОИТС) Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова, рандомизированное сравнительное исследование проведено у 55 больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Критериями для включения пациентов в исследование являлись:

- Наличие 2-х (или более) признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО);
- Верифицированный специальными методами исследования первичный очаг инфекции и/или вторичные метастатические очаги, доступные для хирургической их санации или консервативного излечения;
- Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II от 10 до 20 баллов;
- Наличие дисфункции или недостаточности двух или более органов и систем (более 2 баллов по шкале SOFA);
- Согласие на участие в исследовании пациента или его законного представителя.

Продолжительность периода от манифестации патологического процесса до начала исследования составила в среднем 2,26 дня, предшествующая антибактериальная терапия проводилась у 26 больных (49,1%). До поступления больных в ОИТС микробиологический диагноз установлен лишь у 9 пациентов (16,4%).

В соответствии с протоколом учтены все инвазивные манипуляции и процедуры, сопутствующие заболеванию, выраженность болевого синдрома, психоэмоциональный статус больных по шкале Riker.

После отбора в исследование, пациенты распределены на две группы в зависимости от способа лечения на основе процедуры рандомизации. Пациенты, включенные в 1-ю группу, получали базисную терапию на основе рекомендаций Surviving Sepsis Campaign [8]:

- А) инфузионная терапия, начатая немедленно после распознавания заболевания с достижением конечных пунктов;
- В) верификация инфекции, с проведением необходимых диагностических исследований и забора проб материала для бактериологического исследования;
- С) стартовая эмпирическая антибактериальная терапия препаратами с высокой активностью против вероятных патогенов и прониканием в ткани предполагаемого очага инфекции;
- Д) контроль состояния септических очагов, их хирургическое лечение с применением инвазивных и малоинвазивных вмешательств;
- Е) инфузионная терапия с использованием натуральных или искусственных коллоидных растворов и растворов кристаллоидов;
- Ф) применение вазопрессоров у больных с септическим шоком;
- Г) инотропная терапия с предпочтительным назначением добутамина;
- Н) гидрокортизон в дозе 200-300 мг/сут. в течении 7 дней у больных с септическим шоком;

- Л) назначение препаратов крови: эритроцитарной массы для поддержания гематокрита выше 0,3 л/л; свежезамороженной плазмы для коррекции нарушений свёртывающей системы при наличии кровотечений или инвазивных процедур;
- К) респираторная терапия при синдроме острого повреждения лёгких с соблюдением протокола по отлучению больных от респиратора;
- Л) седация и анальгезия по протоколу;
- М) контроль уровня глюкозы крови;
- Н) профилактика тромбозов глубоких вен.

Пациенты 2-й группы в дополнение к базисной терапии получали реамберин в дозе 12-14 мл/кг/сутки на протяжении 5 дней, начиная с этапа первоначальной инфузионной терапии, сокращая расчётную дозу вводимых кристаллоидных растворов пропорционально количеству назначенного реамберина.

Обследование больных согласно клиническому протоколу включало регистрацию признаков ССВО по критериям согласительной конференции по сепсису [3], интегральную оценку тяжести состояния больных по шкале APACHE II на основе 12 биохимических показателей, наличие признаков органной дисфункции-недостаточности – по шкале SOFA.

Потребление кислорода определяли методом непрямой калориметрии на газовом хроматографе Поиск-2 (Украина). Газовый состав артериальной и смешанной венозной крови изучали с помощью автоматического анализатора рН и газов крови Bayer M-238 (Англия). Содержание кислорода в артериальной и смешанной венозной крови ( $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ), артерио-венозную разницу по кислороду ( $a-vDO_2$ ), доставку кислорода ( $DO_2$ ) и актуальный расход энергии (АРЭ) рассчитывали по общепринятым формулам. Минутный объём кровообращения определяли по уравнению Фика из потребления кислорода ( $VO_2$ ) и  $a-vDO_2$ . Степень метаболического стресса отражал катаболический индекс (КИ):

$$КИ=N-(ND+3)$$

где N, г - суточная экскреция азота, которую рассчитывали по оригинальной формуле [3]:  $N = \text{мочевина мочи (моль/л)} * \text{суточный диурез (л)} * 0,035$ .

Для оценки тканевой перфузии использовали регионарные маркеры: проксимально-дистальный температурный градиент ( $dT$ , °C) с помощью температурного датчика монитора Ютас-300 (Украина), проба наполнения капилляров (сек), гастрально-альвеолярный градиент  $CO_2$  (мм. рт. ст.) методом воздушной гастральной тонометрии газоанализатором Сигма-Л (Украина), определяли минутный диурез, концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина.

Концентрации глюкозы, лактата, пирувата, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, лактат-дегидрогеназы,  $\alpha$ -гидрок-сibuтиратдегидрогеназы определяли в сыворотке крови с помощью полуавтоматического

биохимического анализатора RA: 50 Bayer Diagnostics (США) с наборами реактивов Human (Германия).

Протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и нормализованное отношение (НО) для оценки активности системы протеина С определяли коагулометром Amelung KC-4A (Германия) с реактивами АПО «Рекам» (Россия).

Концентрацию С-реактивного белка (СРВ) определяли методом агглютинации латексных частиц с реактивами Humateх CRP фирмы Нимен (Германия).

Исследование проводили при поступлении больных в ОИТС, на 1, 2, 3, 5-е сутки, клиническое наблюдение продолжали до 28-го и 36-го дней заболевания.

В статистический анализ включались все пациенты, первоначально отобранные для исследования (intention-to-treat analysis), клиническое выздоровление или улучшение состояния больных после выполнения протокола (рег-protocol analysis), результаты лечения на 28-й день болезни и восстановление качества жизни до 36-го дня являлись конечными пунктами для оценки эффективности лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel 2000 для Windows. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Основные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп после рандомизации и первичной оценки тяжести их состояния представлены в табл. 1. Отсутствие достоверных различий по всем представленным показателям свидетельствует об адекватности рандомизации. При первичном обследовании всех больных не выявлено также достоверных различий со стороны глобальных и регионарных маркеров тканевой перфузии и оксигенации (табл. 2). В условиях относительно нормодинамического типа кровообращения, умеренной артериальной гипоксемии и сниженной сатурации смешанной венозной крови, эффективной доставки кислорода наблюдалось повышение утилизации кислорода и его потребления, актуальный расход энергии соответствовал гиперметаболическому типу обмена веществ. Регионарные критерии указывали на выраженные нарушения тканевой перфузии с увеличением температурного градиента, пробы наполнения капилляров, снижением минутного диуреза, клиренса креатинина. Наиболее значимыми представлялись увеличение гастрально-альвеолярного градиента  $CO_2$  и существенное увеличение концентрации лактата в крови. Об активности ССВО свидетельствовали высокие исходные концентрации СРВ, снижение активности системы протеина С в сочетании с повышенными значениями маркеров почечной дисфункции в структуре синдрома полиорганной дисфункции (табл. 3).

Таблица 1

**Основные демографические и клинические характеристики больных  
после рандомизации**

<b>ПОКАЗАТЕЛИ</b>	<b>1-я группа, n=27</b>	<b>2-я группа, n=28</b>
Пол (мужской/женский)	12/15	13/15
Средний возраст, лет	43,7 (от 18 до 75)	44,1 (от 18 до 76)
Средняя масса тела, кг	74,3 (от 56 до 108)	73,8 (от 58 до 106)
Наличие 2-х или более признаков ССВО	25	25
Количество больных с сопутствующими заболеваниями	14	16
Продолжительность заболевания до начала исследования, сутки	2,3 (от 1 до 4)	2,2 (от 1 до 4)
Число больных после экстренных хирургических вмешательств	23	23
Число больных с сахарным диабетом	9	10
<b>ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ИНФЕКТА</b>		
Инфекции дыхательных путей	2	2
Инфекции кожи и мягких тканей	4	3
Абдоминальный сепсис	9	9
Панкреатогенный сепсис	4	5
Одонтогенная инфекция	3	4
Вторичный гнойный менингит	2	2
Сочетанная травма с септическими осложнениями	3	3
<b>ПО ТЯЖЕСТИ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ</b>		
Клинические признаки септического шока (число больных)	16	17
Зависимость от респиратора, число больных	20	21
Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, баллы	4,3 (от 1 до 7)	4,6 (от 1 до 8)
Число больных в состоянии седации (1-3 балла по шкале Riker)	18	19
Число больных в состоянии возбуждения (5-7 баллов по шкале Riker)	5	6
Интегральная оценка по APACHE II, баллы	16,1 (от 10 до 22)	16,3 (от 10 до 23)
Наличие органных нарушений по шкале SOFA, баллы	3,36 (от 1 до 6)	3,46 (от 1 до 7)

**Общие и региональные маркеры  
тканевой перфузии и оксигенации**

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа				2-я группа			
	1-е сутки исх.	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	1-е сутки исх.	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Глобальные критерии:								
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	3,4 ±0,72	4,01 ±0,7	3,61 ±0,56	3,17 ±0,54	3,19 ±0,86	4,11 ±1,01	3,68 ±0,67	3,11 ±0,56
SaO <sub>2</sub> , %	91,3 ±3,7	95,1 ±3,3	96,1 ±2,3	96,5 ±1,7	90,7 ±3,3	95,3 ±3,1	96,3 ±2,8	96,7 ±1,3
SvO <sub>2</sub> , %	54,1 ±3,9	70,3 ±4,1*	69,7 ±3,3	68,9 ±1,1	53,7 ±4,1	71,2 ±4,3*	68,8 ±3,1	69,1 ±2,1
Содержание кисло- рода в артериальной крови СаО <sub>2</sub> , мл/л	146,8 ±11,7	140,2 ±12,1	141,7 ±9,1	142,2 ±7,6	145,9 ±10,3	140,6 ±11,3	141,9 ±9,7	142,6 ±7,6
Содержание кисло- рода в смешанной венозной крови СуО <sub>2</sub> мл/л	87,1 ±7,3	103,7 ±5,9*	102,8 ±6,1	101,6 ±5,4	86,4 ±8,1	104,9 ±6,7*	101,4 ±6,3	101,8 ±5,4
Доставка кислорода DO <sub>2</sub> мл*мин <sup>-1</sup> *м <sup>-2</sup>	471,3 ±44,3	563 ±51,3	511,5 ±41,3	450,8 ±33	462,6 ±47,3	577,9 ±43,1	522,3 ±41	443,6 ±36
Потребление кислорода VO <sub>2</sub>	191,6 ±13,7	146,7 ±9,8*	140,5 ±7,2	128,4 ±5,1	188,7 ±11,3	146,8 ±8,8*	149,1 ±7,3	126,9 ±6,3
Актуальный расход энергии (АРЭ), ккал/сут	2236 ±173	1696 ±131*	1622 ±101	1497 ±87	2206 ±168	1712 ±127*	1739 ±131	1482 ±76
Индекс утилизации кислорода (ИУО <sub>2</sub> ), %	40,8 ±3,7	25,7 ±1,3*	27,5 ±0,88	28,6 ±0,71	41,1 ±2,9	25,4 ±1,3*	28,5 ±1,7	28,6 ±1,1
АРЭ/ДОО, ед	1,66 ±0,24	1,26 ±0,31	1,20 ±0,28	1,11 ±0,11*	1,64 ±0,21	1,27 ±0,23	1,28 ±0,25	1,10 ±0,12*
Региональные критерии:								
Проксимально-дис- тальный градиент температуры ΔТ, °С	3,61 ±1,1	2,21 ±1,3	2,11 ±0,6	1,4 ±0,5	3,62 ±1,2	2,1 ±1,1	1,9 ±0,9	1,5 ±0,5

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа				2-я группа			
	1-е сутки исх.	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	1-е сутки исх.	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Проба наполнения капилляров, сек	3,1 ±1,3	2,1 ±0,8	1,7 ±0,7	1,5 ±0,3	3,2 ±1,3	2,3 ±0,7	1,7 ±0,8	1,5 ±0,3
Гастрально-альвео- лярный градиент СО <sub>2</sub> мм рт ст	5,8 ±1,4	3,1 ±1,1	1,66 ±0,9*	1,5 ±0,7	5,9 ±1,3	3,2 ±1,01	1,53 ±0,71*	1,5 ±0,6
Концентрация лактата в крови, ммоль/л	6,88 ±0,78	4,81 ±0,93	4,41 ±0,69*	4,11 ±0,54	6,91 ±0,88	4,1 ±0,66*	2,44 ±0,7 ***	1,83 ±0,6
Концентрация пирувата в крови, ммоль/л	0,11 ±0,02	0,15 ±0,02	0,17 ±0,03	0,19 ±0,02*	0,12 ±0,02	0,23 ±0,02* **	0,25 ±0,03	0,25 ±0,03
Диурез, мл/ч	38±18	61±23	63±31	56±17	36±24	71±26	53±21	51±13
Креатинин, мкмоль/л	163 ±61	151 ±33	144 ±28	139 ±26	167 ±58	147 ±36	128 ±33	104 ±29
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	48±29	71±23	78±29	84±31	46±27	73±21	89±33	93±31

\* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

\*\* Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

На фоне проводимой терапии показатели общей и регионарной перфузии и оксигенации в группах сравнения имели тенденцию к стабилизации показателя SvO<sub>2</sub>, снижению общего потребления кислорода и актуального расхода энергии до нормометаболического состояния на 5-е сутки, восстановлению адекватного диуреза и клиренса креатинина, снижению гастрально-альвеолярного градиента СО<sub>2</sub>.

Существенные различия выявлены в динамике концентраций лактата и пирувата в сыворотке крови: достоверное снижение лактата и увеличение концентрации пирувата на сутки раньше наблюдалось в группе больных, получавших реамберин. Но основные отличия наблюдались между показателями, характеризующими особенности метаболического ответа (табл. 4) и острофазовой реакции печени (табл. 3).

**Динамика маркеров печёночной функции  
и острофазового ответа печени на воспаление**

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа			2-я группа		
	исх.	на 3-й день	на 5-й день	исх.	на 3-й день	на 5-й день
Билирубин, мкмоль/л	19,8±3,7	17,6±3,1	14,3±2,7	19,7±3,1	16,1±2,9	12,1±1,7*
АлАТ, ЕД/л	91,4 ±3,7	84,3 ±4,9	48,7 ±1,3*	93,7 ±3,1	44,1 ±2,3**	42,1±1,7
АсАТ, ЕД/л	104,1 ±6,7	88,7 ±5,3	49,5 ±1,4*	101,3±7,1	45,4 ±2,1**	37,6±1,3
ЛДГ, ЕД/л	466±10,8	336,1±9,8*	221,4±7,9*	459±11,3	249,7±7,3**	207±4,1*
С-реактивный белок, мг/л	128,9±6,7	176,3±7,9*	104,7±7,1*	131,7±9,3	76,4±6,1**	44,3±3,7**
Фибриноген, г/л	6,1±1,3	5,3 ±0,93	4,8 ±0,76	6,3±1,4	4,1±0,71	2,6±0,55**
Протеин-С, нормированное отношение	0,38±0,03	0,31±0,04*	0,39±0,02	0,39±0,03	0,87±0,04***	0,93±0,03*

\* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

\*\* Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

Дозы инсулина у больных с сахарным диабетом для поддержания уровня гликемии менее 11 ммоль/л, и у больных без диабета для поддержания концентрации глюкозы в пределах от 4,6 до 8 ммоль/л были значительно ниже у больных 2-й группы на всех этапах исследования ( $p < 0,01$ ).

Степень метаболического стресса значительно выраженнее у больных в 1-й группе, тогда как под влиянием терапии реамберином метаболический стресс определялся, как умеренный ( $KI < 5$  ед) уже на 2-е сутки лечения.

Характеризуя цитоплазматическую редокси-пару, лактат-пируватный индекс более быстро нормализовался у больных во 2-й группе, и уже на 3-й сутки был меньше 10,0 ед. Повышенная концентрация лактата сохранялась значительно дольше в 1-й группе, в целом избыток лактата у больных с сепсисом объясняется замедлением его печёночного клиренса [3].

Улучшение функционального состояния печени уже на 2-е сутки по основным печёночным маркерам (табл. 3) достоверно отличалось в исследуемой группе, поэтому и клиренс молочной кислоты у больных во 2-й группе был выше, о чём свидетельствует более быстрая нормализация концентрации лактата.



Таблица 4

**Показатели, характеризующие особенности  
метаболического ответа**

ПОКАЗАТЕЛИ	1-я группа				2-я группа			
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Средняя доза инсулина у больных с сах. диабетом, БД	45,3 ±2,6	28,7 ±2,1*	18,6 ±1,3*	18,3 ±1,5	31,2 ±1,7**	18,3 ±1,9**	16,1 ±1,3	14,7 ±1,7
Средняя доза инсулина у больных без сах. диабета, ЕД	26,8 ±2,3	16,1 ±2,1*	8,7 ±1,3*	0	18,3 ±2,1**	10,1 ±1,3**	5,3 ±0,7*	0
Катаболический индекс (КИ), ед	9,33 ±1,13	7,41 ±1,01	5,7 ±0,9*	5,1 ±0,7	9,27 ±1,17	4,6 ±0,8**	4,3 ±0,6	2,6 ±0,51**
Индекс лактат/пируват, ед	62,5 ±3,7	32,1 ±2,9*	25,9 ±2,3	12,3 ±0,8*	57,6 ±3,9	17,8 ±1,3**	9,3 ±0,8**	7,3 ±0,7**
α-гидроксibuтират-дегидрогеназа, ЕД/л	198,6 ±13,8	176,3 ±10,8	128,3 ±9,1*	96,7 ±3,7*	196,3 ±0,7	104,1 ±9,1**	90,6 ±7,9**	76,1 ±3,6**
Концентрация мочевой кислоты в крови, мкмоль/л	148,7 ±13,1	167,3 ±11,3	177,1 ±9,3	181 ±8,6*	149,1 ±11,7	249 ±10,1**	246 ±7,9**	271 ±8,3**

\* Различия достоверны в сравнении с предыдущим этапом исследования

\*\* Различия достоверны на идентичных этапах между группами сравнения

Значительный интерес представляет динамика α-гидроксibuтират-дегидрогеназы (α-HBDH) – фермента, характеризующего состояние митохондриальной редокси-пары – ацето-ацетата и гидроксibuтирата [11, 12].

О нарушении митохондриального статуса, как установлено раньше [12,14], свидетельствует увеличение соотношения ацетеацетата к гидроксibuтирату более 0,4, что наблюдается при повышении концентрации последнего выше 0,07 мкмоль/л и активности α-HBDH выше 70 ЕД/л [11].

Увеличение активности α-HBDH в 1-е сутки наблюдалось у всех больных, указывая на наличие митохондриальной дисфункции, а в сочетании с микроциркуляторными нарушениями – микроциркуляторно-митохондриального дистресс-синдрома (ММДС) [14], под влиянием реамберина восстановление митохондриальной функции наблюдалась более отчетливо и быстро (табл. 4).

Одновременно с устранением митохондриальной дисфункции у больных в группе реамберина наблюдалось существенное увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови – конечного продукта деградации адениловых нуклеотидов АТР+АДР+АМР [6], что свидетельствует об увеличении общего

пула макроэргических соединений в результате их интенсивного синтеза в процессе аэробного дыхания.

Другими словами, ускорение синтеза аденилнуклеотидов и их участие в метаболизме с последующей деградацией до мочевой кислоты возможно при ограничении доли анаэробного метаболизма [6, 12].

Ещё в 1935 г. Сент-Дьердьи показал [2], что дикарбоновые кислоты оказывают каталитическое действие на процесс дыхания, так как каждая из этих кислот, например, янтарная, сильно стимулирует окисление многих молекул эндогенного субстрата. Выявленные особенности метаболического ответа при сепсисе под влиянием янтарной кислоты наблюдались одновременно с изменениями острофазовой реакции печени (табл. 3) – возрастанием активности системы протеина С и снижением синтеза белков острой фазы с отрицательным знаком (СРБ, фибриногена).

Важно, что эти процессы протекали одновременно: модуляция острофазового и метаболического ответа при сепсисе положительно влияют друг на друга, устраняя ММДС, способствуя восстановлению аэробного метаболизма, что имеет большое значение для предупреждения полиорганной недостаточности [10,14]. Так, существенные различия выявлены между группами сравнения в частотах развития органных нарушений после завершения лечения по протоколу (рис. 1).

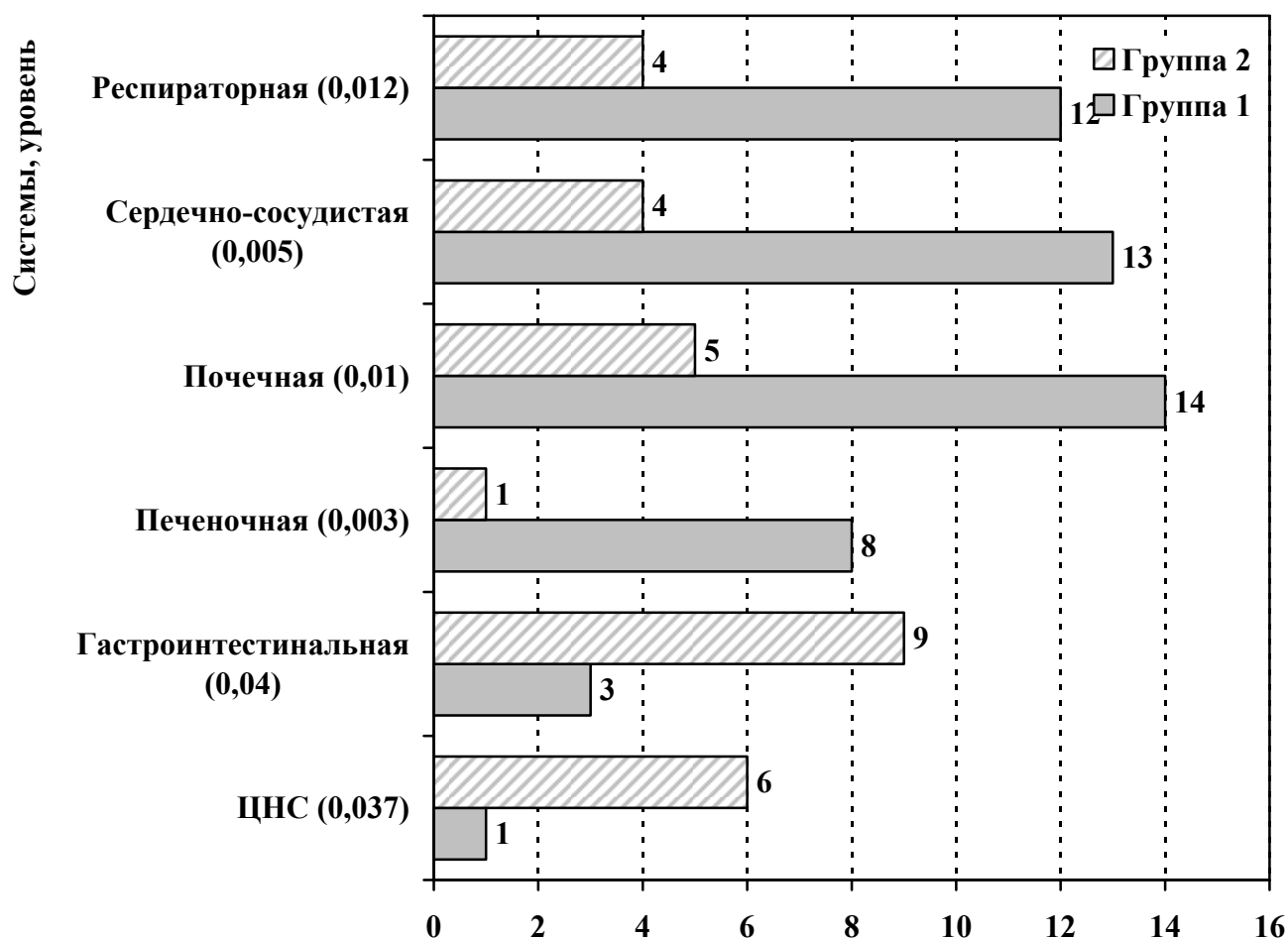


Рис. 1. Частота развития органных нарушений в группах сравнения

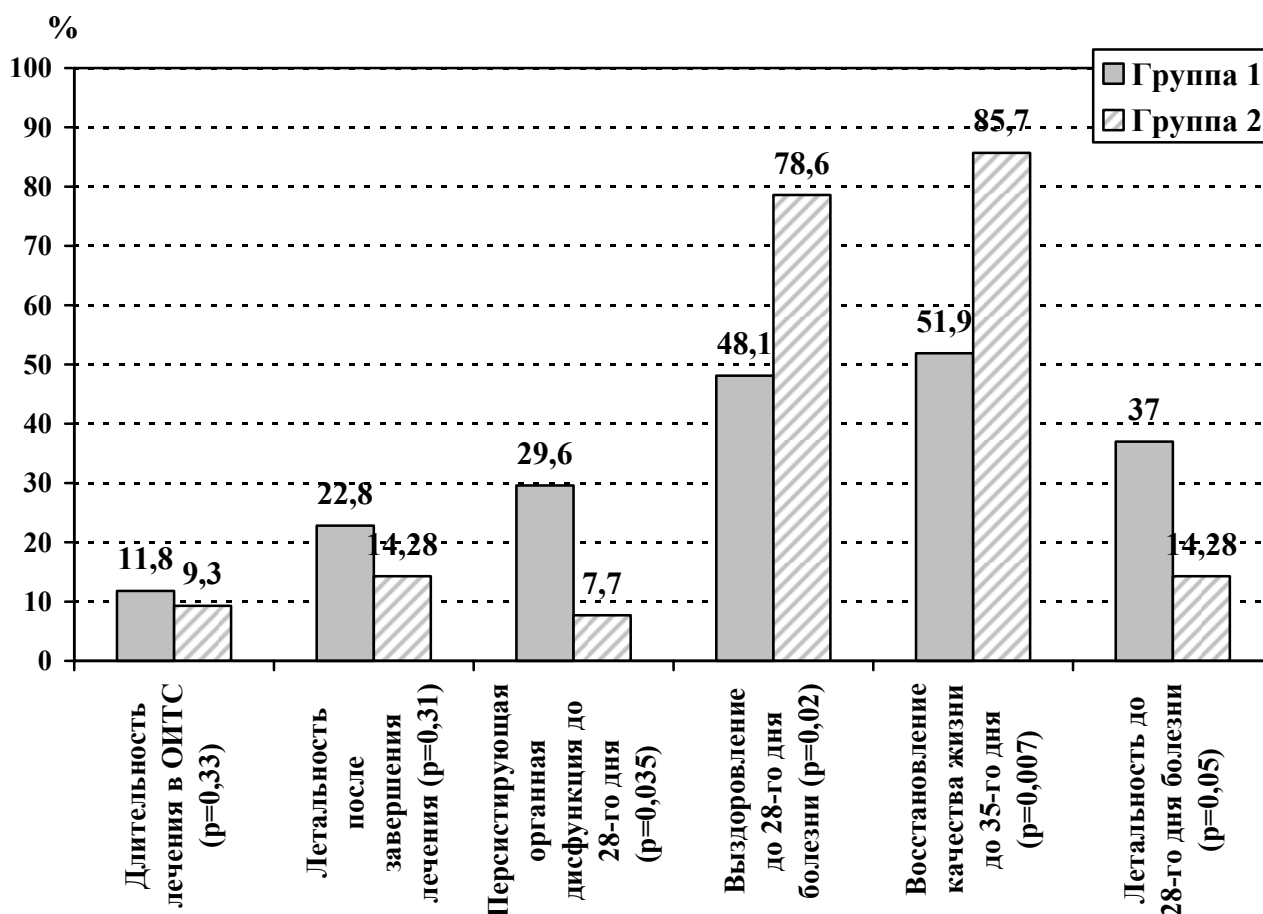
Неожиданными оказались различия у больных с исходно неудачным лечением через 48 часов интенсивной терапии (табл. 5). Количество пациентов, требующих повторного хирургического вмешательства или коррекции антибактериальной терапии в обеих группах было практически одинаковым (51,9% и 53,6% соответственно), но у больных 1-й группы гипердинамический тип кровообращения, выраженный гиперметаболизм и тяжёлый метаболический стресс сопровождались высокой концентрацией лактата крови, активацией воспаления с повышением СРБ, угнетением системы протеина С, что сопровождалось достоверными различиями в тяжести пациентов по объективным шкалам (табл. 5).

Таблица 5

**Основные отличия, выявленные  
у больных с исходно неудачным лечением  
в первые 48 часов заболевания**

<b>ПОКАЗАТЕЛИ</b>	<b>1-я группа (n = 14)</b>	<b>2-я группа (n = 15)</b>	<b>Значение р</b>
Сердечный индекс (СИ), л/мин*м <sup>2</sup>	4,48 ±0,71	3,47 ±0,39	0,18
Доставка кислорода (DO <sub>2</sub> ), мл*мин*м <sup>-2</sup>	619 ±46	527,3 ± 39	0,125
Потребление кислорода (VO <sub>2</sub> ), мл*мин*м <sup>-2</sup>	173,7 ±10,3	141,3 ±7,9	0,018
Актуальный расход энергии (АРЭ), ккал/сут	2128 ±173	1646 ±143	0,039
Катаболический индекс, ед	11,3 ±1,71	6,4 ±0,93	0,017
Концентрация лактата в сыворотке крови, моль/л	5,33 ±0,98	2,66 ±0,83	0,045
α-гидроксibuтират-дегидрогеназа, ЕД/л	203,6 ±11,6	106,8 ±9,3	<0,001
СРБ, мг/л	76,8 ±3,3	8,3 ±1,7	<0,001
Протеин С, акт.	0,27 ±0,01	0,69 ±0,02	<0,001
APACHE II, баллы	24,7 ±3,1	16,3 ±2,7	0,049
SOFA, баллы	6,33 ±1,17	3,21 ±0,93	0,045
Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, мкмоль/л	149,8 ±11,7	217,9 ±10,3	<0,001

Оценка результатов лечения по конечным пунктам также выявила достоверные различия, связанные с проведенным видом терапии (рис. 2). Длительность лечения в ОИТС и летальность после завершения лечения по протоколу отличались, но не были достоверными, тогда как выявленные различия в частоте персистирующих органных нарушений до 28-го дня болезни были определяющими для выживаемости пациентов до 28-го дня, восстановления качества жизни до 35-го дня заболевания (рис. 2).



**Рис. 2. Оценка результатов лечения с применением реамберина по конечным точкам**

## Выводы

1. Применение препарата на основе янтарной кислоты – реамберина у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком оказывает модулирующее влияние на метаболизм, что сопровождается катализацией аэробного дыхания с пополнением общего пула макроэргических соединений, восстановлением цитоплазматического и митохондриального редокси-

статуса, устранением митохондриальной дисфункции и ограничением гиперметаболического ответа на воспаление.

2. Модуляция острофазового ответа на воспаление под влиянием реамберина проявляется восстановлением функции печени, стимуляцией синтеза протеинов острой фазы положительного действия - белков системы протеина С, и ограничением продукции острофазовых белков с отрицательным знаком - С-реактивного белка, фибриногена.
3. Модуляция метаболического ответа и острофазовой реакции печени на воспаление снижает риск развития органной дисфункции – недостаточности, способствует повышению выживаемости и качества жизни у больных с сепсисом и септическим шоком.

### Список литературы

1. Исаков В А., Сологуб Т.В., Коваленко АЛ., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей, издание третье, дополненное. СПб.- 2001.- 172 с.
2. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / Пер. с англ. Под ред. акад. А.А. Баева и д-ра хим. Наук Я.М. Варшавского. М.: Мир.- 1976.- 957 с.
3. Мальцева Л А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев.- М.: Медпресс-информ, 2005.- 176 с.
4. Оболенский С£. Реамберин – новое средство Для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации. СПб.- 2002.- 19 с.
5. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., КолomoецА.В., Мосенцев НЛ. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности. ^Методические рекомендации. Днепропетровск.-2004.-36с.
6. Angelos M.G., Muzzay H.N., Waite M.D., inline R.T. Postischemic inotropic support of the dys-mctional heart // Critical Care Med.- 2002.- Vol.30. P. 410-416.
7. Castelli GJP., Pognani C, Meisner M., Stuani A., feUomi D., Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive producing systemic inflammatory response syndrome, \*peis and organ dysfunction // Critical Care.- 2004.-[01.8.- R. 234 - R. 243.

8. Dellinger R.P., Vincent J-L. The Surviving Sepsis j&P&ign sepsis change bundles and clinical practice // Critical Care.- 2005.- Vol. 9.- No. 11.- P. 653 - 654.
9. Grimble R.F. Immunity: nutrients or genes as modulators? // Nestle 3th Clinical Nutrition Course 20th to 26th gune, 2004.- Glion-Switzerland.- S. 15.
- 10.Incle C. The microcirculation is the motor of sepsis // Critical Care.- 2005.- Vol.- 9.- S. 13 - 19.
- 11.Levy B., Sadoune L-O., Gelot A-M., Bollaert P.E., Nabet P., Larcan A. Evolution of lactate / pyruvate and arterial ketone body ratiuous in the early course of catecholamine - treated septic shock // Crit Care Med.-2000.- Vol. 28.- No. 1.- P. 114 - 119.
12. Mizock B A. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality // Crit Care Mad.- 2002.-vol. 28.- No. 1.- P. 270 - 271.
13. Valenza F., Aletti G., Fossali T., Chevallard G. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis // Critical Care.- 2005.- Vol. 9.-No. 9.-P. 588-593.
- 14.Vincent J-L., De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // Critical Care.- 2005.- vol. 9.- suppl. 4.- S. 9 - 11.

# Реамберин®

(REAMBERIN)

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
20.07.06 № 499  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/0530/01/01

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:**

*основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин;

*склад:* 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію,

натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг),

калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг);

*допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

## **ФОРМА ВИПУСКУ**

Розчин для інфузій.

## **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА**

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

## **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

*Фармакодинаміка.* Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У пост-інфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

*Фармакокінетика.* Не вивчалась.

## **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ**

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

## **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-1,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

*Дітям першого року життя* вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

*Недоношеним дітям* доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

*Дітям від 1 до 14 років* призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 днів.

#### **ПОБІЧНА ДІЯ**

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

#### **ПРОТИПОКАЗАННЯ**

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

#### **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

#### **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ**

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

#### **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

Препарат є антагоністом барбітуратів.

#### **УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ**

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

#### **УМОВИ ВІДПУСКУ**

За рецептом.

#### **УПАКОВКА**

Флакон скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

#### **ВИРОБНИК**

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

#### **АДРЕСА**

ТОВ НТФФ ПОЛІСАН,

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;

т/ф. (812) 710-82-25

**Заступник директора Державного  
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.**

**Т.А. Бухтіарова**