

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-001.36-005.4-06-08

Ю. С. Полушин, Б. Н. Шах, В. М. Теплов, Д. Б. Смирнов, С. С. Комедев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЁЛЫМИ СОЧЕТАННЫМИ ТРАВМАМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ШОКОМ

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»
(дир. — проф. В. Е. Парфёнов)

Ключевые слова: *травматический шок, реперфузия, субстратные антигипоксантаы, реамберин, полиоксифумарин*

Введение. Риск органной недостаточности чрезвычайно высок у всех пострадавших, переживших острый период травматической болезни. Считается, что в основе ее развития лежит гипоксия смешанного генеза. Последняя приводит к формированию внутриклеточного ацидоза, активации процессов свободнорадикального окисления биоструктур и нарушению функционирования митохондриальных ферментных систем. Восстановление адекватного газообмена, ликвидация явлений тканевой гипоксии сопровождаются развитием реперфузионных нарушений различной степени выраженности. При этом основную повреждающую роль играют свободные кислородные радикалы и их метаболиты, образующиеся в эндотелиальных клетках, лейкоцитах и клеточных элементах паренхимы.

Последовательность вовлечения органов в процесс реперфузионного повреждения зависит от исходного функционального состояния органа, наличия или отсутствия травматических изменений и их распространенности, длительности периода ишемии и реперфузии, а также реакции на процессы свободнорадикального окисления [2, 4, 12–14].

В настоящее время опубликовано много работ, посвященных возможностям коррекции метаболических последствий гипоксии. Наибольшее распространение в нашей стране получили препараты, относящиеся к группе субстратных антигипоксантов. В клинической практике чаще всего используются мафусол, полиоксифумарин и реамберин — средства, основу которых составляют натриевые соли карбоновых кислот, а именно фумаровой и янтарной. Препараты «Мафусол» и «Реамберин» предназначены для коррекции метаболических процессов, лежащих в основе гипоксии различной природы. Проведенными ранее в нашей клинике исследованиями было установлено, что реамберин достоверно увеличивает буферную емкость крови, позволяя скорректировать метаболический ацидоз; способствует в постгипоксическом периоде повышению активности внутриклеточных ферментов и, соответственно, восстановлению процессов аэробного метаболизма [3].

Полиоксифумарин отличается от этих препаратов тем, что в качестве основы содержит коллоидный плазмозаменитель полиоксидин. Следовательно, он должен обладать более выраженным волемическим свойством.

Цель исследования — проведение сравнительной оценки буферной активности реамберина и полиоксифумарина, их влияния на потребление

Сведения об авторах:

Полушин Юрий Сергеевич (e-mail: polushin1@gmail.ru), Шах Борис Николаевич (e-mail: shahboris@rambler.ru),

Теплов Вадим Михайлович (e-mail: vadteplov@rambler.ru), Смирнов Дмитрий Борисович (e-mail: laryngoscope@mail.ru),

Комедев Сергей Станиславович (e-mail: ksskla@rambler.ru),

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3

Характеристика обследованных групп пострадавших

Показатели	Исследуемый препарат	
	Реамберин 1,5%	Полиоксифумарин
Число больных (М/Ж)	30 (16/14)	14 (9/5)
Возраст, лет (М±m)	25–70 (51,6±4,2)	25–60 (44±4,7)
Тяжесть (по АРАСНЕ II), баллы (М±m)	23–30 (28,6±1,3)	22–30 (27,4±1,7)

кислорода и содержание лактата в смешанной венозной крови, а также воздействия на основные параметры центральной гемодинамики.

Материал и методы. В исследование включено 44 пострадавших в возрасте от 25 до 70 лет, среди которых было 19 женщин и 25 мужчин. Пострадавшие обследованы в 1-е сутки после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии из шоковой операционной, где им проводились хирургическая коррекция и интенсивная терапия тяжелых сочетанных повреждений. Тяжесть их состояния оценивалась по шкале АРАСНЕ II, она колебалась от 22 до 30 баллов с риском летального исхода от 42,4 до 70,3%. Пострадавшие были разделены на две группы, не имевшие существенных различий по возрасту, полу, тяжести состояния (таблица). На момент обследования всем пострадавшим проводили ИВЛ с $\text{FiO}_2=0,5$.

В 1-й группе (n=30) в состав стандартной инфузионной программы был включен 1,5% раствор реамберина в объеме 800 мл. Внутривенную инфузию препарата осуществляли

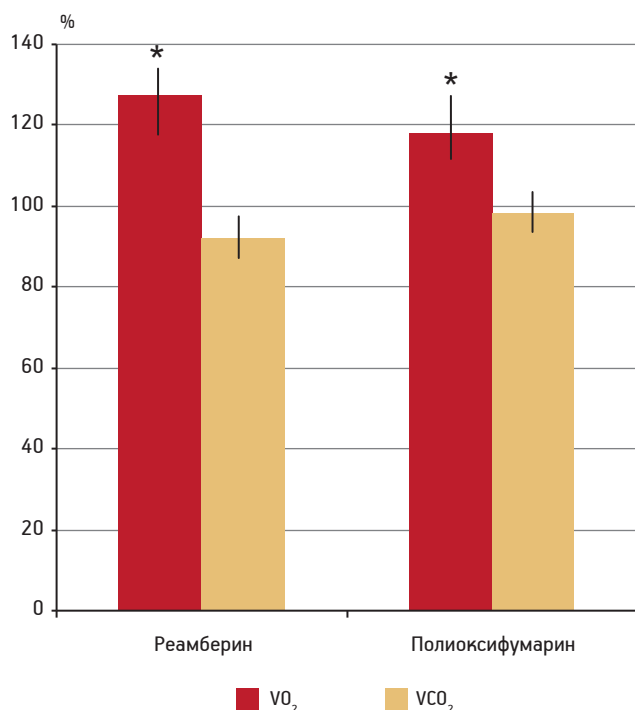


Рис. 1. Динамика минутного потребления кислорода (VO_2), выделения углекислоты (VCO_2) (в % от исходных значений).

Здесь и на рис. 2: * различия достоверны по сравнению с исходными значениями

в течение 45–50 мин. Во 2-й группе (n=14) в инфузионную программу входил полиоксифумарин, вводимый в том же объеме и с такой же скоростью. Иных существенных различий в составе и объеме инфузионной программы между группами не было. До начала инфузии, а затем в мониторинговом режиме на протяжении 2 ч при помощи непрямого калориметра модели «CCM Express» («Medgraphics», USA) измеряли следующие параметры: потребление O_2 (VO_2 , мл/мин) и выделение CO_2 (VCO_2 , мл/мин). Параметры КОС артериальной крови, содержание лактата в смешанной венозной крови определяли до начала инфузии реамберина или полиоксифумарина, а также через 5 и 30 мин после ее завершения с помощью портативного клинического анализатора «i-STAT 300» («Abbott», USA). Параметры центральной гемодинамики оценивали методом интегральной реографии по М. И. Тищенко. Статистическую обработку полученных данных проводили методом парных сравнений с расчетом достоверных различий по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. Установлено, что на момент начала мониторингирования потребление кислорода в 1-й группе (VO_2) составило ($281,5 \pm 21,2$) мл/мин, выделение CO_2 (VCO_2) — ($223,3 \pm 6,5$) мл/мин. Инфузия реамберина сопровождалась достоверным увеличением минутного потребления кислорода до ($358,4 \pm 24,4$) мл/мин (в среднем на 27%). Выделение CO_2 при этом снижалось до ($206,5 \pm 7,59$) мл/мин. Прекращение введения реамберина вызывало быстрое (в течение 3–7 мин) возвращение исходных параметров VO_2 и VCO_2 . Во 2-й группе VO_2 после инфузии полиоксифумарина выросло менее существенно (в среднем на 18%) с ($267,2 \pm 17,4$) до ($315,6 \pm 22,7$) мл/мин ($p < 0,05$). Выделение CO_2 уменьшилось незначительно с ($231,7 \pm 9,52$) до ($227,2 \pm 6,18$) мл/мин (рис. 1).

Изучение КОС артериальной крови, а также содержания лактата в смешанной венозной крови показало, что до начала инфузии у пострадавших обеих групп наблюдался метаболический ацидоз: в 1-й группе pH составил ($7,25 \pm 0,02$) ед., BE был снижен до ($-6,73 \pm 0,85$) ммоль/л, а во 2-й — до ($-7,18 \pm 0,12$) и ($-5,21 \pm 1,1$) ммоль/л соответственно. Внутривенная инфузия 800 мл 1,5% раствора реамберина повышала буферную емкость крови, что проявлялось увеличением pH до ($7,31 \pm 0,02$) и BE ($-1,50 \pm 1,03$) ммоль/л. Заслуживает внимания то обстоятельство, что отчетливое изменение буферной емкости крови отмечалось только после инфузии 800 мл препарата (12 г сукцината). Связано это, вероятно, с тем, что количества введенного в одной дозе реамберина (400 мл 1,5% раствора) сукцината (6 г сухого вещества) было недостаточно для определяемого лабораторно проявления буферных свойств на системном уровне. Инфузия 800 мл раствора полиоксифумарина также сопровождалась повышением буферной емкости крови:

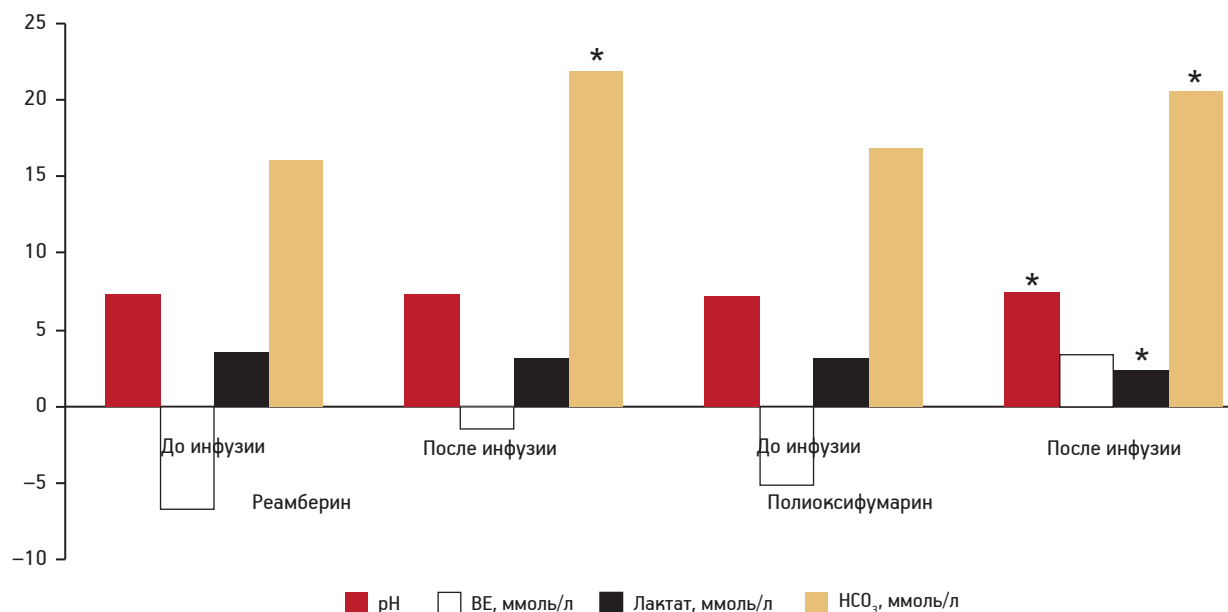


Рис. 2. Динамика кислотно-основного состояния и уровня лактата до и после внутривенной инфузии реамберина и полиоксифумарина ($M \pm m$)

pH возрастал до ($7,43 \pm 0,03$) ($p < 0,01$), а BE до ($3,42 \pm 0,88$) ммоль/л.

Содержание лактата в смешанной венозной крови исходно у пострадавших 1-й группы составляло ($3,44 \pm 0,38$) ммоль/л, после инфузии реамберина оно снизилось на 11%, оставаясь выше нормальных показателей. После инфузии полиоксифумарина во 2-й группе отмечалось снижение содержания лактата в смешанной венозной крови в среднем на 27% — с ($3,14 \pm 0,21$) до ($2,32 \pm 0,17$) ммоль/л. Подобные изменения позволили предположить значительную активацию процессов аэробного метаболизма, связанного с внутриклеточным окислением сукцината и фумарата. Метаболизм этих субстратов теоретически должен сопровождаться заменой одной молекулы водорода на натрий с образованием бикарбоната, что и было подтверждено в данном исследовании. Его содержание в артериальной крови после применения реамберина увеличилось с ($16,14 \pm 0,95$) до ($21,8 \pm 1,03$) ммоль/л, а после инфузии полиоксифумарина — с ($16,88 \pm 2,21$) до ($20,61 \pm 2,12$) ммоль/л (рис. 2).

Внутривенная инфузия реамберина и полиоксифумарина сопровождалась достоверным увеличением минутного объема кровообращения (МОК) и объема циркулирующей плазмы (ОЦП), но в разной степени. После инфузии реамберина зарегистрировано увеличение МОК в среднем на 15%, ОЦП — на 16%, а полиоксифумарина — на 34,9 и 49,5% соответственно (рис. 3).

Реакция на процессы свободнорадикального окисления, достигающая своего пика в

результате реперфузии органов и тканей пострадавших, безусловно, зависит от их кровоснабжения, гидрофильности стромы, возможностей собственной антиоксидантной защиты. Чаще всего в процесс формирования полиорганной недостаточности (ПОН) последовательно вовлекаются лёгкие, почки, желудочно-кишечный тракт, система гемостаза, хотя повреждения, клинически мало заметные, развиваются во всех органах и тканях пострадавшего. Частота развития ПОН у тяжело пострадавших может достигать 100%, являясь, таким образом, закономерным проявлением тяжелого течения травматической болезни [4, 17]. Антигипоксанта́ная терапия может служить основным методом профилактики органной дисфункции в раннем и последующих периодах травматической болезни. Среди препаратов, обладающих антигипоксанта́ными свойствами, описываются средства с различным механизмом действия: а) способные улучшать транспорт электронов в цитохромоксидазной цепи (убихинон, цитохром C, олифен); б) комплексы витаминов и микроэлементов; в) препараты, уменьшающие образование или блокирующие повреждающее действие свободных радикалов и их метаболитов (токоферол, мексидол, α -липоевая кислота); г) разнообразные ноотропные и адаптогенные средства [9, 10, 12]. В основе механизма действия субстратных антигипоксанта́нов лежат процессы внутриклеточного аэробного окисления с образованием макроэргических соединений в цикле ди- и трикарбоновых кислот. Показания к назначению данной группы препаратов очень широки — от

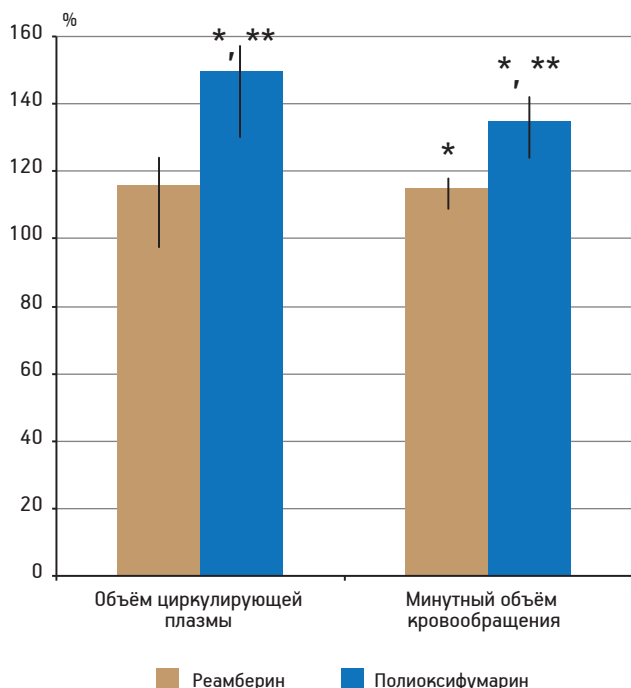


Рис. 3. Изменение некоторых параметров системной гемодинамики в исследуемых группах (в % от исходных значений).

* Различия с исходными параметрами достоверны;

** различия между группами достоверны

коррекции различных интоксикационных синдромов до купирования гипоксических состояний различной этиологии [1, 8–10, 12].

Как известно, фумаровая и янтарная кислоты образуются в матриксе митохондрий в комплексе последовательных реакций цикла лимонной кислоты. Исходной реакцией при этом является образование активного ацетата, возникающего при взаимодействии пирувата с коферментом А в присутствии пируватдегидрогеназы [5]. Активность ферментного комплекса цикла лимонной кислоты может значительно снижаться в условиях тканевой гипоксии, сопровождающейся развитием внутриклеточного ацидоза и накоплением высокой концентрации НАДФ [5, 6, 9]. Надо отметить, что даже эффективный транспорт кислорода в подобной ситуации может не сопровождаться быстрым восстановлением активности внутриклеточных ферментов, так как внутриклеточный ацидоз трудно поддается коррекции. Именно способность сукцината и фумарата к внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода на натрий и образованием бикарбоната может быть интересной с точки зрения возможностей купирования внутриклеточного метаболического ацидоза — одного из серьезнейших последствий перенесенной гипоксии практически любой

этиологии [7, 9, 15, 16, 18, 19]. Возможно, именно ликвидация внутриклеточного ацидоза способна привести к восстановлению активности ферментного каскада цикла Кребса и цепочки ферментов окислительного фосфорилирования, что и подтверждается проведенными исследованиями. Говоря о гемодинамических эффектах реамберина и полиоксифумарина, необходимо отметить, что применение их сопровождается возрастанием МОК, но если инфузия реамберина сопровождается его повышением на 15%, то полиоксифумарина — на 34,9%. Прирост ОЦП составляет соответственно 16 и 49,5%. Объяснение этому достаточно простое, а именно: теоретическая осмолярность 1,5% раствора реамберина составляет 290 мосм/л, а полиоксифумарина — 390 мосм/л. Кроме того, полиоксифумарин за счет своей основы — полиоксидония создает коллоидно-онкотическое давление 32–37 мм рт. ст., что позволяет сохранять длительное время волемический эффект. Соответственно этим особенностям обоих препаратов, вероятно, должны учитываться показания к их применению.

Выводы. 1. Внутривенная инфузия реамберина и полиоксифумарина сопровождается достоверным повышением минутного потребления кислорода в среднем на 27 и 18% соответственно.

2. Реамберин, а также полиоксифумарин, вводимые внутривенно в дозе 800 мл, одинаково эффективно увеличивают буферную емкость крови за счет повышения содержания в ней бикарбоната, позволяя корректировать метаболический ацидоз у пострадавших с тяжелыми шокогенными травмами.

3. Инфузия реамберина и полиоксифумарина позволяет снизить содержание лактата в смешанной венозной крови при лактатацидемии у пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями на 11 и 27% соответственно, свидетельствуя об активации процессов аэробного окисления.

4. Гемодинамическое действие реамберина проявляется повышением МОК на 15%, а полиоксифумарина — на 34,9%. Прирост ОЦП составляет соответственно 16 и 49,5%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина: Пособие для врачей. СПб., 2005.
- Багненко С. Ф., Лапшин В. Н., Шах Б. Н. Депрессия гемодинамики у пострадавших с сочетанной травмой в остром периоде травматической болезни — основа последующих гипоксических изменений и реперфузионных повреждений // Эфферентная тер. 2004. № 1. С. 23–34.
- Багненко С. Ф., Лапшин В. Н., Шах Б. Н. Коррекция изменений гемодинамики у пострадавших с механической шоко-

- генной травмой в остром периоде травматической болезни // Скорая мед. помощь. 2005. № 4. С. 32–38.
4. Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Лапшин В. Н. и др. К вероятному механизму действия субстратных антигипоксантов // Мед. акад. журн. 2011. № 2. С. 61–65.
 5. Виноградов А. Д. Митохондриальная АТФ-синтезирующая машина: пятнадцать лет спустя // Биохимия. 1999. № 11. С. 1443–1456.
 6. Вшивков А. А. Химические основы жизни: Учебное пособие. М., 2008.
 7. Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2002. № 1. С. 19–28.
 8. Ливанов Г. А., Куценко С. А., Батоцыренов Б. В. и др. Коррекция свободнорадикальных процессов препаратом янтарной кислоты (реамберином) в интенсивной терапии острых отравлений // Анест. и реаниматол. 2001. № 4. С. 28–31.
 9. Лукьянова Л. Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 18–25.
 10. Лукьянова Л. Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушкино, 2001. С. 56–69.
 11. Ремизова М. И. Современные представления о механизме развития реперфузионного синдрома при инфузионной терапии шока и способах его предупреждения // Мед. акад. журн. 2009. № 1. С. 33–42.
 12. Шабалин А. В., Никитин Ю. П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. 1999. № 3. С. 4–10.
 13. Шах Б. Н. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у пострадавших с механическими шокогенными повреждениями в остром периоде травматической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006.
 14. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Теплов В. М. и др. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме // Вестн. хир. 2011. № 6. С. 93–97.
 15. Abdel-Razeq S. S., Kaplan L. J. Hyperchloremic metabolic acidosis: More than just a simple dilutional effect // Year book of int. Care and Emerg. Med. Vincent J.-L. 2009. P. 221–232.
 16. Davenport A., Will E. J., Davison A. M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids // Nephron. 1991. № 59. P. 461–465.
 17. Malbrain M. The polycompartment syndrome // ICU management. 2009. Vol. 9, № 2. P. 19–22.
 18. Oh M. S., Uribarri J., Del Monte M. L. et al. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis // Am. J. Nephrol. 1985. Vol. 5. P. 366–371.
 19. Zander R. Physiologie und Klinik des extra-zellularen Bikarbonat-Pools: Pladoyer fur einen bewubten Umgang mit HCO₃ // Infusionsther Transfusionsmed. 1993. Vol. 20. P. 217–235.

Поступила в редакцию 15.05.2013 г.

Yu. S. Polushin, B. N. Shakh, V. M. Teplov,
D. B. Smirnov, S. S. Komedeu

PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS OF REPERFUSION SYNDROME IN PATIENTS WITH SEVERE POLYTRAUMA ACCOMPANIED BY SHOCK

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg

A comparative assessment of buffer activity of reamberin and polyoxyfumaren was made. Their influence on systemic consumption of oxygen, content of lactate in blood, parameters of central hemodynamics were followed. The research includes 44 victims (aged 25–70 years) with severe shockogenic injuries. Reamberin was included in composition of fluid therapy of I group (n=30) and polyoxyfumaren was used in II group (n=14). Parameters of acid-base balance of arterial blood, VO₂, VCO₂, contents of lactate in mixed venous blood, parameters of central hemodynamics were measured in monitor regimen before the infusion. It was proved, that the intravenous infusion of reamberin and polyoxyfumaren accompanied by reliable rise of minute consumption of oxygen (27 and 18% respectively). The drugs decrease the lactate level in blood, reliably increase buffer capacity of blood, correct the metabolic acidosis. Both antihypoxanthines allow the increase of minute volume of circulation: reamberin on 15%, polyoxyfumaren on 34,9%. The volemic effect of polyoxyfumaren resulted in the increase of circular plasma volume after finishing the infusion on 49,5%, in the case of reamberin — on 16%.

Key words: *reperfusion syndrome, trauma, reamberin, polyoxyfumaren*