

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №2

2017



УДК 616.94-008.8-085.37

**ОКСИРАДИКАЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА
© Петров В.С.¹, Петрова М.М.¹, Свиридов С.В.², Сурменев Д.В.¹, Пересецкая О.В.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянинова, 1

Резюме: целью работы явилось изучение влияния активной детоксикации и метаболической протекторной терапии на состояние оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом. Обследовано 25 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы. Больные основной группы (n=12) получали стандартную интенсивную терапию, активную детоксикацию и сукцинатсодержащие антиоксиданты. Больным контрольной группы (n=13) проводилась стандартная интенсивная терапия и активная детоксикация. Исследование проводили на четырех этапах: до начала гемофильтрации, а также через 1 сут., 3 и 5 сут. после ее начала. Оценивали активность свободнорадикального окисления и состояние системы антиоксидантной защиты методом индуцированной хемилуминесценции и концентрацию малонового диальдегида в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установлено, что только на 4 этапе исследования изучаемые показатели в основной группе существенно отличались от таковых в контрольной группе, достигая нормальных значений. Таким образом, сочетанное применение традиционной терапии тяжелого сепсиса, активной детоксикации и метаболической протекторной терапией сукцинатсодержащими антигипоксантами приводит к более быстрому купированию оксирадикального стресса и раннему восстановлению активности системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: тяжелый абдоминальный сепсис, оксирадикальный стресс, система антиоксидантной защиты организма

OXYRADICALS STRESS IN THE PATHOGENESIS OF SEVERE ABDOMINAL SEPSIS IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGEPetrov V.S.¹, Petrova M.M.¹, Sviridov S.V.², Surmenev D.V.¹, Peresetskaya O.V.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²N.I. Pirogov National Research Medical University, Russia, Moscow, Ostrovityaninov St., 1

Summary: the aim of this work was to study the influence of active detoxication and metabolic protective therapy on the status of oxyradical stress and antioxidant defense system of the organism in patients with severe abdominal sepsis. The study involved 25 patients. All patients were divided into 2 groups. The patients of the main group (n=12) received standard intensive therapy, active detoxication and succinate containing antioxidants. The patients in the control group (n=13) underwent standard intensive therapy and active detoxification. The study was conducted in four stages: before the start of hemofiltration and after 1 day, 3 and 5 days after its onset. We estimated the activity of free radical oxidation and the state of the antioxidant defense system with a method of induced chemiluminescence and the concentration of malondialdehyde in serum by enzyme immunoassay. It was revealed that only at the 4th stage of the research the studied parameters in the basic group were significantly different from those in the control group, reaching normal values. Thus, a combined use of traditional therapy of severe sepsis, active detoxification and metabolic protective therapy with succinate containing antioxidants leads to a more rapid correction of oxyradical stress and early recovery of the activity of antioxidant protection system. stress and early recovery in the activity of antioxidant protection system.

Key words: severe abdominal sepsis, oxyradicals distress, antioxidant defense system

Введение

Тяжелый абдоминальный сепсис характеризуется развитием системной воспалительной реакции, прогрессирующим полиорганной дисфункцией и ассоциируется с высокой летальностью больных. Летальность при указанной форме генерализованной инфекции, несмотря на внедрение новых технологий в реанимационную практику достигает 70-90% и не имеет тенденции к снижению [7-

11]. Демонстрируя частую встречаемость и высокую летальность, указанная патология в настоящее время продолжает оставаться важной медицинской, экономической и демографической проблемой. Поэтому неслучайно экспертами в области реанимации и интенсивной терапии 11 международных организаций в 2003 году была начата разработка рекомендаций по лечению пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком для использования их в клинической практике. Рекомендации были опубликованы под эгидой организации «Переживем сепсис», целью которой является повышение уровня знаний врачей, снижение летальности больных тяжелым сепсисом [8]. В последние два десятилетия в формировании понимания патогенеза тяжелого сепсиса, обусловленного внутрибрюшной инфекцией, наблюдаются эволюционные изменения. Основное внимание врачей клиницистов обращается на профилактику возникновения и лечение ведущих синдромов при сепсисе таких как синдром системной воспалительной реакции, эндогенной интоксикации, органной дисфункции, оксирадикального стресса, внутриабдоминальной гипертензии и др.

Актуальной особенностью абдоминального сепсиса является быстрое прогрессирование эндогенной интоксикации и раннее формирование полиорганной недостаточности. Особую роль в прогрессировании эндогенной интоксикации и формировании полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе играют также сдвиги метаболизма, расстройства микроциркуляции и оксирадикальный стресс [4]. При этом основным «органом-мишенью», который повреждается под влиянием каскадного действия биологически активных веществ, являются легкие [2, 4, 9]. В последние годы получены убедительные доказательства участия в развитии ССВР инфекционного генеза про- и противовоспалительных цитокинов и других эндогенных токсических субстанций, что послужило основанием для широкого использования активной детоксикации [2, 3, 6, 9].

Наряду с этим, в результате проведенных исследований показано, что в патогенезе тяжелого абдоминального сепсиса заложены механизмы активации окислительных процессов вследствие интенсификации выработки свободных радикалов и других высокоактивных окислителей [2, 6]. Усиление свободно-радикального окисления приводит к напряжению, а в последующем к истощению механизмов системы антиоксидантной защиты. Возникающий при этом дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов способствует формированию оксирадикального стресса [1]. В настоящее время доказанная роль про- и противовоспалительных цитокинов и оксирадикального стресса в формировании острого респираторного дистресс-синдрома и прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности у больных старших возрастных групп с тяжелым абдоминальным сепсисом диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных путей профилактики и интенсивной терапии нарушений газообмена в легких. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы, наряду с активным устранением «медиаторной бури» путем активной детоксикации «по внепочечным показаниям», является коррекция нарушений энергетического обмена в клетках и повышение устойчивости органов, систем и организма в целом к недостатку кислорода.

Цель работы – изучение влияния активной детоксикации и метаболической протекторной терапии на состояние оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом.

Методика

Обследовано 25 больных в возрасте от 45 до 73 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. Больные основной группы (n=12) наряду со стандартной интенсивной терапией и активной детоксикацией (гемофильтрацией) получали метаболическую терапию сукцинатсодержащими антиоксидантами. Больным контрольной группы (n=13) проводилась стандартная интенсивная терапия и активная детоксикация (АД). В структуре органных повреждений у 100% больных присутствовал острый респираторный дистресс-синдром, у 80% – дисфункция ЦНС, у 45,7% – острое почечное повреждение. АД обеспечивалась аппаратом PrismaFlex сетом ST-150 в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (ГФ). Кровоток в экстракорпоральном контуре составлял 150-200 мл/мин доза эффлюента – 30-35 мл/кг/ч, ультрафильтрация – 50-100 мл/ч. Антикоагуляция в экстракорпоральном контуре осуществлялась путем постоянной инфузии гепарина 700-1000 ЕД/ч. Продолжительность сеанса ГФ составила в среднем 24 ч. Исследование оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты проводили на четырех этапах: до ГФ, а также через 1 сут., 3 и 5 сут. после ее начала. Оценивали следующие показатели: концентрацию малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови методом иммуноферментного анализа, общую светосумму ($S_{\text{общ}}$) и интенсивность максимальной вспышки (Φ_{max}), отражающие интенсивность процессов свободнорадикального окисления методом индуцированной хемилюминесценции, а также тангенс угла падения кинетической кривой ($\text{tg } \alpha$), характеризующий скорость обрыва реакций свободно-радикального окисления и позволяющий

судить о состоянии системы антиоксидантной защиты организма методом индуцированной хемилюминесценции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета «Microsoft Office». Поскольку изучаемые показатели были распределены в соответствии с нормальным законом, то для сравнения значений показателей использовался критерий t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов исследований свидетельствовал о наличии у всех пациентов до проведения ГФ высокой активности процессов СРО на фоне низкой антиоксидантной активности сыворотки крови (табл. 1).

Таблица 1. Показатели активности процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом до начала экстракорпоральной гемокоррекции

Показатель	Этап исследования	Основная группа	Контрольная группа
		M±σ	M±σ
МДА, нмоль/л	I	2,81±0,43	2,61±0,73
	II	2,69±0,32	2,47±0,62
	III	2,09±0,67*#	3,09±0,33
	IV	1,62±0,31*	2,4±0,26#
Φ _{max} , усл. ед.	I	4253,5±47,58	4316,5±73,48
	II	4181,5±58,69	4180,5±57,28
	III	3393,5±26,13*#	4880±127,28
	IV	2393,5±103,95*	2393,5±103,95#
S _{общ} , усл. ед.	I	31239±93,51	30569±83,45
	II	30163±81,63	28720±62,65
	III	25107±49,92*#	40960±73,21
	IV	21362±96,48*	25364±71,96#
tg α	I	61,2±2,03	69,74±2,36
	II	64,4±1,32	63,61±1,79
	III	75,04±2,26*#	57,67±2,07
	IV	98±1,84*#	82,16±2,31#

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой, # – достоверность отличий по сравнению с исходным уровнем

Через сутки после проведенного сеанса ГФ существенных отличий по сравнению с исходными величинами показателей, характеризующими процессы СРО (МДА, S_{общ} и Φ_{max}) и систему АОЗ (tg α) в основной и контрольной группах не наблюдалось. Имеющиеся изменения средних значений показателей СРО и АОЗ не были статистически достоверными.

Через 3 сут. от начала ГФ в контрольной группе все изучаемые показатели имели тенденцию к ухудшению, что в совокупности с клиническими данными являлось показанием к проведению повторных сеансов ГФ. По-видимому, это можно объяснить восстановлением адекватной микроциркуляции и массивным поступлением в системный кровоток субстратов эндогенной интоксикации после проведения ГФ, что приводит к значительной активизации процессов СРО и истощению системы АОЗ. Однако, в современной литературе нет указаний на возможные причины таких изменений, так как вопросы СРО и АОЗ у больных с сепсисом еще не изучены.

В основной группе на данном этапе наблюдалось разнонаправленное изменение изучаемых показателей. При этом средние величины МДА, S_{общ} и Φ_{max} достоверно отличались от исходного уровня. Что касается системы АОЗ через 3 сут. от начала ГФ было установлено, что в основной группе через 3 сут. от начала ГФ сохранялась положительная динамика, однако достоверной разницы по сравнению с исходным уровнем также не наблюдалось.

На 4 этапе исследования показатели в основной группе существенно отличались от таковых в контрольной группе, достигая нормальных значений.

Анализ изменений tg α, характеризующего состояние системы АОЗ через 5 сут. от начала ГФ показал, что в контрольной группе на данном этапе имело место достоверное улучшение

изучаемого показателя. В основной группе через 5 сут. от начала ГФ среднее значение данного показателя существенно не отличалось от нормального уровня.

В современной литературе встречаются немногочисленные публикации, посвященные вопросу свободнорадикального окисления у больных хирургического профиля с острой абдоминальной патологией [4, 5]. Авторы отмечают повышение активности процессов свободнорадикального окисления при острой хирургической патологии. Однако ни одна из публикаций не была посвящена изучению тяжелого сепсиса. Другой особенностью этих работ явилось изучение влияния на процессы свободнорадикального окисления веществ-хелаторов, связывающих ионы трехвалентного железа. Таким образом, с учётом формирования при тяжелом абдоминальном сепсисе тканевой гипоксии, по нашему мнению, более перспективным является применение субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов.

Выводы

1. У больных тяжелым абдоминальным сепсисом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом, имеет место выраженная активация процессов свободнорадикального окисления и снижение активности системы антиоксидантной защиты организма.
2. Использование традиционной терапии тяжелого сепсиса в комплексе с активной детоксикацией без сочетанного применения антиоксидантов не приводит к коррекции оксидантного стресса и восстановлению активности системы антиоксидантной защиты, что требует продолжения курса экстракорпоральной гемокоррекции.
3. Сочетанное применение традиционной терапии тяжелого сепсиса и активной детоксикации в комплексе с метаболической протекторной терапией сукцинатсодержащими антигипоксантами приводит к более быстрому купированию оксидантного стресса и раннему восстановлению нормальной активности системы антиоксидантной защиты организма.

Литература (References)

1. Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения - ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 6-13. [Bekezin V.V. *Smolenskij medicinskij almanah*. Smolensk medical Almanac. – 2016. – N3. – P. 6-13. (in Russian)]
2. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Хапий Х.Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 640 с. [Kassil' V.L., Vyzhigina M.A., Hapiy H.H. *Mehanicheskaja ventilyacia legkih v anesthesiologii i intensivnoj terapii*. Mechanical ventilation in anesthesiology and intensive care. – M.: Medpress-inform, 2009. – 640 p. (in Russian)]
3. Марусанов В.Е., Кореньков Д.Г., Мишина Т.П., Павлов А.Л. Провоспалительные цитокины в определении тяжести обострения хронического пиелонефрита в отделениях скорой медицинской помощи стационара // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Т.16, №4. – С. 72-76. [Marusanov V.E., Koren'kov D.G., Mishina T.P., Pavlov A.L. *Skoraja medecinskaja pomoshh*. Ambulance services. – 2015. – V.16, N4. – P.72-76. (in Russian)]
4. Орлов Ю.П., Ершов А.В., Лукач В.Н. и др. Коррекция свободнорадикальных процессов и эндотоксемии у больных панкреонекрозом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 36-42. [Orlov Yu.P., Jershov A.V., Lucach V.N. et al. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Surgery. Journal after N.I. Pirogov. – 2015. – N10. – P. 36-42. (in Russian)]
5. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глушченко А.В. и др. Роль сывороточного железа в активации процессов липопероксидации при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2006. – Т.11, №3. С. 18-22. [Orlov Ju.P., Dolgih V.T., Glushhenko A.V. et al. *Obshhaja reanimatologija*. General reanimatology. – 2006. – V.11, N3. – P.18-22. (in Russian)]
6. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство/ Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с. [*Ostryj respiratornyj distress sindrom / Pod red. B.R. Gel'fanda, V.L. Kassil'a*. Acute respiratory distress syndrome: a Practical guide / Ed. B.R. Gel'fand, V.L. Kassil'. – M.: Littera, 2007. – 232 p. (in Russian)]
7. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т.5, №2. – С. 144-152. [Rudnov V.F., Lozhkin S.N., Galeev F.S. et al. *Klinicheskaja microbiologija i antimicrobnaja himioterapija*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – V.5, N2. – P. 144-152. (in Russian)]

8. Руднов В.А., Миронов П.И. Клинические рекомендации по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign 2008): анализ и комментарии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10., №3. – С. 192-201. [Rudnov V.F., Mironov P.I. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimicrobnaja himioterapija*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – V.10, N3. – P. 192-201. (in Russian)]
9. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. изд. доп. и перераб. – М.: МИА, 2013. – 176 с. [*Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnostičeskaja koncepczija. Praktičeskoe rukovodstvo* / Pod red. V.S. Savel'eva, B.R. Gel'fanda. Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment. A practical guide / Ed. V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand. – М: MIA, 2013. – 176 p. (in Russian)]
10. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. Et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from international multicentre cohort study // Intensive Care Medicine. – 2002. – V.28, N2. – P. 108-121.
11. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. Et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Critical Care Medicine. – 2001. – V.29, N7. – P. 1303-1310.

Информация об авторах

Петров Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник НИЦ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrov-oar@yandex.ru

Петрова Маргарита Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrova-sigma@yandex.ru

Свиридов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Сурменев Дмитрий Викторович – научный сотрудник НИЦ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevd@rambler.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_perec@inbox.ru