

Зыблев С.Л., Дундаров З.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Zyblev S.L., Dundarov Z.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Антиоксидантная активность крови больных с острым гастродуоденальным кровотечением

Blood antioxidant activity of patients with acute gastroduodenal bleeding

Резюме

В статье представлены результаты исследования 281 истории болезни пациентов с гастродуоденальным кровотечением. Определена тяжесть состояния больных по шкале SAPS, изучена антиоксидантная активность сыворотки крови больных с желудочно-кишечным кровотечением язвенной этиологии. Исследована корреляционная связь состояния антипрооксидантной активности сыворотки крови больных с органной дисфункцией, тяжестью кровопотери и интенсивностью кровотечения. Изучено влияние гемотрансфузии на состояние свободнорадикальных процессов у данных больных.

Доказано, что острая массивная кровопотеря приводит к свободнорадикальному дисбалансу с формированием окислительного стресса, который способствует прогрессированию органических расстройств. Изучена антипрооксидантная активность сыворотки крови больных с гастродуоденальным кровотечением в зависимости от тяжести кровопотери и интенсивности кровотечения. Выяснено, что эритроцитарная масса не способна восполнить антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных с острой массивной кровопотерей. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более раннего включения в комплексную терапию данной категории больных антиоксидантных препаратов.

Ключевые слова: окислительный стресс, желудочно-кишечное кровотечение, эритроцитарная масса.

Resume

This article presents the results of the examination of 281 patients' medical reports with gastroduodenal bleeding. The severity of the patients' state has been determined according to SAPS scale, the antioxidant activity of the blood serum of patients with gastrointestinal hemorrhage of ulcer etiology has been studied. The correlation between the state of the anti-prooxidant activity of blood serum of patients with organ dysfunction, the severity of blood loss and the intensity of bleeding have been studied. The effect of hemotransfusion on the state of free radical processes in these patients has been examined.

It has been proved that acute massive blood loss leads to the formation of free radical imbalance with oxidizing stress, which contributes to the progression of organ disorders. Anti-prooxidant activity of blood serum of patients with gastroduodenal bleeding, depending on the severity of blood loss and bleeding intensity, has been studied. It has been ascertained that the red cell mass is unable to make up the antioxidant capacity of blood serum of patients with acute massive blood loss. The findings suggest the need for earlier inclusion of antioxidant drugs in the complex therapy of these patients.

Key words: oxidative stress, gastrointestinal hemorrhage, packed red blood cells.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сегодня проблема gastroduodenальных кровотечений одна из наиболее актуальных. Терапия острого массивного кровотечения сложна, разнонаправлена и многогранна. Несмотря на внедрение в практику новых хирургических, эндоскопических и медикаментозных методов лечения, летальность в группе больных с тяжелыми язвенными gastroduodenальными кровотечениями остается высокой и составляет от 15 до 50% [4]. Комплексные мероприятия, направленные на лечение больных с острой массивной кровопотерей, должны основываться на четком понимании патогенетических механизмов, происходящих при данной патологии. В то же время остаются невыясненными вопросы патогенеза полиорганной недостаточности, вызванной массивной кровопотерей.

Возникшая гиповолемия вызывает компенсаторный периферический ангиоспазм с нарушением микроциркуляторного кровотока. Данные процессы обуславливают гипоперфузию тканей, развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза за счет повышения концентрации лактата [13]. Тканевая гипоксия потенцирует переход клеточно-аэробного дыхания на анаэробный тип. Данные процессы приводят к торможению активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий [17] с развитием энергетического дефицита и нарушением свободнорадикальных процессов. Происходит накопление активных форм кислорода (АФК) [16] с дальнейшей активацией каскада окислительных реакций. При участии свободных радикалов происходит интенсификация перекисного окисления с повреждением мембран и деградации клеток и их органелл с развитием органических нарушений. Как известно, баланс между пероксидными реакциями и системой антиоксидантной защиты является физиологичным [7, 10, 14]. Нарушение этого баланса в результате геморрагического шока обуславливает запуск цепных реакций перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса. Изучению свободнорадикальных процессов при различных патологических состояниях уделяется все большее внимание [6, 8, 12, 15]. Однако клинические данные о состоянии антиоксидантной системы при кровотечении противоречивы и изучены недостаточно. В связи с этим вопрос о применении антиоксидантных препаратов в комплексной терапии больных с острой кровопотерей остается открытым, несмотря на научно-практическую значимость.

Неблагоприятный исход лечения язвенных кровотечений наблюдается в группе больных пожилого возраста, у больных с тяжелой сопутствующей патологией и при массивной кровопотере.

■ ЦЕЛЬ

Изучить антипрооксидантную активность сыворотки крови больных с гастродуоденальным кровотечением.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явился 281 больной с гастродуоденальным кровотечением, находившийся на лечении в хирургических отделениях Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в 2010–2011 гг. Мужчин было 187 (66,5%), женщин – 94 (33,5%), соотношение мужчин и женщин – 2:1. До 60 лет лечилось 169 (60,1%) человек, до 40 лет – 58 человек, что составляет 20,6% от всех больных, старше 60 лет – 112 (39,9%). Средний возраст больных – 53,2 года [42, 65]. Диагностика проводилась на основании жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, клинико-лабораторных показателей и результатов эзофагофиброгастродуоденоскопии («Olympus»). Интенсивность кровотечения и степень кровопотери определяли, используя показатели шокового индекса (ШИ) Алговера–Бурри (M. Allgoever, C. Burgi, 1967) и формулы Мура (M.D. Moore, 1959). Биохимический анализ крови проводили унифицированным методом на напольном автоматическом биохимическом анализаторе BS300. Показатели красной крови измеряли на гематологическом анализаторе Nixon.

На основании совокупности клинико-лабораторных критериев с использованием таблицы зависимости шокового индекса и объема кровопотери (В.И. Кулаков и соавт., 1998), классификации кровопотери по Брюсову [3, 5], учитывая время поступления больных от начала кровотечения, показателя красной крови и данных гемодинамики, больные разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 75 (26,7%) больных с состоявшимся гастродуоденальным кровотечением и развившейся острой постгеморрагической анемией. В эту подгруппу вошли больные в наиболее стабильном состоянии, поступившие в стационар позднее 48 часов от начала кровотечения. Шоковый индекс в этой подгруппе больных не превышал 0,94, что соответствует кровопотере менее 20% объема циркулирующей крови (ОЦК). Во вторую подгруппу вошли 155 (55,2%) больных с острым гастродуоденальным кровотечением и кровопотерей легкой степени. Больные этой подгруппы поступили в стационар в сроки до 48 часов, ШИ в этой группе не превышал 0,99, что соответствует кровопотере менее 20% ОЦК. Третью подгруппу составил 51 (18,1%) больной с острой массивной кровопотерей. Это наиболее тяжелая категория больных с острым гастродуоденальным кровотечением, поступивших в стационар до 48 часов от начала кровотечения, с ШИ более 0,99. Объем кровопотери у этих больных превышал 20% ОЦК.

Для определения тяжести состояния больных использовали шкалу SAPS (Simplified Acute Physiology Score – упрощенная шкала физиологических показателей) (Le Gall J.R. et al., 1984).

Изучена антиоксидантная активность сыворотки крови. Забор крови для определения ее антиоксидантной активности осуществлялся при поступлении больных в стационар, через 24 и 48 часов. Метод определения антиоксидантной активности сыворотки крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как

известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой, позволяющей определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике В.В. Сироты [11] в модификации А.И. Грицука [9]. Измерения осуществляли путем определения оптической плотности (в условных единицах) каждые 5 секунд в течение 105 секунд (1,75 минуты) на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО) при длине волны 347 нм. Реакция автоокисления адреналина в карбонатном буфере (рН = 10,55) при комнатной температуре была использована в качестве контрольной пробы. Изменение оптической плотности в единицу времени ($\Delta E/\Delta t$) оценивали как скорость автоокисления адреналина. Эта величина интенсивности реакции принималась за 100%. В аналогичных условиях измеряли скорость автоокисления адреналина в опытных пробах, в которые до внесения адреналина добавляли сыворотку крови. Степень ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычисляли по формуле:

$$(1 - \Delta E_{\text{оп.}} / \Delta E_{\text{контр.}}) \times 100\%$$

где $\Delta E_{\text{оп.}}$ и $\Delta E_{\text{контр.}}$ – скорости реакции автоокисления адреналина в присутствии и отсутствии сыворотки крови соответственно.

Данные обработаны с помощью программы «Statistica 6,0» (StatSoft, США). Согласно критерию Шапиро–Уилка полученные данные имели распределение, отличное от нормального, таким образом, были использованы методы непараметрической статистики (в качестве описательной статистики использовалась Me (медиана) и интерквартильный размах [LQ–UQ]). Для определения достоверности различий использовался критерий Wilcoxon (для зависимых групп), критерии Mann–Whitney U-Test и Kruskal–Wallis (для независимых групп), для корреляционного анализа – ранговый критерий Spearman.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы кровопотери – анемия, слабость, головокружение – отмечены у всех больных в различной степени выраженности. Выявлены существенные различия при оценке функциональных расстройств и степени органной дисфункции по шкале SAPS. При этом отдельно оценена тяжесть состояния больных с хронической и острой гастродуоденальной язвой (табл. 1). У больных острые язвы возникали на фоне тяжелой сопутствующей патологии. У 72% больных с острыми язвами наблюдалось сочетание двух и более заболеваний. В структуре заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца, хронические неспецифические заболевания легких и цереброваскулярная патология.

У больных с острыми язвами во всех трех подгруппах контрольной группы наблюдалась выраженная органная дисфункция. Высокое количество баллов по шкале SAPS во всех подгруппах больных указывало на первичную природу органических расстройств, вероятно, предшествующих язвообразованию и в последующем – кровотечению, которое в свою очередь усугубляет тяжесть состояния больных. Проведенный

Способность биологических материалов ингибировать реакцию автоокисления адреналина оценивается как антиоксидантная активность, а активация данной реакции в присутствии материалов – как прооксидантная.

Таблица 1
Распределение больных по степени тяжести состояния (Me [25%;75%])

Нозология	Первая подгруппа	Вторая подгруппа	Третья подгруппа
Острая язва, n = 43, баллы по шкале SAPS	7,7 [6; 9]	6,8 [4,5; 8,5]	10,1 [7; 13]
Хроническая язва, n = 238, баллы по шкале SAPS	0,8 [1; 1]	3,3 [2; 5]	6,5 [5; 8]

анализ корреляционных зависимостей не выявил взаимосвязь количества баллов по шкале SAPS и значения шокового индекса в первой и во второй подгруппах, что подтверждает отсутствие зависимости органической дисфункции и тяжести кровопотери у больных с острыми гастродуоденальными язвами. Только в третьей подгруппе выявлена корреляционная связь средней силы ($r = 0,55$; $p = 0,000001$). Это свидетельствует о том, что у больных с острыми гастродуоденальными язвами органическая недостаточность в большей степени усугубляется при среднетяжелой кровопотере.

В свою очередь, у больных с хронической язвой в первой и второй подгруппах количество баллов по шкале SAPS было существенно ниже показателя третьей подгруппы. При этом выявлена сильная корреляционная связь количества баллов по шкале SAPS и значения ШИ ($r = 0,85$; $p < 0,005$). Следовательно, тяжесть состояния больных третьей подгруппы обусловлена тяжестью кровопотери и связана с развитием геморрагического шока.

Изменения в биохимических показателях и в показателях красной крови представлены в табл. 2.

Проведенные исследования позволили выявить различия в клиническом течении кровопотери различной степени. Состояние больных первой подгруппы, несмотря на выраженный анемический синдром, было относительно стабильным. В клинической картине у больных с острыми язвами доминировало основное заболевание, являющееся фоновым для желудочно-кишечного кровотечения. Компенсация анемии у данной подгруппы больных стабилизировала их состояние. Летальных исходов в этой подгруппе больных не было.

В клинической картине больных с острой кровопотерей легкой степени преобладали синдромы гиповолемии и анемии легкой степени. Умерли 10 человек (6,3%). Причиной смерти было прогрессирование

Таблица 2
Гематологические показатели больных разных групп (Me [25%;75%])

Показатель	Норма (доноры)	Первая подгруппа	Вторая подгруппа	Третья подгруппа
$E_r \times 10^{12}$	4,1 [3,75; 4,5]	2,6 [1,9; 3,4]*	3,4 [2,7; 4,3]**	3,3 [2,7; 3,8]**
Hb, г/л	143 [133; 153]	83 [57; 105]*	118 [104; 135,5]**	97 [75; 116]**, ***
Мочевина, ммоль/л	5,7 [4,7; 6,5]	7,9 [5,3; 7,4]	8,0 [5,3; 7,4]	8,3 [5,3; 7,8]
Билирубин, ммоль/л	14,4 [11; 17,6]	18,6 [10,4; 18,0]	14,9 [11,5; 17,5]	15,3 [11,8; 18,5]
Общий белок, г/л	66,1 [58; 77]	64,1 [56; 72]	61,6 [56; 68]	59,7 [51; 65]*

Примечания:

* - различия достоверны по сравнению с нормой при $p < 0,05$;

** - различия достоверны по сравнению с первой подгруппой при $p < 0,05$;

*** - различия достоверны по сравнению со второй подгруппой при $p < 0,05$.

сердечной недостаточности. Один больной умер от острого кровообращения мозгового кровообращения.

Развитие заболевания у больных третьей подгруппы обусловлено выраженным гиповолемическим синдромом с прогрессированием функциональных расстройств и развитием декомпенсации сопутствующих заболеваний. Умерли в этой подгруппе 10 человек (19,2%). Причиной смерти – прогрессирование печеночно-почечной и сердечной недостаточности. Один больной умер от острого инфаркта миокарда.

При проведении проспективного исследования больных распределение аналогично на три подгруппы. Была изучена антиоксидантная активность сыворотки крови у различных категорий больных с желудочно-кишечным кровотечением. Полученные данные по величине оптической плотности в конечной точке измерения и результаты расчетов представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что сыворотка крови человека обладала определенным уровнем антиоксидантной активности, который был равен 562 ед. акт./мл, что составляло 56,2% ингибирования реакции автоокисления адреналина при наличии такой сыворотки.

В присутствии сыворотки крови больных с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением отмечалось замедление реакции автоокисления адреналина. Торможение скорости составляло 48,3%, что являлось показателем антиоксидантной активности сыворотки крови этой подгруппы больных, но по сравнению с сывороткой здоровых имело менее выраженную антиоксидантную активность. Это можно объяснить частичным истощением антиоксидантных резервов организма в ответ на произошедшую кровопотерю с последующей компенсацией.

Сыворотка крови больных с острым желудочно-кишечным кровотечением и кровопотерей легкой степени активировала реакцию автоокисления адреналина. Ускорение скорости составило 29%, что указывало на прооксидантную активность сыворотки крови этих больных и было обусловлено накоплением в сыворотке пероксидных продуктов, образовавшихся в результате острой кровопотери с развитием гипоксии тканей в результате острой постгеморрагической анемии.

У больных с фоновыми заболеваниями кровопотеря даже легкой степени приводила к прогрессированию органной дисфункции

Таблица 3
Скорость окисления адреналина и оптическая плотность раствора в конечной точке измерения (M ± m)

Показатель	Буфер	Нормальная кровь	Первая подгруппа	Вторая подгруппа	Третья подгруппа
Оптическая плотность, у.е.	0,037 ± ± 0,0014	0,016 ± ± 0,0024*	0,019 ± ± 0,0018*	0,047 ± ± 0,0028*, **, ***	0,06 ± ± 0,0032*, **, ***, ****
Скорость окисления адреналина, у.е./мин	0,021 ± ± 0,0008	0,0092 ± ± 0,0014*	0,011 ± ± 0,001*	0,027 ± ± 0,0016*, **, ***	0,034 ± ± 0,0018*, **, ***, ****
Антипрооксидантная активность, ед. акт./мл		562 ± ± 75 (+56,2%)	483 ± ± 25 (+48,3%)	- 290 ± ± 100 (- 29%)	- 620 ± ± 125 (- 62%)

Примечания:

- * – различия достоверны по сравнению с буфером при p < 0,05;
- ** – различия достоверны по сравнению с нормой при p < 0,05;
- *** – различия достоверны по сравнению с первой подгруппой при p < 0,05;
- **** – различия достоверны между второй и третьей подгруппой при p < 0,05.

Еще большее ускорение реакции автоокисления адреналина, свидетельствующее о более выраженном нарастании прооксидантной активности сыворотки крови, было выявлено у больных с острой среднетяжелой кровопотерей. Эта активация статистически значимо превышала скорость реакции окисления адреналина в сыворотке крови второй группы и составляла 62% по сравнению с реакцией в буферном растворе. Столь выраженное истощение антиоксидантных свойств сыворотки крови больных третьей подгруппы и значительное увеличение в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью, свидетельствует о некомпенсированном усилении свободнорадикальных процессов, являющихся важным звеном в формировании органной дисфункции.

Проведенный анализ корреляционных зависимостей выявил взаимосвязь средней силы прооксидантной активности сыворотки крови и органной дисфункции по шкале SAPS у больных с кровоточащей хронической гастродуоденальной язвой ($r = 0,64$; $p < 0,05$). В то же время наблюдалась сильная связь значения ШИ и прооксидантной активности сыворотки крови данной категории больных ($r = 0,88$; $p < 0,05$). Таким образом, у больных с хронической язвой, осложненной кровотечением, развитие органных расстройств и истощение антиоксидантных свойств крови, проявляющееся в активации ее прооксидантной активности, напрямую связаны с тяжестью кровопотери и выраженностью гемодинамических нарушений.

У больных с кровоточащей острой гастродуоденальной язвой корреляционная связь прооксидантной активности сыворотки крови и количества баллов по шкале SAPS была слабой силы в первой подгруппе ($r = 0,45$; $p < 0,05$), и усиливалась во второй и третьей группах ($r = 0,6$, $r = 0,67$; $p < 0,05$) соответственно. В то же время наблюдалась слабая корреляционная связь значения шокового индекса и прооксидантной активности сыворотки крови у больных с кровоточащей острой язвой ($r = 0,47$; $p < 0,05$). Из сказанного можно сделать вывод, что у больных с острой гастродуоденальной язвой возникший дисбаланс в антипрооксидантной системе связан не только с тяжестью кровопотери, но и обусловлен предшествующей органной дисфункцией.

При анализе состояния свободнорадикальных процессов у больных с острой и хронической гастродуоденальной язвой выявлено достоверное отличие в способности активировать реакцию окисления адреналина. Так, активация реакции в присутствии сыворотки крови больных с хронической язвой составляла 36,5%, а в присутствии сыворотки больных острой гастродуоденальной язвой 58% ($p < 0,05$). Это свидетельствует о выраженной прооксидантной активности сыворотки крови больных с острой гастродуоденальной язвой, что отражает гиперактивацию процессов перекисного окисления, усугубляющих течение органной дисфункции. Сочетание выраженной прооксидантной активности сыворотки крови и высоких значений органной дисфункции свидетельствует о неблагоприятном исходе [8]. Рецидивы кровотечения коррелировали с тяжестью органной дисфункции, значение которой по шкале SAPS составляло более 9 баллов. Активация реакции автоокисления адреналина в присутствии сыворотки крови этих больных равнялась 71,5%, что указывает на выраженную прооксидантную актив-

ность и развитие окислительного стресса. Совокупность данных факторов – причина смерти 20% больных.

Была также изучена динамика изменения антипрооксидантной активности сыворотки крови больных с желудочно-кишечным кровотечением в течение 48 часов (табл. 4).

У больных первой подгруппы с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением и развившейся острой постгеморрагической анемией наблюдалась выраженная антиоксидантная активность сыворотки крови, которая сохранялась и достоверно нарастала на протяжении 48 часов. Показатели красной крови свидетельствуют о развившейся анемии тяжелой степени. Гемодилюция корректировалась в течение 48 часов терапией, включающей переливание эритроцитарной массы.

Во второй подгруппе больных с острым гастродуоденальным кровотечением и кровопотерей легкой степени сыворотка крови при поступлении обладала прооксидантной активностью, которая сохранялась и достоверно нарастала в течение 24 часов, хотя через 48 часов наблюдалась антиоксидантная активность сыворотки крови у этих больных. Снижение показателей красной крови в течение 48 часов у больных этой подгруппы свидетельствует о развитии постинфузионной гемодилюции в связи с проводимой терапией.

В третьей подгруппе больных с острой тяжелой кровопотерей сыворотка крови при поступлении достоверно имела выраженную прооксидантную активность. Достоверного снижения прооксидантной активности сыворотки больных этой подгруппы в течение 48 часов не наблюдалось ($p > 0,05$). В этой группе нарастание анемии так же свидетельствует о развитии постинфузионной гемодилюции в связи с проводимой терапией.

Данные об изменении антипрооксидантной активности сыворотки крови больных с желудочно-кишечным кровотечением представлены на рис.

Таблица 4
Показатели крови больных с желудочно-кишечным кровотечением (Ме [25%; 75%])

Показатель	АОА, %	Er, $\times 10^{12}$	Hb, г/л
Норма (доноры)	+56,2 [+45; +68]	4,1 [3,75; 4,5]	143 [133; 153]
Первая подгруппа	Поступление	2,6 [1,9; 3,4]*	83 [57; 105]*
	24 часа	+52,8 [+43; +64]	91 [76; 109]*
	48 часов	+57,2 [+54; +65]**	99 [89; 110]*
Вторая подгруппа	Поступление	3,4 [2,7; 4,3]*	118 [104; 135,5]*
	24 часа	-40,6 [-53; -39]*, **	106 [90; 123]*
	48 часов	+36,8 [+24; +46]*, **, ***	102 [90; 120]*
Третья подгруппа	Поступление	3,3 [2,7; 3,8]*	97 [75; 116]*
	24 часа	-58,4 [-63; -50]*	89 [75; 100]*
	48 часов	-52,1 [-64; -41]*	90 [80; 110]*

Примечания:

* – различия достоверны по сравнению с нормой при $p < 0,05$;

** – различия достоверны по сравнению с поступлением при $p < 0,05$;

*** – различия достоверны по сравнению с 24 часовым периодом при $p < 0,05$.

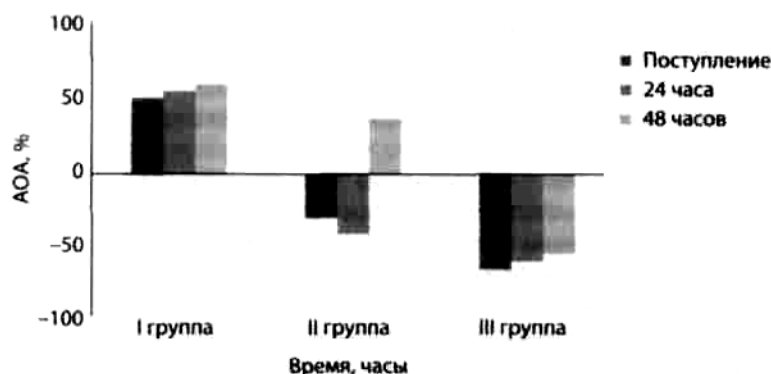


Рис. Динамика антипрооксидантной активности сыворотки крови больных с желудочно-кишечным кровотечением

При изучении влияния переливания эритроцитарной массы на скорость окисления адреналина получены неоднозначные данные, представленные в табл. 5.

Переливание эритроцитарной массы больным первой подгруппы способствовало торможению окисления адреналина в присутствии их сыворотки крови, что свидетельствует об активации антиоксидантной активности. Сыворотка крови больных, которым гемотрансфузия не проводилась, имела менее выраженное ингибирующее влияние на скорость автоокисления адреналина, что свидетельствует о снижении антиоксидантной активности у этой категории больных. У больных первой подгруппы переливание эритроцитарной массы способствует достоверному усилению антиоксидантной активности сыворотки их крови.

У больных второй подгруппы при поступлении показаний к переливанию эритроцитарной массы не было в связи с анемией легкой степени. Ускорение реакции окисления адреналина в течение первых суток, свидетельствующее о более выраженном нарастании прооксидантной активности сыворотки крови, было выявлено у больных второй подгруппы, которым не переливали эритроцитарную массу. Это ускорение статистически значимо превышало скорость автоокисления адреналина в сыворотке крови больных второй подгруппы до гемотрансфузии. Данный факт свидетельствует о повышении концентрации пероксид-

Таблица 5
Влияние переливания эритроцитарной массы на антиоксидантную активность сыворотки крови больных с гастродуоденальным кровотечением (Me [25%; 75%])

Антиоксидантная активность, %	Первая подгруппа	Вторая подгруппа	Третья подгруппа
До гемотрансфузии, %	+48,3 [+44; +53]	-29 [-30; -26]	-62[-69; -53]
Без гемотрансфузии, %	+46 [+41; +50]	-40,6 [-53; -39]*	-
После гемотрансфузии, %	+57,2 [+54; +65]*	+49 [+34; +67]*, **	-58,4 [-63; -50]

Примечания:

* – различия достоверны по сравнению с показателем до гемотрансфузии при $p < 0,05$;

** – различия достоверны по сравнению с показателем без гемотрансфузии при $p < 0,05$.

ных продуктов у этих больных на фоне острой постгеморрагической анемии. Через 24 часа в связи с нарастанием анемического синдрома, связанного с возникшей постинфузионной гемодилюцией, больным проводили переливание эритроцитарной массы. Гемотрансфузия в этой подгруппе активировала антиоксидантную активность сыворотки крови, что подтверждается статистически достоверным ингибированием реакции окисления адреналина в присутствии сыворотки крови этих больных. Естественные антиоксиданты, присутствующие в эритроцитарной массе, способствовали восполнению антиоксидантного потенциала у больных этой подгруппы.

Всем больным третьей подгруппы в связи с тяжестью кровопотери переливание эритроцитарной массы производили при поступлении. После гемотрансфузии отмечалась менее выраженная активация скорости автоокисления адреналина, свидетельствующая о снижении прооксидантной активности сыворотки крови, у больных этой подгруппы. Выраженное истощение антиоксидантной системы крови и значительное увеличение в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью, невозможность компенсировать возникший дисбаланс переливанием естественных антиоксидантов в виде эритроцитарной массы свидетельствуют о некомпенсированном усилении свободнорадикальных процессов, являющихся важным звеном в патогенезе острой кровопотери и развитии органических расстройств.

Известно, что кровь, как любая биологическая среда, обладает антиоксидантной активностью [1]. Выраженная антиоксидантная активность сыворотки крови доноров свидетельствует об этом. У больных первой подгруппы антиоксидантная активность сыворотки крови объясняется компенсаторным механизмом в ответ на активацию перекисных процессов в условиях постгеморрагической анемии. Кровопотеря в данной подгруппе больных носит хронический характер и играет роль своеобразного стимулятора [12], что подтверждается достоверно выраженной антиоксидантной активностью сыворотки крови больных на протяжении 48 часов. Сыворотка крови больных второй подгруппы имеет прооксидантную активность, достоверный рост которой наблюдался в течение 24 часов. Активация прооксидантных свойств сыворотки крови больных данной подгруппы объясняется острой кровопотерей с развитием окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты. В связи с кровопотерей легкой степени, своевременным гемостазом, отсутствием прогрессирования геморрагического шока и компенсацией общего состояния больных в результате проводимой терапии прооксидантная активность сыворотки крови носила обратимый характер и на вторые сутки имела достоверно антиоксидантную активность. В свою очередь, сыворотка крови больных третьей подгруппы имела выраженную прооксидантную активность на протяжении 48 часов с отсутствием тенденции к снижению. Активация прооксидантных свойств крови у больных этой группы свидетельствует о развитии окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты в ответ на острую массивную кровопотерю. Консервативная терапия, включающая переливания эритроцитарной массы (по сути источника естественных антиоксидантов [2]), не способна восполнить антиоксидантный потенциал больных с острой

В связи с компенсацией состояния больного и отсутствием прогрессирования патологического процесса не происходит истощения антиоксидантного потенциала крови.

массивной кровопотерей и тем самым ликвидировать развившийся окислительный стресс.

Выраженная прооксидантная активность сыворотки крови больных третьей подгруппы, имеющаяся корреляционная зависимость со значениями показателя органной дисфункции по шкале SAPS у этих больных способствуют прогрессированию полиорганной недостаточности, что обуславливает высокие цифры летальности в этой подгруппе.

Таким образом, острая массивная кровопотеря приводит к свободнорадикальному дисбалансу с формированием окислительного стресса. Последний, в свою очередь, усугубляет органную дисфункцию с прогрессированием полиорганной недостаточности [6, 8, 12] и сопровождается утяжелением течения болезни. Данные проведенного анализа влияния гемотрансфузии на состояние свободнорадикальных процессов у больных с желудочно-кишечным кровотечением неоднозначны и предполагают более глубокое изучение этого вопроса. Неспособность эритроцитарной массы восполнить антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных с острой массивной кровопотерей свидетельствует о необходимости более раннего включения в комплексную терапию данной категории больных антиоксидантных препаратов.

■ ВЫВОДЫ

1. Острая кровопотеря легкой степени вызывает временное снижение антиоксидантного потенциала организма, которое проявляется в обратимой активации прооксидантной активности сыворотки крови больных. Стандартная консервативная терапия компенсирует возникший дисбаланс с активацией антиоксидантной активности сыворотки.
2. При острой массивной кровопотере происходит развитие окислительного стресса с необратимым истощением системы антиоксидантной защиты организма, что проявляется в активации прооксидантной активности сыворотки крови больного.
3. Выраженная активность реакций перекисного окисления у больных с острой гастродуоденальной язвой способствует накоплению большего количества веществ с прооксидантной активностью с развитием окислительного стресса, который усугубляет имеющуюся органную дисфункцию у этих больных. Сочетание этих взаимоусугубляемых компонентов является неблагоприятным прогностическим критерием.
4. Влияние переливания эритроцитарной массы на свободнорадикальные процессы у больных с гастродуоденальным кровотечением неоднозначны. У больных с массивной кровопотерей гемотрансфузия не способна компенсировать антиоксидантный потенциал. Возникшие вопросы требуют более углубленного изучения данной проблемы.
5. На основании полученных данных можно утверждать о необходимости раннего применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, в комплексной терапии острой массивной кровопотери.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Зыблев, С.Л. Эффективность применения цитофлавина при геморрагическом шоке в эксперименте / С.Л. Зыблев, З.А. Дундаров, А.И. Грицук // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 64–71.
2. Казимирко, В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, П.Л. Шупика // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2004. – № 98. – С. 1–7.
3. Клигуненко, Е.Н. Интенсивная терапия кровопотери / Е.Н. Клигуненко, О.В. Кравец. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с. – ISBN 5-98322-124-8.
4. Лебедев, Н.В. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, Т.В. Бархударов, М.А. Малкаров // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 4. – С. 76–79.
5. Мелюков, В.М. Оценка объема и степени острой кровопотери как проблема современной хирургии / В.М. Мелюков, А.М. Кисленко // Анналы хирургии. – 2008. – № 5. – С. 5–11.
6. Моргунов, С.С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С.С. Моргунов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2011. – № 9. – С. 71–75.
7. Особенности кислородного баланса в экстремальных условиях / М.Ф. Тимочко, Я.И. Алексевич [и др.] // Нур. Мед. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 8–12.
8. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Ступин [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 58–63.
9. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А.И. Грицук [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 601–608.
10. Пасечник, И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – Т. 3. – С. 27–31.
11. Патент 2144674, Российская Федерация, МПК7 G01N33/52, G01N33/68. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Сирота Т.В.; заявитель и патентообладатель Сирота Т.В. – № 99103192/14; заявл. 24.02.1999; опубл. 20.01.2000, Б.И.П.М., 2000. – № 2. – С. 266.
12. Свободнорадикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е.В. Силина [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 64–70.
13. Симоненков, А.П. О единстве тканевой гипоксии и шока / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – Т. 6. – С. 73–76.
14. Тимочко, М.Ф. Роль свободнорадикальных реакций в формировании кислородного гомеостаза организма / М.Ф. Тимочко, Л.И. Кобылинская [и др.] // Нур. Мед. J. – 1998. – Vol. 6, № 4. – С. 154–158.
15. Fluid Resuscitation Therapy for Hemorrhagic Shock / R. Joseph [at al.] // Journal of Trauma Nursing. – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 152–160.
16. Murphy, M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // Biochem J. – 2009. – Vol. 1. – P. 1–13.
17. Pathophysiology of hemorrhagic shock. A role of arterial ketone body ratio as an index of anoxic metabolism of the liver in acute blood loss / M. Ukikusa, Y. Kamiyama, T. Sato [at al.] // Advances in shock research. – 1981. – Vol. 5. – P. 11–25.

Поступила в редакцию 12.02.2013

Контакты
e-mail: S.zyblev@yandex.ru