

УДК 616.36-004-005.1-08:577.121.7

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

© Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Материал и методы. В исследование включено 286 пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей различной степени тяжести. Данные пациенты были разделены на две серии исследований. В первой серии пациенты получали терапию по клиническим протоколам диагностики и лечения. Во второй серии — по тем же протоколам в комбинации с внутривенным введением антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил». Спустя 48 часов от поступления исследованы антиоксидантный статус сыворотки крови, индекс блеббинга лимфоцитов, концентрация мочевого кислоты, уровень гемоглобина. Определены показатели клинической эффективности лечения: риск абсолютной летальности, риск относительной летальности, число больных, которых нужно лечить.

Результаты. Сыворотка крови пациентов первой серии исследований характеризовалась выраженной прооксидантной активностью, высокими значениями индекса блеббинга лимфоцитов, малым количеством мочевого кислоты, что указывало на развитие окислительного стресса. Летальность в этой серии исследований составляла 26,0 %. Пациенты второй серии исследований характеризовались выраженной антиоксидантной активностью сыворотки крови, малыми значениями индекса блеббинга лимфоцитов, высокой концентрацией мочевого кислоты, что указывало на снижение активности системных процессов окисления. Летальность в этой серии исследований составляла 18,2 %. Продолжительность лечения снизилась с 16,5 суток (первая серия) до 13,0 суток (вторая серия).

Заключение. Комбинированное применение комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения ведет к купированию проявлений окислительного стресса у пациентов с циррозом печени, осложненным острой кровопотерей. Сыворотка крови этих пациентов характеризуется выраженной антиоксидантной активностью, малыми значениями индекса блеббинга лимфоцитов, высоким содержанием мочевого кислоты, что снижает риск развития синдрома полиорганной недостаточности. Благодаря данной терапии отмечено снижение летальности до 18,2 %, продолжительности лечения — до 13,0 суток.

Ключевые слова: блеббинг, пациенты, цирроз печени, острая кровопотеря, число больных, которых нужно лечить.

Вклад авторов: Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Евсеенко ДА, Дундаров ЗА. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(1):70–80. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

Clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss

© Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to determine the clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Material and methods. The study included 286 patients with liver cirrhosis and acute blood loss of varying degrees of severity. The patients were divided into two series of studies. In the first series, the patients received the therapy according to the clinical diagnostic and treatment protocols, in the second series 1 according to the same protocols in combination with an intravenous administration of the antioxidant complexes “Reamberin” and “Fluimucil”. After 48 hours from admission, the antioxidant status of blood serum, the blebbing index of lymphocytes, the concentration of uric acid, and the level of hemoglobin were analyzed. The indicators of the clinical efficiency of the treatment were determined: risk of absolute mortality, risk of relative mortality, the number needed to treat.

Results. The blood serum of the patients from the first series of studies was characterized by pronounced prooxidant activity, high values of the lymphocyte blebbing index, and a small amount of uric acid, which was indicative of the development of oxidative stress. The mortality rate in this series of studies was 26.0 %. The patients of the second series of studies were characterized by pronounced antioxidant activity of blood serum, low values of the lymphocyte blebbing index, and high concentrations of uric acid, which indicated a decrease in the activity of systemic oxidation processes. The mortality rate in this series of studies was 18.2 %. The duration of the treatment decreased from 16.5 days (first series) to 13.0 days (second series).

Conclusion. The combined use of the “Reamberin” and “Fluimucil” complexes as part of the therapy according to the clinical diagnostic and treatment protocols leads to a relief of oxidative stress in patients with liver cirrhosis complicated by acute blood loss. The blood serum of these patients is characterized by pronounced antioxidant activity, low values of the lymphocyte blebbing index, and a high concentration of uric acid, which reduces the risk for the development of multiple organ failure syndrome. This therapy decreases the mortality rate to 18.2 % and the duration of the treatment to 13.0 days.

Key words: blebbing, patients, liver cirrhosis, acute blood loss, number needed to treat.

Author contributions: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Evseenko DA, Dundarov ZA. Clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. Health and Ecology Issues. 2021;18(1):70–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

Введение

Проблема терапии осложнений окислительного стресса (ОС) — одна из наиболее актуальных в структуре оказания помощи пациентам с хирургической патологией. Это связано с высоким риском летальности вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациентов как с циррозом печени (ЦП), так и с острой кровопотерей (ОК) [1, 2, 3].

Известно, что в организме существует и поддерживает гомеостаз система антиоксидантной защиты организма (АОЗ), которая представлена ферментативными и неферментативными звеньями. В их структуру входят система глутатиона (GSH), низкомолекулярная водорастворимая мочевиная кислота (МК) и другие эндогенные антиоксиданты, поддерживающие на высоком уровне состояние антиоксидантного статуса (АОС) организма, на низком уровне - содержание активных форм кислорода (АФК) [4, 5, 6].

Формирование ЦП ведет к постепенному снижению биологической активности системы АОЗ организма: ее функциональных звеньев. Сыворотка крови этих пациентов характеризуется слабовыраженной антиок-

сидантной активностью, малым содержанием в сыворотке крови структурных компонентов физиологических цепей [1, 7, 8].

В свою очередь ОК характеризуется резким снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), что ведёт к массивному радикалообразованию в органах и тканях. В это время отмечается переход клеточного аэробного дыхания на анаэробное, торможение биологической активности дыхательной цепи митохондрий, что резко увеличивает концентрацию АФК [9, 10, 11].

АФК, являясь высокорекреационными соединениями, снижают метаболизм системы АОЗ организма, участвуют в формировании прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови, повышают активность системных реакций окисления, в частности, перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведёт к развитию системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома (СМДС): дезорганизации фосфобилипидного слоя плазмолеммы лимфоцитов, именуемого как блеббинг [12, 13].

Блеббинг (англ. blebbing) — это универсальный биологический феномен, типовой патологический процесс и одно из основ-

ных начальных проявлений гибели клетки, являющееся обратимым состоянием. Кроме того, он является морфологическим проявлением повреждения клетки, вызванного продуктами каскада цепных реакций СРО, ПОЛ [12, 14, 15].

По морфологии плазмолеммы лимфоцитов выделяют следующие типы клеток [15]:

1. Клетки в состоянии начального блеббинга (малые везикулы на мембране до 1/3 радиуса клетки).

2. Клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные везикулы на мембране более 1/3 радиуса клетки либо множество мелких везикул).

3. Некротизированные лимфоциты.

В настоящее время большое внимание уделяется применению лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью, у пациентов с хирургической патологией с целью воздействия на каскад свободнорадикального, перекисного окисления, снижения риска развития ОС и его осложнений [3, 6, 16].

Вместе с тем остается невыясненным состоянием АОС организма пациентов с ЦП, осложненным ОК, клиническая эффективность применения антиоксидантной терапии.

Цель исследования

Определить клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Материал и методы

В исследование было включено 286 пациентов, которые находились на тационарном лечении в УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ), У «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГГКБСМП), и были разделены на две серии клинических исследований.

Классификация ЦП, ОК осуществлялась согласно шкалам Чайлд-Пью (1963) и Брюсова П.Г. (1997). Интенсивность кровотечения, степень тяжести, объем кровопотери определяли, используя показатели шокового индекса Альговера-Бурри (1967), формулы Мура (1959).

Контрольную группу №1 составили здоровые добровольцы (n = 18). Мужчин было 12, женщин — 6.

Первую серию исследований составили 138 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, которым проводилась терапия в соответствии с клиническими протоколами

Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Мужчин было 76, женщин — 62. Пациенты этой серии были разделены на три группы в соответствии со степенью тяжести ОК.

Первую группу составили пациенты с ЦП и ОК легкой (0,5–10,0 % ОЦК) тяжести. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 2 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 3 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 4 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Вторую группу составили пациенты с ЦП и ОК средней (10,0–20,0 % ОЦК) тяжести. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 5 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 6 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 7 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Третью группу составили пациенты с ЦП и ОК тяжелой (21,0–40,0 % ОЦК) степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 8 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 9 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 10 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Вторую серию исследуемых составили 148 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, которым проводилась терапия в соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также коррекция нарушенной антиоксидантного статуса посредством комбинированного внутривенного введения растворов «Реамберин» и «Флуимуцил». Мужчин было 97, женщин — 51. Пациенты этой серии были разделены на три группы в соответствии со степенью тяжести ОК.

Первую группу составили пациенты с ЦП и ОК легкой степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 11 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 12 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 13 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». В этой группе антиоксидантная терапия с профилактической целью проводилась по схеме: 10,0 мл/кг раствора «Реамберин» (800,0 мл) и 300,0 мг «Флуимуцила».

Вторую группу составили пациенты с ЦП и ОК средней степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа

№ 14 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 15 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 16 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». В данной группе антиоксидантная терапия с лечебно-профилактической целью проводилась по схеме: 15,0 мл/кг раствора «Реамберин» (1200,0 мл) и 600,0 мг «Флуимуцила».

Третью группу составили пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 17 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 18 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 19 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». Антиоксидантная терапия с лечебной целью проводилась по следующей схеме: 15,0 мл/кг раствора «Реамберин» (1200,0 мл) и дважды в сутки 600,0 мг «Флуимуцила».

Вторая и третья серии исследований были сопоставимы по полу (Fisher exact p, two-tailed, p = 0,456), возрасту (Mann-Whitney U-test, p = 0,422).

Клиническое лабораторное исследование уровня гемоглобина проводили на гематологическом анализаторе Nihon Kohden Mek-6410K (ГОСКБ) и Sysmex XS-500i (ГГКБСМП); биохимические анализ МК – унифицированным методом на анализаторе Mindray BS-300 (ГОСКБ, ГГКБСМП).

Исследование баланса анти-прооксидантной активности сыворотки крови проводили с использованием методики Сироты Т. В. (2000) в модификации Грицука А. И. и соавторов (2006) на спектрофотометре Ultrospec 1100 PRO, Amersham Biosciences в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов проводилось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Расчет показателя ИБЛ проводился по следующей формуле:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфоцитов}} \\ (\text{начальный блеббинг} + \text{терминальный блеббинг})$$

Для оценки эффективности применения разработанного способа лечения на течение и исход заболевания использовали показатели ARR (САРА — снижение абсолютного риска летальности), RRR (СОРА — снижение относительного риска летальности), RR

(ОРА — относительный риск летальности) и NNT (ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить) (McQuay Н., 1997 г.; Moore R., 2006 г.). Для указанных расчетных показателей вычислялся 95,0 % доверительный интервал, указывающий на истинное значение величины, находящееся с вероятностью 95,0 % в пределах рассчитанных границ.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с новым пересмотром Хельсинской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013), одобрено локальным комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета «Statistica», 13.3. Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk's-test. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), при распределении числовых признаков, не отличающихся от нормального распределения. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Mann-Whitney — U-test (анализ различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерия Fisher exact p, two-tailed (анализ различий двух независимых групп по качественному признаку). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при значении p < 0,05. Расчет мощности исследования проводился с использованием двустороннего t-критерия.

Результаты и обсуждение

У пациентов первой серии исследований были выявлены схожие клинические и лабораторные симптомы: анемия различной степени тяжести, бледность и/или желтушность кожных покровов, общая слабость, изменение окраски стула и мочи, головокружение. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Спустя 48 часов от времени поступления в стационар у пациентов забиралась кровь для исследования состояния общелабораторных, биохимических, морфологических показателей крови. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели метаболизма пациентов первой серии исследований (Me [Q1; Q3])

Степень тяжести заболевания		Показатель			
Острая кровопотеря	Цирроз печени	АОС, %	ИБЛ, %	мочевая кислота, мкмоль/л	Нб, г/л
Здоровые лица		+64,8 [+41,2; +114,8]	4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]	131,6 [126,4; 158,3]
легкая	кл. «А»	+10,8 [+8,2; +26,1] p* < 0,001	17,8 [1,3; 22,5]	392,1 [355,1; 426,2]	89,2 [64,2; 96,4] p* < 0,001
	кл. «В»	-4,8 [-9,25; +10,85] p* < 0,001	18,05 [6,35; 31,3] p* = 0,005	352,8 [314,7; 383,4] p* = 0,010	84,15 [69,25; 102,5] p* < 0,001
	кл. «С»	-7,5 [-11,7; -5,3] p* < 0,001	27,9 [11,9; 35,0] p* < 0,001	329,8 [296,5; 344,5] p* = 0,002	80,5 [73,6; 104,3] p* < 0,001
средняя	кл. «А»	-26,7 [-35,4; -8,4] p* < 0,001	38,0 [16,2; 47,8] p* < 0,001	286,0 [253,3; 319,3] p* < 0,001	73,7 [68,5; 101,2] p* < 0,001
	кл. «В»	-27,1 [-41,5; -10,2] p* < 0,001	35,6 [13,4; 38,3] p* < 0,001	295,2 [262,5; 328,6] p* < 0,001	83,7 [78,5; 111,2] p* < 0,001
	кл. «С»	-41,7 [-55,4; -21,6] p* < 0,001	43,4 [24,1; 87,1] p* < 0,001	250,0 [213,1; 284,2] p* < 0,001	87,2 [60,8; 94,6] p* < 0,001
тяжелая	кл. «А»	-75,95 [-93,5; -27,5] p* < 0,001	51,4 [19,8; 64,4] p* < 0,001	231,6 [198,1; 245,5] p* < 0,001	87,05 [73,7; 105,6] p* < 0,001
	кл. «В»	-80,0 [-107,7; -40,0] p* < 0,001	50,3 [24,7; 75,0] p* < 0,001	201,0 [170,1; 215,7] p* < 0,001	88,6 [82,0; 113,3] p* < 0,001
	кл. «С»	-77,1 [-149,8; -73,2] p* < 0,001	57,7 [16,2; 71,7] p* < 0,001	147,2 [114,7; 161,1] p* < 0,001	90,55 [75,7; 106,2] p* < 0,001

* в сравнении со здоровыми лицами

При анализе полученных данных прослеживалась общая закономерность. Отмечена тенденция к снижению показателя АОС-потенциала организма: сыворотка крови в указанных подгруппах пациентов обладала ПОА, в которой содержалось малое количество МК. В сыворотке преобладали процессы радикалообразования, что приводило к росту ИБЛ в ответ на прогрессирование степени тяжести заболевания на фоне нарастающего дисбаланса в системе АОЗ: ее ферментативных и неферментативных звеньев. Данные обстоятельства свидетельствовали о развитии ОС на фоне активации процессов ПОЛ, являющегося составной ча-

стью понятия СМДДС, на фоне анаэробного метаболического фенотипа, что неуклонно вело к проявлениям СПОН.

Показатель АОС сыворотки крови пациентов с ЦП и ОК имел значения от +10,8 [+8,2; +26,1] %, (p* < 0,001) до -77,1 [-149,8; -73,2] %, (p* < 0,001) в зависимости от степени тяжести заболевания и характеризовался ПОА.

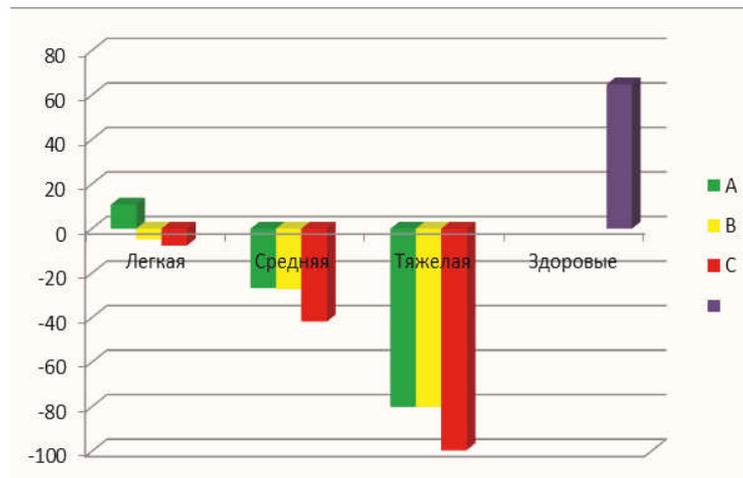
Было отмечено неуклонное увеличение ИБЛ — от 17,8 [1,3; 22,5] % до 57,7 [16,2; 71,7] %, (p* < 0,001) в ответ на интенсификацию процессов системного окисления, в частности, активации процессов ПОЛ фосфолипидного слоя лимфоцитов по мере прогрессирования степени тяжести заболевания.

Один из структурных компонентов не-ферментативного звена системы АОЗ организма — МК, являющаяся естественным антиоксидантом, снижалась по мере прогрессирования тяжести заболевания. Так, данный показатель изменялся в диапазоне от 392,1 [355,1; 426,2] мкмоль/л до 147,2 [114,7; 161,1] мкмоль/л ($p^* < 0,001$), что указывало на глубину проявлений развития ОС и его осложнений.

Интенсивная терапия спустя 48 часов от момента поступления пациента в стаци-

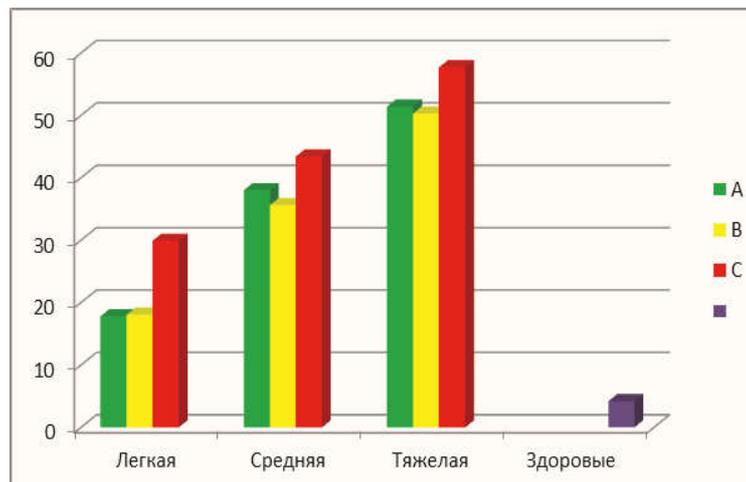
онар приводила к повышению концентрации гемоглобина. Максимальное значение данного показателя составляло 90,55 [75,7; 106,2] г/л ($p^* < 0,001$) у пациентов с ОК тяжелой степени тяжести и декомпенсированным ЦП.

Состояние уровней АОС и ИБЛ пациентов с ЦП спустя 48 часов после ОК на фоне осуществления терапии в соответствии с клиническими протоколами представлено на рисунках 1 и 2 соответственно.



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 1. Уровень антиоксидантного статуса пациентов спустя 48 часов после стандартной схемы лечения



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 2. Уровень индекса блеббинга лимфоцитов пациентов спустя 48 часов после стандартной схемы лечения

При анализе в совокупности полученных данных отмечена закономерность в нарушении метаболических путей в системе АОЗ организма: интенсификация процессов системного окисления в ответ на тяжесть заболевания, что вело к изменению АОА

на ПОА сыворотки крови на фоне снижения концентрации МК и увеличения ИБЛ. Все эти изменения были отмечены на фоне сформировавшегося ОС, который является прямым триггером развития СПОН.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения позволяет восполнить объём циркулирующей крови, однако не ведет к должной коррекции нарушений АОС организма.

Пациенты второй серии имели аналогичную первой серии исследований клиническую картину заболевания. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, согласно протоколам

Министерства здравоохранения Республики Беларусь, который был превентивно дополнен внутривенным комбинированным введением лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью.

Спустя 48 часов от времени поступления в стационар у пациентов забиралась кровь для исследования состояния общелaborаторных, биохимических, морфологических показателей крови, которые обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели метаболизма пациентов второй серии исследований (Ме [Q1; Q3])

Степень тяжести заболевания		Показатель			
Острая кровопотеря	Цирроз печени	АОС, %	ИБЛ, %	мочевая кислота, мкмоль/л	Нб, г/л
Здоровые лица		+64,8 [+41,2; +114,8]	4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]	131,6 [126,4; 158,3]
легкая	кл. «А»	+54,8 [+37,05; +63,6] p* < 0,001	5,75 [3,1; 11,15]	401,75 [392,0; 417,3]	95,55 [75,75; 104,2] p** < 0,001
	кл. «В»	+45,5 [+26,6; +57,6] p* < 0,001 p** = 0,021	5,6 [2,2; 10,7] p* = 0,010	383,0 [370,2; 396,2]	85,9 [63,0; 91,8] p** < 0,001
	кл. «С»	+41,1 [+24,3; +42,9] p* < 0,001 p** = 0,001	5,8 [4,1; 6,5] p* < 0,001	366,9 [354,1; 380,0] p* = 0,001 p** = 0,023	80,1 [72,1; 101,2] p** < 0,001
средняя	кл. «А»	+28,7 [+17,1; +30,1] p* < 0,001 p** < 0,001	6,5 [5,2; 18,0] p* < 0,001 p** = 0,017	354,1 [336,8; 408,3] p* < 0,001	125,0 [118,3; 141,4] p* < 0,001
	кл. «В»	+23,5 [+22,9; +26,3] p* < 0,001 p** < 0,001	6,9 [6,7; 9,7] p* < 0,001	329,5 [302,6; 355,7] p* = 0,009 p** = 0,001	101,0 [84,0; 113,0] p** < 0,001
	кл. «С»	+23,9 [+20,6; +31,0] p* < 0,001 p** < 0,001	7,3 [4,3; 8,8] p* < 0,001	329,4 [325,6; 362,9] p* < 0,001 p** = 0,039	99,1 [76,9; 102,1] p* = 0,031 p** < 0,001
тяжелая	кл. «А»	+20,2 [+17,25; +21,9] p* < 0,001 p** < 0,001	8,55 [4,45; 9,65] p* < 0,001	334,55 [293,8; 341,25] p* < 0,001 p** = 0,003	101,6 [92,65; 130,55] p* = 0,043 p** = 0,003
	кл. «В»	+16,2 [+10,3; + 21,2] p* < 0,001 p** < 0,001	8,7 [8,4; 11,6] p* < 0,001 p** = 0,029	326,5 [266,8; 336,2] p* < 0,001 p** < 0,001	93,2 [64,5; 112,1] p** < 0,001
	кл. «С»	+12,95 [+8,55; +20,85] p* < 0,001 p** < 0,001	9,25 [4,65; 10,75] p* < 0,001	316,95 [229,8; 382,45] p* < 0,001 p** = 0,001	86,2 [71,25; 104,5] p** < 0,001

** в сравнении с 48-часовым интервалом времени для пациентов без коррекции нарушений антиоксидантного статуса; ** в сравнении со здоровыми лицами

Комбинированное внутривенное применение двух антиоксидантных комплексов — «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе комплексной терапии спустя двое суток ведет к установлению выраженной стойкой АОА сыворотки крови пациентов с ЦП и ОК. АОС-потенциал сыворотки принимал значения от +54,8 [+37,05; +63,6] % ($p^* < 0,001$) до 12,95 [+8,55; +20,85] % ($p^{**} < 0,001$), что указывает на купирование процессов свободнорадикального окисления.

Угнетение активности радикалообразования в органах и тканях также приводило к снижению процессов интенсификации блеббинга на лимфоцитах, что характеризовалось низкими значениями ИБА в данных группах исследования. Показатели исследуемых пациентов характеризовались численным выражением от 5,75 [3,1; 11,15] % до 9,25 [4,65; 10,75] % ($p^* < 0,001$), что указывает на обратимость данного патологического состояния и подтверждает эффективность применения комбинированной антиоксидантной терапии.

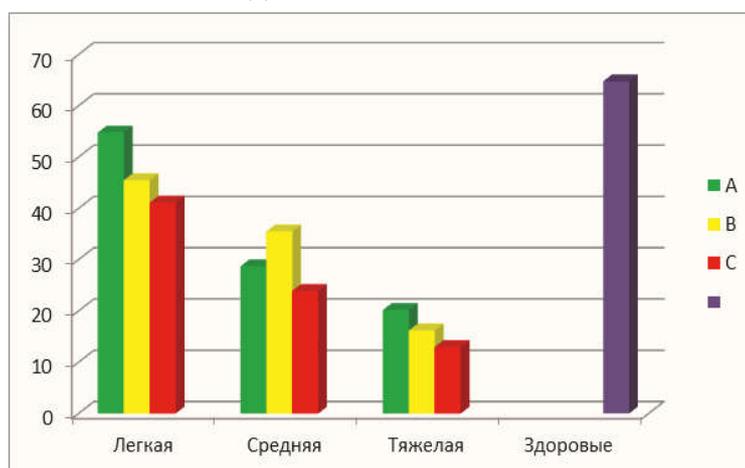
Было отмечено повышение концентрации МК как эндогенного антиоксиданта и

одного из структурных компонентов неферментативного звена системы АОЗ организма. Концентрация данного активного метаболита составляла от 401,75 [392,0; 417,3] мкмоль/л до 316,95 [229,8; 382,45] мкмоль/л ($p^* < 0,001$, $p^* = 0,001$).

Отмечено повышение концентрации гемоглобина. Максимальное значение данного показателя составляло 125,0 [118,3; 141,4] г/л ($p^* < 0,001$) у пациентов с ОК средней степени тяжести и начальными проявлениями ЦП.

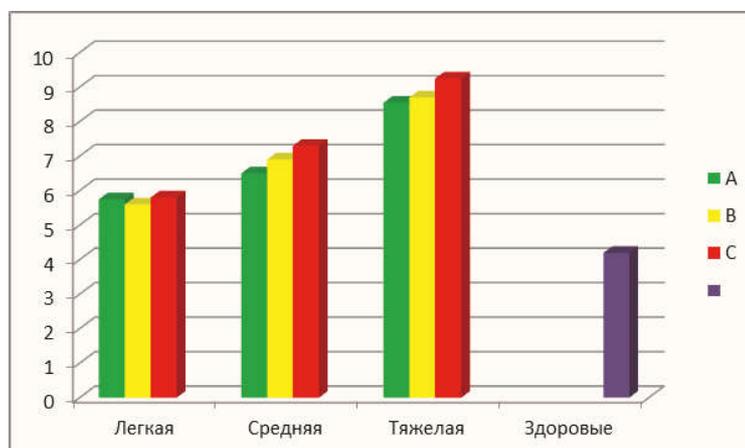
Превентивное введение данной комбинации лекарственных средств ведет к профилактике и купированию процессов свободнорадикального, перекисного окисления, которые инициируют развитие СМ-МДС, и как следствие — СПОН.

Состояние АОС, ИБА пациентов с ЦП спустя 48 часов после перенесенной ОК на фоне терапии в соответствии с клиническими протоколами в комбинации с антиоксидантными комплексами «Реамберин» и «Флуимуцил» представлено на рисунках 3 и 4 соответственно.



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 3. Уровень состояния антиоксидантного потенциала сыворотки крови пациентов с циррозом печени спустя 48 часов после антиоксидантной терапии



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 4. Состояние ИБА пациентов с циррозом печени спустя 48 часов после антиоксидантной терапии

Таким образом, видна явная положительная динамика в стабилизации показателя АОС потенциала организма благодаря применению антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил». На это указывает сформированная АОА сыворотки крови, малый ИБЛ, физиологическая стабилизация показателей МК. Все это в совокупно-

сти объективно указывает на купирование проявлений ОС, что ведет к минимизации риска развития СМДДС, СПОН у пациентов с ОК на фоне ЦП.

Были рассчитаны показатели клинической эффективности антиоксидантной терапии, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели клинической эффективности лечения

Показатель	Первая серия исследований	Вторая серия исследований
Продолжительность лечения, сут. (Me [Q1; Q3])	16,5 [11,0; 21,0]	13,0 [8,0; 17,0] p* < 0,001
Летальность	36 (26,0 %)	27 (18,2 %)
САРА (ARR)	—	7,8 %
СОРА (RRR)	—	30,0 %
ОРА (RR)	—	0,904
ЧБНА (NNT)	—	12,8

* различия являются статистически значимыми в сравнении с первой серией исследований

Использование комбинации антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с ЦП, осложнённым ОК, в составе терапии по клиническим протоколам сопровождалось восстановлением АОС-потенциала организма, что вело к купированию проявлений ОС: СМДДС, СПОН. Пациенты второй серии исследований имели достоверно меньшую продолжительность стационарного лечения: 13,0 [8,0; 17,0] суток (p < 0,001) против значения у пациентов первой серии — 16,5 [11,0; 21,0] суток. Было отмечено снижение летальности в 1,42 раза: с 26,0 до 18,2 %, что напрямую указывает на клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с ЦП, осложнённым ОК.

В ходе выполнения дополнительного анализа между первой и второй серией исследований частота развития абсолютных неблагоприятных исходов и осложнений составляла 7,8 %, относительного снижения летальности — 30,0 %, что также прямо указывало на обоснованную клиническую эффективность использования данной комбинации антиоксидантов. При ОРА < 1,0 вероятность возникновения изучаемого (летального) исхода во второй серии исследований статистически значимо ниже, чем в

первой (p < 0,001), что подтверждает снижение риска летальности у пациентов, получавших антиоксидантную терапию [17].

Данные показатели отражают результаты терапии в относительных величинах, но не характеризуют влияние лечения в абсолютном выражении. Определение абсолютного риска является абстрактной величиной, не имеющей прямой связи с конкретной клинической ситуацией. Исходя из этого, было вычислено ЧБНА, которое было равным 12,8, что является средним числом пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход в сравнении со здоровыми лицами.

Заключение

1. Сыворотка крови пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей характеризуется прооксидантной активностью, снижением уровня мочевины, выраженностью которых находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. У этих пациентов развивается окислительный стресс, обуславливающий дестабилизацию мембран лимфоцитов, что проявляется блеббингом их клеточной стенки, выражен-

ность которого также пропорциональна степени тяжести заболевания.

2. Терапия в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей не приводит к должному купированию проявлений окислительного стресса: сыворотка крови сохраняет прооксидантную активность, индекс блеббинга лимфоцитов характеризуется высокими значениями. Эти пациенты подвержены высокому риску развития синдрома полиорганной недостаточности.

3. Включение в проводимую терапию комбинации антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей является эффективным методом купирования

окислительного стресса: сыворотка крови приобретает антиоксидантную активность, в ней повышается содержание мочевины, снижается интенсификация процессов системного окисления, на что указывает снижение индекса блеббинга лимфоцитов. Эти пациенты меньше подвержены риску развития синдрома полиорганной недостаточности.

4. Терапия в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения в комбинации с антиоксидантными комплексами «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей ведет к снижению продолжительности лечения на 3,5 суток, летальности — на 7,8 %, что обоснованно указывает на клиническую эффективность применения данного лечения.

Список литературы

1. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8082-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
2. Гарелик ПВ, Могилевец ЭВ. Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии: монография. Гродно, Беларусь: ГрГМУ; 2015. 327 с. <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
3. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии.* 2014;22(2):155–63. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
4. Винничук СМ. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола. *Международный неврологический журнал.* 2006;1:79–85.
5. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА, Грицук АИ. Роль мочевины в системе антиоксидантной защиты организма. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016;(1):50–55. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1668>
6. Щерба АЕ, Коротков СВ, Минов АФ, Слободин ЮВ. Влияние севеофлорана и ацетилацетина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(1):39–44.
7. Заривчак МФ, Каменских ЕД, Мугаратов ИН. Оценка эффективности применения ремакса у больных циррозом печени. *Хирургия.* 2013;3:79–82.
8. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology.* 2015;7(3):443–59. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.443>
9. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии.* 2014;22(2):155–63. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
10. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА, Грицук АИ. Состояние антиоксидантной активности крови при геморрагическом шоке в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии.* 2013;(2):93–97. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1668>
11. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009 Jan 1;417(1):1-13. <https://doi.org/10.1042/VJ20081386>
12. Кондратьева ТС, Бабинцева АЮ. Оценка блеббинг-феномена как метода диагностики степени тяжести диабетической полинейропатии. *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* 2018;3(22):98–102.
13. Власов АП, Трофимов ВА, Власова ТИ, Мышкина НА. Системный мембранодестабилизирующий дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия.* 2019;5:25–30.
14. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* 2016;1863(12):2977–92.
15. Мороз ВВ, Салмина АБ, Фурсов АА, Михуткина СВ. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2008;4:5–8.
16. Косинец ВА. Применение реамберина в коррекции функциональной активности энтероцитов при экспериментальном гнойном перитоните. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010;73(2):35–38.
17. Жукова ВЮ. Эффективность динамической электростимуляции у спортсменов с травмами опорно-двигательного аппарата. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(4):131–35.

References

1. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8082-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>

2. Garelik PV, Mogilevets EV. Khirurgicheskie aspekty korrektsii portal'noy gipertenzii: monografiya. Grodno, Belarus': GrGMU; 2015. 327 p. (In Russ.). <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
3. Zyblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom jazvennom krovotечenii. *Novosti Hirurgii*. 2014;22(2):155–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
4. Vinichuk SM. Okislitel'nyj stress pri ostrom ishemičeskom insult'e i ego korrektsija s ispol'zovaniem antioksidanta meksidola. *Mezhdunarodnyj Nevrologičeskij Zhurnal*. 2006;1:79–85. (In Russ.)
5. Zyblev SL, Dundarov ZA, Gricuk AI. Rol' močhevoj kisloty v sisteme antioksidantnoj zashhity organizma. *Health and Ecology Issues*. 2016;(1):50–55. (In Russ.)
6. Shherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin JuV. Vlijanie sevofljurana i acetilcisteina na ishemičeski-reperfusionnoe povrezhdenie pečeni donora so smert'ju mozga. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennyh Organov*. 2013;15(1):39–44. (In Russ.)
7. Zarivchackij MF, Kamenskij ED, Mugaratov IN. Ocenka jeffektivnosti primeneniya remaksola u bol'nyh cirrozom pečeni. *Hirurgija*. 2013;3:79–82. (In Russ.)
8. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):443–59. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.443>
9. Zyblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom jazvennom krovotечenii. *Novosti Hirurgii*. 2014;22(2):155–63. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
10. Zyblev SL, Dundarov ZA, Gricuk AI. Sostojanie antioksidantnoj aktivnosti krovi pri gemorragičeskom shoke v jeksperimente. *Health and Ecology Issues*. 2013;(2):93–97. (In Russ.)
11. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009 Jan 1;417(1):1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
12. Kondrat'eva TS, Babinceva AJu. Ocenka blebbing-fenomena kak metoda diagnostiki stepeni tjazhesti diabetičeskoj polinejropatii. *Vestnik Soveta Molodyh Uchjonyh i Specialistov Cheljabinskoy Oblasti*. 2018;3(22):98–102. (In Russ.)
13. Vlasov AP, Trofimov VA, Vlasova TI, Myshkina NA. Sistemnyj membranodestabilizirujushhij distress-sindrom v hirurgii: ponjatie, patogenez, diagnostika. *Hirurgija*. 2019;5:25–30. (In Russ.)
14. Redza-Dutoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016;1863(12):2977–92.
15. Moroz VV, Salmina AB, Fursov AA, Mihutkina SV. Novye aspekty razvitiya sistemnoj vospalitel'noj reakcii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Obshhaja Reanimatologija*. 2008;4:5–8. (In Russ.)
16. Kosinec VA. Primenenie reamberina v korrektsii funkcional'noj aktivnosti jenterocitov pri jeksperimental'nom gnojnom peritonite. *Jeksperimental'naja i Kliničeskaja Farmakologija*. 2010;73(2):35–38. (In Russ.)
17. Zhukova VJu. Jefferektivnost' dinamicheskoj jelektronejrostimuljacji u sportsmenov s travmami oporno-dvigatel'nogo apparata. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2014;13(4):131–35. (In Russ.)

Информация об авторах / Information About the Authors

Евсеенко Дмитрий Александрович, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>, e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko, Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.2 of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>, e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Дундаров Залимхан Анварбекович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

Zalimhan A. Dundarov, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.2 of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Евсеенко Дмитрий Александрович
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Received / Поступила в редакцию 08.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021