

## РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕЗИНТЕГРИРУЮЩИХ ПЕРЕЛОМОВ ТАЗА

С. С. Сластин<sup>1</sup>, В. А. Доровских<sup>1</sup>, Н. С. Шаповаленко<sup>1</sup>, Ф. А. Захарова<sup>2</sup>

Проведенное исследование показало, что применение реамберина в комплексном лечении больных с тяжелыми дезинтегрирующими переломами костей таза патогенетически обосновано. Несмотря на полиэтиологичность возникновения критических состояний организма, все они имеют единую патофизиологическую основу, состоящую из трех основных процессов: гипоксии, интоксикации, иммуносупрессии. Входящая в состав реамберина янтарная кислота является субстратным антигипоксантом, стимулирует синтез восстановительных эквивалентов в клетке. Модифицирующее влияние янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма — клеточное дыхание, систему ПОЛ/АОС, синтез белков — является основой патофизиологического обоснования применения реамберина в комплексном лечении больных с дезинтегрирующими повреждениями таза.

**Ключевые слова:** реамберин; перекисное окисление липидов; антиоксидантная система; дезинтегрирующие переломы костей таза

#### ВВЕДЕНИЕ

Частота переломов костей таза в структуре поврежденных опорно-двигательного аппарата человека составляет от 20 до 52 % [7, 8]. Летальность у пострадавших с тяжелыми дезинтегрирующими повреждениями таза остается стабильно высокой (от 35 % до 70 %) [4, 7, 8]. Основной причиной смерти пострадавших является массивное неконтролируемое кровотечение в внутритазовую клетчатку, приводящее к развитию травматического шока, гипоксии, интоксикации. При этом развивается каскад патофизиологических реакций организма, основная суть которых сводится к снижению ОЦК, централизации кровообращения, гипоксии тканей, которая, в свою очередь, приводит к развитию процессов анаэробного гликолиза, образованию свободных радикалов, накоплению недоокисленных продуктов, ацидозу, снижению синтеза макроэргических соединений (АТФ, КФ и др.), необходимых для жизнедеятельности клетки, эндотоксикозу, нарушению иммунного статуса [1, 3, 9]. Реамберин (МНН-меглюмина натрия сукцинат) — сбалансированный полиионный раствор с добавлением натрия сукцината, имеет осмолярность и рН в пределах нормальных значений для плазмы человека [2, 5, 6]. Благодаря способности усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэргических соединений препарат проявляет основной фармакологический эффект. Реамберин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов,

оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени, почек. Активизирует ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-основной баланс и газовый состав крови [2, 5, 6].

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты биохимических и клинических исследований 56 пострадавших с тяжелыми дезинтегрирующими повреждениями тазового кольца, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты (26 человек), в комплексном лечении которых применяли реамберин (1,5 % раствор по 400 – 800 мл в вену, капельно). В группу сравнения вошли пациенты (30 человек), в лечении которых реамберин не применяли. Сформированные группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести повреждений. В ходе биохимического исследования были изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): гидроперекиси липидов (ГП), диеновые конъюгаты жирных кислот (ДК), малоновый диальдегид (МДА). Так же исследовали показатели антиоксидантной системы организма (АОС): витамин Е и церулоплазмин (ЦП) в плазме. Критериями эффективности применения реамберина в комплексном лечении дезинтегрирующих переломов костей таза явилась динамика показателей ПОЛ и АОС, клинико-лабораторных показателей. Клиническую часть исследований проводили в травматологических отделениях АОКБ г. Благовещенска и МУЗ “Свободненская городская больница” г. Свободный Амурской области. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica V 6. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона (для зависимых выборок) и Ман-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, Амурская обл., Благовещенск, ул. Горького, 95.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО “Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова”, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58.

Таблица 1. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы

Показатели	Время исследования			
	1-й день Me (25 – 75 %)	4-й день Me (25 – 75 %)	8-й день Me (25 – 75 %)	10-й день Me (25 – 75 %)
<i>Основная группа (получавшие лечение реамберином, n = 26)</i>				
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	51,5 (47,9 – 54,2)	49,8 (45,8 – 53,9)	44,7 (40,0 – 49,1)	41,6 (33,0 – 50,2) <b><math>p_{1,10} = 0,000243</math></b>
Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	32,7 (31,0 – 39,6)	32,5 (30,9 – 36,6)	29,6 (27,1 – 32,5)	26,5 (25,6 – 30,3) <b><math>p_{1,10} = 0,000028</math></b>
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	6,0 (5,6 – 6,8)	6,0 (5,3 – 6,7)	5,2 (4,5 – 5,6)	5,0 (4,2 – 5,4) <b><math>p_{1,10} = 0,000199</math></b>
Церулоплазмин, мг/100 мл	17,1 (15,0 – 19,6)	19,1 (16,8 – 21,6)	20,6 (17,7 – 22,4)	21,4 (18,2 – 23,4) <b><math>p_{1,10} = 0,000967</math></b>
Витамин Е, мкг/мл	39,4 (35,3 – 42,5)	39,6 (35,7 – 42,2)	42,5 (38,2 – 45,5)	42,8 (39,1 – 46,0) <b><math>p_{1,10} = 0,000918</math></b>
<i>Группа сравнения (традиционное лечение, n = 30)</i>				
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	44,8 (38,5 – 50,2)	46,8 (39,9 – 51,7)	45,9 (42,5 – 48,1)	45,9 (44,2 – 47,4) <b><math>p_{1,10} = 0,477</math></b>
Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	34,6 (28,4 – 39,6)	34,3 (28,3 – 39,0)	33,8 (27,1 – 37,8)	33,9 (30,6 – 36,0) <b><math>p_{1,10} = 0,877</math></b>
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	5,6 (5,2 – 5,8)	5,6 (5,0 – 6,1)	6,0 (5,2 – 6,9)	5,8 (4,6 – 7,4) <b><math>p_{1,10} = 0,102</math></b>
Церулоплазмин, мг/100 мл	18,4 (15,2 – 19,2)	17,8 (14,3 – 20,1)	18,7 (15,4 – 21,0)	18,5 (15,6 – 23,4) <b><math>p_{1,10} = 0,000963</math></b>
Витамин Е, мкг/мл	33,7 (30,9 – 40,3)	35,3 (31,4 – 39,1)	35,9 (30,8 – 40,5)	39,7 (27,4 – 40,9) <b><math>p_{1,10} = 0,975</math></b>

**Примечание.**  $p_{1,10}$  — значение критерия достоверности различия между показателями ПОЛ и АОС на 1-й и 10-й день исследования.

на-Уитни (для независимых выборок). Для оценки показателей выборок вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (25; 75 %). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку общего состояния организма проводили по интегративным шкалам APACHE II и SAPS II.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении экспериментального биохимического исследования маркеров ПОЛ и показателей АОС венозной крови пациентов исследуемых групп было отмечено следующее (табл. 1).

Динамика изменения показателей ПОЛ у больных основной группы демонстрирует их достоверное снижение. Так, концентрация диеновых конъюгатов уменьшается к 11-м суткам лечения с 51,5 нмоль/мл (медиана) при интерквартильном размахе 47,9 – 54,2 нмоль/мл до 41,6 нмоль/мл (медиана) при интерквартильном размахе 33 – 50,2 нмоль/мл ( $p_{1,10} = 0,000243$ ); гидроперекисей липидов — с 32,7 нмоль/мл (медиана) при интерквартильном размахе 31 – 39,6 нмоль/мл до 26,5 нмоль/мл (медиана) при интерквартильном размахе 25,6 – 30,3 нмоль/мл ( $p_{1,10} = 0,000028$ ); малонового диальдегида — с 6 нмоль/мл (медиана) при интерквартильном размахе 5,6 – 6,8 нмоль/мл до 5,0 (медиана) при интерквартильном размахе 4,2 – 5,4 нмоль/мл ( $p_{1,10} = 0,000199$ ). В то же время концентрация церулоплазмينا (АОС) достоверно увеличивается к окончанию лечения с 17,1 мг/100 мл (медиана) при интерквартильном размахе 15 – 19,6 мг/100 мл до 21,4 мг/100 мл (медиана)

при интерквартильном размахе 18,2 – 23,4 мг/100 мл ( $p_{1,10} = 0,000967$ ). Вместе с тем к окончанию лечения увеличивается и концентрация витамина Е с

Таблица 2. Динамика клиничко-лабораторных показателей

Показатели интегративных шкал	Тяжесть общего состояния, Me (25, 75 %), баллы			
	1-й день	4-й день	8-й день	10-й день
<i>Основная группа (получавшие лечение реамберином, n = 26)</i>				
APACHE II	16 (14 – 22)	8 (6 – 9) <b><math>p_{1,4} = 0,000008</math></b>	6 (5 – 8) <b><math>p_{1,8} = 0,000008</math></b>	6 (4 – 7) <b><math>p_{1,10} = 0,000008</math></b>
SAPS II	50 (43 – 72)	14 (12 – 16) <b><math>p_{1,4} = 0,000008</math></b>	12 (9 – 15) <b><math>p_{1,8} = 0,000008</math></b>	12 (6 – 14) <b><math>p_{1,10} = 0,000008</math></b>
<i>Группа сравнения (традиционное лечение, n = 30)</i>				
APACHE II	18 (15 – 29)	17 (12 – 22) <b><math>p_{1,4} = 0,139</math></b>	12 (6 – 18) <b><math>p_{1,8} = 0,000027</math></b>	8 (5 – 10) <b><math>p_{1,10} = 0,000002</math></b>
SAPS II	55 (34 – 76)	28 (22 – 54) <b><math>p_{1,4} = 0,000002</math></b>	17,5 (12 – 32) <b><math>p_{1,8} = 0,000002</math></b>	14 (8 – 21) <b><math>p_{1,10} = 0,000002</math></b>

**Примечание.**  $p_{1,4}$  — значение критерия достоверности различия между показателями APACHE II и SAPS II на 1-й и 4-й день исследования,  $p_{1,8}$  — значение критерия достоверности различия между показателями APACHE II и SAPS II на 1-й и 8-й день исследования,  $p_{1,10}$  — значение критерия достоверности различия между показателями APACHE II и SAPS II на 1-й и 10-й день исследования.

39,4 мкг/мл (медиана) при интерквартильном размахе 35,3 – 42,5 мкг/мл до 42,8 мкг/мл (медиана) при интерквартильном размахе 39,1 – 46 мкг/мл ( $p_{1,10} = 0,000918$ ).

У больных группы сравнения подобные изменения показателей ПОЛ и АОС не были отмечены.

Следовательно, включение реамберина в комплексную терапию больных основной группы сопровождается антиоксидантным эффектом, проявляющимся снижением содержания продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида) и возрастанием содержания антиоксидантов (церулоплазмин, витамин Е) в плазме к окончанию лечения.

У больных основной группы и у пациентов группы сравнения отмечается снижение показателей шкал АРАСНЕ II и SAPS II к 10-м суткам после проведения лечения (табл. 2).

Так, в основной группе значения показателей АРАСНЕ II снижаются с 16 баллов (медиана) при интерквартильном размахе 14 – 22 до 6 баллов (медиана), интерквартильный размах 4 – 7 (при  $p_{1,10} = 0,000008$ ); значения показателей SAPS II — с 50 баллов (медиана) при интерквартильном размахе 43 – 72 до 12 баллов (медиана), интерквартильный размах 6 – 14 (при  $p_{1,10} = 0,000008$ ).

В то же время в группе сравнения значение показателя АРАСНЕ II снижается с 18 баллов (медиана) при интерквартильном размахе 15 – 29 до 8 баллов (медиана) интерквартильный размах 5 – 10 (при  $p_{1,10} = 0,000002$ ); значения показателей SAPS II уменьшается с 55 баллов (медиана) при интерквартильном размахе 34 – 76 до 14 баллов (медиана) интерквартильный размах 8 – 21 (при  $p_{1,10} = 0,000002$ ).

Однако значения показателей обеих интегративных шкал у травмированных основной группы по отношению к данным группы сравнения уменьшаются уже к 4-м суткам: снижается медиана до 8 баллов с интерквартильным размахом 6 – 9 (шкала АРАСНЕ II), медиана до 14 баллов с интерквартильным размахом 12 – 16 (шкала SAPS II). Это снижение показателей сохраняется и на 8-е сутки лечения.

## PATHOPHYSIOLOGICAL GROUNDS OF REAMBERIN APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF DISINTEGRATED FRACTURES OF PELVIC BONES

S. S. Slastin<sup>1</sup>, V. A. Dorovskikh<sup>1</sup>, N. S. Shapovalenko<sup>1</sup>, and F. A. Zakharova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy, ul. Gorkogo 95, Blagoveshchensk, 675000, Russia

<sup>2</sup> Ammosov North-Eastern Federal University, ul. Belinskogo 58, Yakutsk, 677000, Russia

The investigation showed that reamberin application in the complex treatment of patients with severe disintegrated fractures of pelvic bones is pathogenetically grounded. Despite polyetiological origin of critical conditions in the organism in this case, all these have a common pathophysiological basis of three main processes: hypoxia, intoxication, and immunosuppression. Succinic acid, which is contained in reamberin, is a substrate antihypoxant that stimulates the synthesis of restorative equivalents in the cell. A modifying effect of succinic acid on the processes of tissue metabolism, including cell respiration, LPO/AOS system, and synthesis of proteins, is the basis of pathophysiological ground of reamberin application in a complex treatment of patients with disintegrated fractures of pelvic bones.

**Keywords:** reamberin; lipid peroxidation; antioxidant system; disintegrated fractures of pelvic bones

## ВЫВОДЫ

1. Включение реамберина в комплексную терапию больных с сочетанными и множественными дезинтегрирующими повреждениями таза сопровождается антиоксидантным эффектом, проявляющимся снижением содержания продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид) в плазме и возрастанием содержания антиоксидантов (церулоплазмин, витамин Е) к окончанию лечения, в отличие от этих же показателей у пациентов группы сравнения.

2. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с сочетанными и множественными дезинтегрирующими переломами таза на фоне комплексного лечения с применением реамберина отражает более быструю стабилизацию общего состояния уже к 4-м суткам лечения (снижение показателей по шкалам АРАСНЕ II и SAPS II). Стабилизация общего состояния у больных группы сравнения наступает лишь на 10-е сутки лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Арутюнян, *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма*, Санкт-Петербург (2000).
2. В. В. Афанасьев, *Клиническая фармакология реамберина: Пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
3. Н. И. Воронин, И. В. Борозда, *Дальневосточный медицинский журнал*, № 3, 109 – 112 (2008).
4. А. Ф. Лазарев, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (1992).
5. С. В. Оболенский, *Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний, методические рекомендации*, Санкт-Петербург (2000).
6. М. Г. Романцов и др., *Реамберин 1,5 % для инфузий — применение в клинической практике: руководство для врачей*, Санкт-Петербург (2000).
7. К. К. Стэльмах, *Дис. докт. мед. наук*, Курган (2005).
8. Д. И. Черкес-Заде, Ю. Ф. Каменев, А. Ф. Лазарев, *5-й Всероссий. съезд травматологов — ортопедов*, Ленинград (1990).
9. Н. С. Шаповаленко, В. А. Доровских, Н. В. Коршунова, М. А. Штарберг, С. С. Сластин, *Дальневосточный медицинский журнал*, № 1, 80 – 83 (2011).

Поступила 13.05.13