

## **Применение препарата «Реамберин» в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом**

*Витебский государственный медицинский университет,  
Белорусский государственный медицинский университет*

По-прежнему остается нерешенной проблема лечения распространенного гнойного перитонита. По оценкам разных авторов летальность от данного грозного заболевания составляет от 14% до 84%, а при возникновении наиболее частой непосредственной причины неблагоприятных исходов – полиорганной недостаточности, она достигает 80%-100% [4,9].

Определенную роль в развитии осложнений и неблагоприятных исходов при распространенном гнойном перитоните играет синдром энтеральной недостаточности, который характеризуется нарушением всех функций кишечника, в результате чего последний становится источником эндогенной интоксикации [3,15,22]. Важное место в патогенезе энтеральной недостаточности занимает парез кишечника, поэтому своевременность его устранения зачастую может определять исход заболевания [3,26,27,28,29]. Основным мероприятием, направленным на устранение энтеральной недостаточности, является интубация тонкой кишки, которая выполняется с целью декомпрессии и удаления токсичного кишечного содержимого, одного из составляющих эндогенной интоксикации [14,19].

С целью стимуляции моторики кишечника часто применяют антихолинэстеразные препараты (прозерин, дистигмина бромид, убретид), ганглиоблокаторы (димеколин, бензогексоний), нейролептики (аминазин) и другие медикаментозные средства, действие которых направлено на блокирование патологических нервных импульсов и снижение симпатического гипертонуса [2,4,11,13,23]. Способствуют устранению пареза кишечника фосфатидилхолин, креатинфосфат [16,17]. Однако неудовлетворительные результаты лечения побуждают к совершенствованию лечебных мероприятий и применению лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на это ключевое звено патогенетической цепи развития энтеральной недостаточности. Как известно, метаболические расстройства при перитоните обуславливают активацию свободнорадикальных процессов. Образовавшиеся свободные радикалы обладают атомами с неспаренными электронами на внешней орбитали, наличие которых определяет их высокую химическую реакционную способность. Свободнорадикальное окисление липидов способствует образованию перекисных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к цепному перекисному окислению жирных кислот. Накопление продуктов свободнорадикального окисления липидов способно вызывать разобщение окислительного фосфорилирования и ингибировать перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий. Последнее ведет к угнетению энергозависимых функций и, в итоге, развитию полиорганной недостаточности [5].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению применения в клинической практике средств содержащих янтарную кислоту, которая является

одним из промежуточных соединений цикла Кребса и субстратом второго комплекса дыхательной цепи митохондрий. Энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Поэтому многие энергозависимые процессы в клетке происходят при окислении янтарной кислоты [7,25]. В условиях интоксикации и гипоксии дыхательная цепь митохондрий утрачивает способность принимать электроны от какого либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты. В этом случае окисление янтарной кислоты в митохондриях остается одним из немногих источников для синтеза АТФ. Дополнительное экзогенное поступление янтарной кислоты способно существенно восполнить энергетический дефицит в организме [8,12,18].

Основным биологически активным компонентом нового лекарственного средства «Реамберин», разрешенного к применению в Республике Беларусь, является натриевая соль янтарной кислоты. В 1 литре этого полиионного раствора содержится натрия хлорида 6,00 г, калия хлорида 0,3 г, магния хлорида 0,12 г, N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1 ил)-N-метиламмония натрия сукцината-15,0 г) [6].

Проведенные нами ранее экспериментальные исследования выявили существенное угнетение функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните. В результате нарушения сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования резко снижалось образование макроэргических фосфатных соединений, что приводило к энергетическому «голоду». Эти обстоятельства являются ключевым звеном в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессирования энтеральной недостаточности при перитоните. Также было установлено, что препарат, содержащий янтарную кислоту, «Реамберин» устраняет нарушение функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки и механизм его действия связан с поддержанием работы второго комплекса дыхательной цепи митохондрий [10].

Ранее сообщалось о выраженном дезинтоксикационном эффекте, положительном влиянии на гемодинамику и биохимические показатели крови препарата «Реамберин» при лечении больных распространенным гнойным перитонитом [1,3,21,24]. Однако с целью восстановления моторной функции кишечника и устранения энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните препараты, содержащие янтарную кислоту, не применялись. Цель исследования. Изучить влияние метаболического средства «Реамберин» на электрическую активность тонкой кишки и состояние системы свободнорадикального окисления в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом.

Методы. Проведено слепое рандомизированное исследование комплексного лечения 68 больных с токсической стадией распространенного гнойного перитонита (классификация Б. Д. Савчука, 1979) [20].

Среди 34 больных, получавших комплексное лечение с применением препарата «Реамберин» (основная группа) мужчин было 16 (47,06%), женщин – 18 (52,94%). В контрольной группе было 34 больных, из них мужчин – 15 (44,12%), женщин – 19 (55,88%). Основная и контрольная группы были сопоставимы по

возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания. За норму были приняты показатели практически здоровых добровольцев-доноров (n=12). Больным обеих групп с целью декомпрессии тонкой кишки выполнялась назоинтестинальная интубация. В послеоперационном периоде на фоне однотипного медикаментозного (антибактериальная, инфузионно-трансфузионная, симптоматическая терапия) в основной группе с целью стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта применялся «Реамберин». Препарат вводился внутривенно капельно 400-800 мл в сутки в зависимости от степени тяжести состояния пациентов. Скорость введения не более 90 кап./мин. Инфузии начинали сразу после завершения оперативного вмешательства в условиях реанимации. Курс лечения составлял 5 дней. Противопоказаниями к применению препарата «Реамберин» служили: индивидуальная непереносимость, состояние после черепно-мозговой травмы, сопровождающееся отеком головного мозга, выраженные нарушения функции почек.

Лечебную эффективность препарата «Реамберин» оценивали по динамике показателей периферической электроэнтерографии и индуцированной биофлуоресценции сыворотки крови.

Двигательную функцию тонкой кишки исследовали с помощью гастроэнтеромонитора «Гастроскан-ГЭМ» (НПО «Исток», Россия). Сигнал регистрировали в 3 диапазонах частот, соответствующих отделам тонкой кишки: двенадцатиперстная кишка – 0,18-0,25 Гц, тощая кишка – 0,13-0,18 Гц, подвздошная кишка – 0,07-0,13 Гц. Данные обрабатывали прилагаемым пакетом программ с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье и оценкой следующих показателей: абсолютная электрическая активность (Pi), коэффициент ритмичности (Kritm). Исследование выполняли на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода с 600 до 800 утра. Электроды располагали на обезжиренных и покрытых электропроводной пастой (ПЭ-2) участках кожи: нейтральный электрод – на медиальной поверхности левой голени, положительный – на разгибательной поверхности правого предплечья ближе к лучезапястному суставу, отрицательный – на медиальной поверхности левой голени.

Оценку состояния свободнорадикального окисления в сыворотке крови изучали методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) на основе реакции Фентона ( $Fe^{2+}/H_2O_2$ ). Исследования выполнялись на биофлуориметре БХЛ-06 с ФЭУ-79. В измерительную кювету вносили 0,1 мл сыворотки, 0,4 мл 0,02 моль/л калий-фосфатного буфера, pH 7,5; 0,4 мл 0,01 ммоль/л раствора сульфата железа и 0,2 мл 2%  $H_2O_2$ . Задавали время измерения 40 секунд. Регистрировали максимальную интенсивность свечения ( $I_{max}$ , мВ), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов (ПОЛ), светосумму (S, мВ•сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА) и  $tg \alpha_2$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов в системе.

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с использованием

электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0» и «Excel». Используются методы описательной статистики. На основании нормального распределения показателей в выборке для сравнения 2-х групп использовали t-критерий Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений  $p < 0.05$ ). Результаты исследования. Динамика электрической активности тонкой кишки у больных с токсической стадией распространенного гнойного перитонита, получавших комплексное лечение с препаратом «Реамберин» и без него представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, в основной группе больных отмечалось более интенсивное восстановление электрической активности тонкой кишки по сравнению с контрольной группой. Уже на 1-е сутки послеоперационного периода в основной группе статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) были выше показатели  $P_i$  двенадцатиперстной, тонкой и подвздошной кишок,  $K_{ritm}$  подвздошной кишки. На 3-и сутки послеоперационного периода показатели электроэнтерографии основной группы не отличались от нормы, а на 5-е сутки  $P_i$  и  $K_{ritm}$  тощей кишки недостоверно превосходили ее.

В контрольной группе больных также наблюдалась положительная динамика восстановления показателей электрической активности тонкой кишки, однако она была менее выраженной и на 5-е сутки все показатели данной группы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) были ниже нормы.

Восстановление перистальтики кишечника, определяемое аускультативно, подтверждало данные электроэнтерографии в обеих группах больных соответственно.

Динамика процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови у больных основной и контрольной групп отражена в таблице 2.

Из таблицы следует, что применение в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом препарата «Реамберин» позволило в значительной степени избежать дисбаланса в системе свободнорадикального окисления. Уже на 1-е сутки послеоперационного периода в основной группе показатели  $I_{max}$  и  $tg \alpha_2$  достоверно не отличались от нормы. На 3-и сутки послеоперационного периода аналогичные показатели основной группы недостоверно превышали норму, а на 5-е сутки все показатели были в ее пределах.

В контрольной группе больных наблюдалось менее интенсивное снижение уровня перекисного окисления липидов и повышение антиоксидантной активности, однако и на 5-е сутки все показатели данной группы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) были ниже нормы.

Во все сроки наблюдения в основной группе больных, по сравнению с контрольной, отмечалось более отчетливое улучшение общего состояния пациентов, на 3-и сутки восстанавливалась перистальтика кишечника и существенно снижались признаки эндогенной интоксикации. Включение препарата «Реамберин» в комплексное лечение больных с распространенным гнойным перитонитом способствовало снижению летальности с 17,65 % до 8,82 %.

Таким образом, современные теоретические представления о биоэнергетических процессах в тканях, экспериментальные данные и собственные клинические

исследования свидетельствуют о целесообразности использования препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» в послеоперационном периоде с целью устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации при распространенном гнойном перитоните. Результаты комплексного лечения распространенного гнойного перитонита с применением данного средства позволяют рекомендовать его к широкому практическому применению.

#### Выводы

1. Комплексное лечение распространенного гнойного перитонита с применением препарата, содержащего янтарную кислоту, «Реамберин» способствует восстановлению двигательной функции тонкой кишки к 3-им суткам послеоперационного периода;
2. «Реамберин» является мощным антиоксидантным средством, которое способствует снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления у больных распространенным гнойным перитонитом;
3. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препарата «Реамберин» повышает эффективность комплексного лечения распространенного гнойного перитонита.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б08М-021).

#### Литература

1. Алексеев, С. А., Шахрай, С. В. // Вестник СПбМА. им. И. И. Мечникова. 2004. № 2. С. 122 – 124.
2. Гаин, Ю. М. [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2003. № 4. С. 128 – 130.
3. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. Молодечно, 2001. 265 с.
4. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. М.: Гэотар-мед, 2002. 240 с.
5. Илларионов, М. Ю. // [www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru) [Электронный ресурс]. 2004. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18781>. Дата доступа: 20.03.2008.
6. Инструкция по применению Реамберин 1,5% для инфузий. Регистрационное удостоверение N 99/363/2, 8 июля 1999 г.
7. Кондрашова, М. Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты / М. Н. Кондрашова. Пушино, 1976. 234 с.
8. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е. И. Маевский [и др.]. Пушино, 2001. 155 с.
9. Косинец, В. А. // Новости хирургии. 2007. Т. 15. № 4. С. 8 – 15.
10. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. Витебск, 2004. 510 с.
11. Нечаев, Э. А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э. А. Нечаев, А. А. Курыгин, М. Д. Ханевич. СПб.: Росмедполис, 1993. 238 с.
12. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. реком / С. В. Оболенский. СПб., 2002. 23 с.

13. Островская, М. С. // Анест. и реаниматол. 1977. № 4. С. 87 – 90.
14. Петров, В. П., Кузнецов, И. В., Домникова, А. А. // Хирургия. 1999. 5. С. 41 – 44.
15. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопалов. М.: Медицина, 1991. 240 с.
16. Применение креатинфосфата в хирургии / М. Г. Сачек [и др.]. Витебск, 1998. С. 171.
17. Разумный, П. К. // Клиническая хирургия. 1999. № 3. С. 11 – 12.
18. Романцов, М. Г. Реамберин 1,5% для инфузий – применение в клинической практике: руководство для врачей / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко. СПб.: Изд-во Минимакс, 2000. 158 с.
19. Савельев, В. С. [и др.] // Хирургия. 1993. № 10. С. 25 – 29.
20. Савчук, Б. Д. Перитонит / Б. Д. Савчук. М.: Медицина, 1979. 192 с.
21. Соколов, Ю. А. // Белорусский медицинский журнал. 2006. Т. 17. № 3. С. 34 – 37.
22. Фролькис, А. В. Энтеральная недостаточность / А. В. Фролькис. Л.:Наука, 1989. 207 с.
23. Шальков, Ю. Л., Кобландин, С. Н. // Вестник хирургии. 1986. № 4. С. 42 – 45.
24. Яковлев, А. Ю. // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 1. С. 91 – 94.
25. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве: сб. науч. ст. / под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского. Пущино, 1996. 230 с.
26. De Winter, В.У. // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2003. Vol. 65. № 5. P. 293 – 324.
27. Leaphart, С.L., 3rd Tepas, J.J. // Surgery. 2007. Vol. 141. № 5. P. 563 – 569.
28. Moore, F.A. // Am. J. Surg. 1999. Vol. 178. P. 449 – 453.
29. Wung, X. [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. Vol. 18. № 1. P. 57 – 62.