

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.36-005.1-08:577.121.7]-092.9-0.92.6(043.3)

ЕВСЕЕНКО

Дмитрий Александрович

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.17 – хирургия

Гродно, 2021

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Дундаров Залимхан Анварбегович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургических
болезней № 2 учреждения образования
«Гомельский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Мармыш Геннадий Григорьевич,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры общей хирургии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Гаин Юрий Михайлович,
доктор медицинских наук, профессор,
проректор по учебной работе учреждения
образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 22 октября 2021 года в 13.30 часов на заседании
совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования
«Гродненский государственный медицинский университет» по адресу:
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80. Тел./факс: (0152) 44-68-06; e-mail:
mailbox@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» сентября 2021 г.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.17.01,
кандидат медицинских наук, доцент

М.И. Милешко

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в области гепатологии, достигнутые в последние годы, цирроз печени (ЦП) остаётся одним из тяжёлых заболеваний с серьёзным прогнозом, отрицательно сказывающимся на общем состоянии, работоспособности и качестве жизни пациентов [Карпов И.А., 2019]. Развитие ЦП неизбежно ведёт к повышению активности цепных реакций системного окисления, участию в процессах воспалительных, метаболических и пролиферативных расстройств печени. Митохондриальный аппарат повреждённых гепатоцитов в избыточном количестве продуцирует активные формы кислорода (АФК), взаимодействие которых с эндотелием сосудистого русла обуславливает вазоконстрикцию, повышая риск возникновения острого кровотечения (ОК). В свою очередь состояние ОК у пациентов с ЦП способно инициировать дальнейший фиброз печёночной ткани, тем самым формируя «порочный круг» [Halina Cichoż-Lach, 2014]. Грозным осложнением сформированного синдрома портальной гипертензии является ОК из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [Гарелик П.В., 2020].

Состояние ОК сопровождается активацией ряда биологически активных систем: адренергической, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой, что приводит к повышению в крови концентрации катехоламинов, глюкокортикоидов, простагландинов, увеличивающих тонус сосудов. Генерализованная вазоконстрикция приводит к централизации кровообращения и мобилизации крови из депо. Компенсаторное увеличение общего периферического сопротивления сосудов приводит к нарушению микроциркуляторного кровотока, гиперпродукции АФК, что является причиной развития окислительного стресса (ОС), синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и обуславливает высокую летальность пациентов [Зыблев С.Л., 2014].

Считается, что ЦП ведёт к нарушению системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма [Sheng-Lan Wang, 2015]. ОК инициирует каскад свободнорадикального окисления (СРО). Доказано, что некомпенсированная активация СРО при ОК является важным звеном в патогенезе СПОН, определяющей исход заболевания [Зыблев С.Л., 2013]. Отмечена прямая связь между уровнем свободных радикалов и выраженностью ОС, запускающего совокупность взаимосвязанных патологических реакций, повреждающих мембраны клеток, и таким образом являющегося одним из важнейших механизмов патогенеза целого ряда заболеваний [Луцкий М.А., 2016].

Вместе с тем остаются неизученными особенности ОС у пациентов с ОК на фоне ЦП. Остаются нерешёнными вопросы диагностики, профилактики и лечения ОС у данной категории пациентов. В совокупности это определяет актуальность и научно-практическую значимость данного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы» № 190 от 12.03.2015 г.). Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований государственного учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ГомГМУ) в рамках научно-исследовательских работ:

«Разработка и экспериментально-клиническое обоснование новых методов диагностики и коррекции хирургических заболеваний» (№ государственной регистрации 20170416 от 29.03.2017 г., срок выполнения 2017-2022 гг.).

«Коррекция нарушений антиоксидантного статуса в комплексной терапии острой кровопотери у пациентов с циррозом печени (экспериментально-клиническое исследование)» (№ государственной регистрации 20180467 от 25.04.2018 г., срок выполнения 2018-2023 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения острой кровопотери у пациентов с циррозом печени путём изучения особенностей окислительного стресса у этой категории больных, разработки методов его коррекции и оптимизации программы комплексной терапии.

Задачи исследования:

1. Усовершенствовать экспериментальную модель цирроза печени у лабораторных животных для повышения воспроизводимости и улучшения сопоставимости с циррозом печени у человека.

2. Изучить антиоксидантный статус лабораторных животных при экспериментальном циррозе печени и определить у них особенности окислительного стресса, обусловленного острой кровопотерей.

3. Провести сравнительный анализ эффективности различных методов коррекции окислительного стресса и разработать новый подход к терапии нарушений системы антиоксидантной защиты у животных с острой кровопотерей на фоне цирроза печени.

4. Определить основные нарушения в состоянии антиоксидантного статуса при острой кровопотере у пациентов с циррозом печени и их роль в патогенезе заболевания.

5. Разработать и обосновать новый метод лечения окислительного стресса в комплексной терапии острой кровопотери у пациентов с циррозом печени.

Научная новизна

Установлено, что при экспериментальном циррозе печени у лабораторных животных развивается дисбаланс в системе антиоксидантной защиты организма, происходит снижение антиоксидантной активности сыворотки крови, что в сочетании с острой кровопотерей обуславливает выраженность окислительного стресса.

Разработан дифференцированный подход к коррекции нарушений системы антиоксидантной защиты организма у лабораторных животных, минимизирующий риск развития окислительного стресса.

Обоснована необходимость комбинированного применения антиоксидантных препаратов, воздействующих на ферментативные и неферментативные звенья системы антиоксидантной защиты организма, с целью купирования проявлений окислительного стресса на фоне компенсации кровопотери.

Впервые изучен феномен блеббинга клеточной стенки лимфоцитов как морфологического маркера мембранной дестабилизации у пациентов с циррозом печени и кровопотерей, выявлены его корреляционные связи с антиоксидантным статусом.

Разработан и обоснован новый метод лечения окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Положения, выносимые на защиту

1. Усовершенствованная модель цирроза печени у лабораторных животных высокоэффективна, воспроизводит патофизиологические процессы, характерные для цирроза печени у человека, что подтверждается лабораторными и морфологическими данными.

2. Цирроз печени у лабораторных животных ведёт к развитию дисбаланса в системе антиоксидантной защиты организма и снижению

антиоксидантной активности сыворотки крови. Острая кровопотеря у этих животных инициирует каскад свободнорадикального перекисного окисления, обуславливающего развитие окислительного стресса, глубина проявлений которого прямо зависит от тяжести цирроза печени и степени кровопотери.

3. Комбинированное применение антиоксидантных средств, воздействующих на ферментативные и неферментативные звенья системы антиоксидантной защиты организма, на фоне компенсации дефицита объёма циркулирующей крови, наиболее эффективно восстанавливает баланс антиоксидантного статуса при острой кровопотере у животных с циррозом печени.

4. Острая кровопотеря у пациентов с циррозом печени ведёт к быстрому истощению системы антиоксидантной защиты организма и развитию окислительного стресса, сопровождающегося системным мембранодестабилизирующим дистресс-синдромом, морфологическим маркёром которого является блеббинг клеточной стенки лимфоцитов.

5. Раннее включение в схему лечения комбинации антиоксидантных препаратов «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе инфузионной терапии при острой кровопотере у пациентов с циррозом печени способствует купированию проявлений окислительного стресса, что позволяет снизить риск развития синдрома полиорганной недостаточности.

Личный вклад соискателя учёной степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным экспериментально-клиническим исследованием. Экспериментальная часть выполнена в научно-исследовательской лаборатории УО «ГомГМУ», в лаборатории эндокринологии и биохимии ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», личный вклад соискателя – 80 %. Клиническая часть выполнена на базе УЗ «Гомельская областная клиническая специализированная больница» (ГОСКБ) и УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГТКБСМП). Под руководством научного руководителя определены тема, цель, задачи, объём и этапы исследования. Сбор сведений о пациентах, обработка материалов, анализ и интерпретация полученных данных проведены соискателем, вклад – 90%. Консультативную помощь в оценке полученных данных оказывали заведующий кафедрой биохимии УО «ГомГМУ», д.м.н., профессор Грицук А.И., к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии УО «ГомГМУ» Надыров Э.А. Соискатель выполнил экспериментальную часть работы, принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов. Автором самостоятельно проведён анализ, статистическая и

графическая обработка полученных данных, теоретическое обобщение и интерпретация полученных данных, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами, вклад – до 90%.

Совместно с научным руководителем и доцентом кафедры патологической анатомии УО «ГомГМУ» Надыровым Э.А. разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности развития окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей тяжёлой степени тяжести посредством оценки индекса блеббинга клеточной стенки лимфоцитов» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 018-0320 от 26.03.2020 г.).

Результаты экспериментального и клинического исследований изложены в публикациях, личный вклад – 85%. Диссертационная работа написана и оформлена соискателем лично.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты исследований доложены и обсуждены на: XVI съезде хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе» (г. Гродно, 1-2 ноября 2018 г.); online-интернациональной конференции «Управление процессами и научные разработки» (г. Бирмингем, 22 июля 2020); научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (г. Москва, 28 августа 2020 г.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс (УО «Гомельский государственный медицинский университет») и лечебно-диагностический процесс (УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Гомельская областная специализированная больница», УЗ «Гомельская областная больница», У «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»). Получено 6 актов внедрения.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 9 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, общим объёмом 8,17 авторских листов; 5 статей в сборниках научных трудов, из них 2 в изданиях ближнего и дальнего зарубежья. МЗ РБ утверждена 1 инструкция по применению. Получено 1 удостоверение на рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав экспериментального и клинического исследования, списка литературы из 158 источников (70 – русскоязычных, 88 – англоязычных) и собственных публикаций соискателя (14 работ), содержит 12 фотографий на 5 страницах, 25 таблиц на 19 страницах, 10 рисунков на 6 страницах, 5 приложений на 11 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Экспериментальное моделирование цирроза печени.

Усовершенствованная нами модель апробирована на 13 крысах линии «Wistar». В первые сутки эксперимента внутрибрюшинно вводили 0,1 мл раствора тетрахлорметана (CCl_4) и 0,4 мл оливкового масла. На вторые сутки – 0,3 мл CCl_4 и 0,2 мл оливкового масла. На протяжении 65 суток животные имели доступ к 10,0% раствору этанола без доступа к чистой питьевой воде. После морфологического и лабораторного подтверждения эффективности данной модели, она применена у всех экспериментальных животных для формирования ЦП. Моделирование ОК проводили по методике Зыблева С.Л., 2013.

Исследование (антиоксидантного статуса) АОС выполнено на 349 крысах линии «Wistar», разделённых на две серии. Первая серия – 120 животных из двух групп: с ЦП и без ЦП. Каждая из этих групп была разделена на две подгруппы: с ОК и без ОК. Оценивали лабораторные показатели: АОС сыворотки крови, мочевой кислоты (МК), показатели общего анализа крови через 24 и 48 часов после моделирования ОК. Животные выводились из эксперимента для последующего морфологического исследования.

Вторая серия исследований выполнена на 213 животных с ЦП и ОК, у которых применялся дифференцированный подход к коррекции нарушений системы АОЗ организма. Дефицит объёма циркулирующей крови (ОЦК) восполняли: 0,9% NaCl и аутокровью. АОС корригировали антиоксидантными препаратами «Реамберин», «Флуимуцил» и их комбинацией.

Контрольную группу составили 30 здоровых лабораторных животных.

Клиническое исследование выполнено у 337 пациентов с ЦП, ЦП и ОК различной степени тяжести, которые находились на лечении в хирургических отделениях УЗ «ГОСКБ» (n=103) и УЗ «ГТКБСМП» (n=234) в период с 2016 г. по 2020 г. Мужчин было 255 (75,6%), женщин – 82 (24,3%). Контрольную группу составили 18 здоровых лиц (доноры крови).

По совокупности клинико-лабораторных критериев с использованием классификации Чайлд-Пью, формулы Мура, таблицы зависимости шокового индекса Алговера - Бурри от объёма кровопотери, на основании классификации кровопотери по Брюсову П.Г. исследуемые были разделены на три серии.

Первую серию исследований составил 51 (15,1%) пациент с ЦП без ОК, разделённых на группы по степени тяжести ЦП.

Вторую и третью серии составили пациенты с ЦП и ОК, у которых кровотечение было остановлено консервативными мероприятиями, им не требовалось срочного оперативного вмешательства и отсутствовали ранние рецидивы кровотечений в стационаре.

Вторую серию составили 138 (36,6%) пациентов, разделённых на три группы по степени тяжести ОК. Лечение ОК проводили в соответствии с протоколами МЗ РБ.

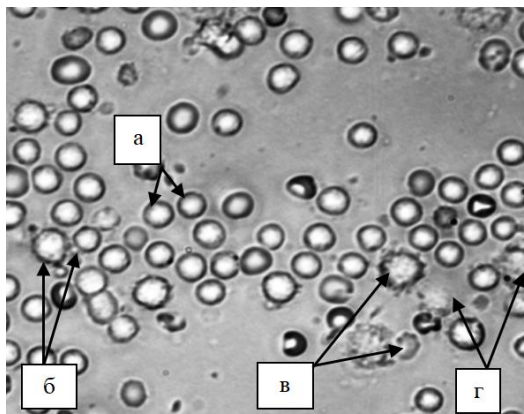
Третью серию составили 148 (48,3%) пациентов, разделённых на три группы по степени тяжести ОК. В этой серии лечение ОК дополняли антиоксидантной терапией по разработанной нами схеме.

Для оценки эффективности применения разработанного способа лечения на течение и исход заболевания использовали показатели ARR (САРЛ – снижение абсолютного риска летальности), RRR (СОРЛ – снижение относительного риска летальности), RR (ОРЛ – относительный риск летальности) и NNT (ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить) [Гаин Ю.М., 2005; Moore R.A., 2006]. Для указанных расчётных показателей вычислялся 95,0% доверительный интервал, указывающий на истинное значение величины, находящееся с вероятностью 95,0% в пределах рассчитанных границ.

Исследование баланса анти-прооксидантной активности сыворотки крови проводили с использованием методики Сироты Т.В. в модификации Грицука А.И. на спектрофотометре Ultrospec 1100 PRO. Оценку выраженности блеббинга клеточной стенки лимфоцитов – на микроскопе Axio Observer.

Блеббинг (англ. blebbing) – типовой патологический процесс, заключающийся в дислокации фосфобилипидного слоя клеточной стенки. Является составной частью системного мембранодестабилизирующего

дистресс-синдрома (СМДДС), морфологическим проявлением повреждения клеточной стенки, вызванного продуктами реакций СРО. Является потенциально обратимым состоянием и по морфологическим проявлениям классифицируется на начальный, терминальный и апоптоз (рис. 1).



а - интактные лимфоциты; б - лимфоцит в состоянии начального блеббинга; в - лимфоцит в состоянии терминального блеббинга; г – апоптоз (некротизированные)

Рисунок 1. – Лимфоциты периферической крови. Увеличение: ×600, фазово-контрастная микроскопия

Подсчёт индекса блеббинга лимфоцитов (ИБЛ) осуществлялся по формуле:

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

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Excel, Statistica (Trial version 13.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

После моделирования ЦП у всех лабораторных животных было отмечено изменение цвета слизистых оболочек с бледно-розового на бледно-жёлтый. Окраска подшёрстка изменилась на серо-жёлтую.

Биохимические показатели крови лабораторных животных с экспериментальным ЦП представлены в таблице 1.

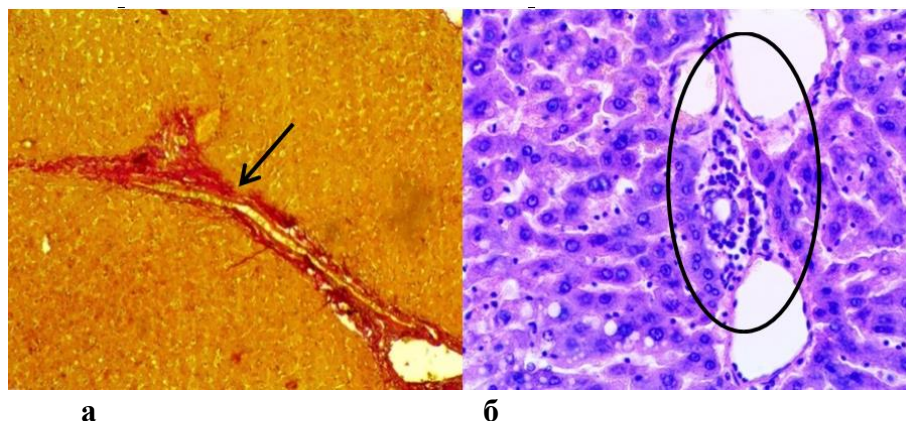
Таблица 1. – Показатели биохимического исследования крови лабораторных животных (Me [Q¹; Q³])

Биохимический показатель	Группа	
	контрольная	опытная
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,45 [7,9; 13,0]	19,4 [13,4; 20,2]*
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) (Е/л)	64,1 [54,0; 116,8]	197,2 [189,8; 249,6]*
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) (Е/л)	29,1 [22,2; 48,7]	71,3 [65,1; 91,9]*
Креатинин (мкмоль/л)	48,0 [42,0; 49,0]	67,2 [61,2; 68,2]*
Глюкоза (ммоль/л)	4,35 [4,0; 5,2]	7,6 [7,2; 8,3]*

Примечание – * различия достоверны по сравнению с контрольной группой при p<0,001.

У животных с экспериментальной моделью ЦП по истечении 65 суток наблюдалось повышение уровня биохимических показателей, указывающих на формирование дисфункции печени.

При микроскопическом изучении препаратов тканей органов животных опытной группы получено комплексное морфологическое подтверждение формирования ЦП (рис. 2) и его системных проявлений.



а – фиброзные изменения в триадах (указано стрелкой). Окраска: Ван Гизон. Увеличение: $\times 200$; б – феномен «сближения триад» (обведено), жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

Рисунок 2. – Экспериментальный ЦП

Предложенная модель сопоставима по биохимическим показателям крови, патоморфологическим изменениям в тканях с ЦП у человека. Системные проявления ЦП были выявлены у 11 животных из 13. Данная модель является состоятельной и имеет высокую воспроизводимость – 84,6%.

Результаты исследований лабораторных животных первой серии опытов

У животных с экспериментальным ЦП после моделирования ОК развивалась характерная клиническая картина, выраженность которой зависела от тяжести кровопотери: тахипноэ, побледнение видимых слизистых оболочек в зависимости от степени кровопотери.

Здоровые животные характеризовались выраженной антиоксидантной активностью (АОА) сыворотки крови, значение которой составляло $+55,85$ [$+13,25$; $+64,8$], физиологическим содержанием МК – $11,18 \pm 5,4$ мкмоль/л, что указывало на баланс в системе АОЗ организма: её ферментативных и неферментативных звеньев, которые контролируют активность процессов СРО, тем самым поддерживая гомеостаз.

Состояние уровня антиоксидантного потенциала организма лабораторных животных с ЦП, ЦП и ОК представлено на рис. 3.

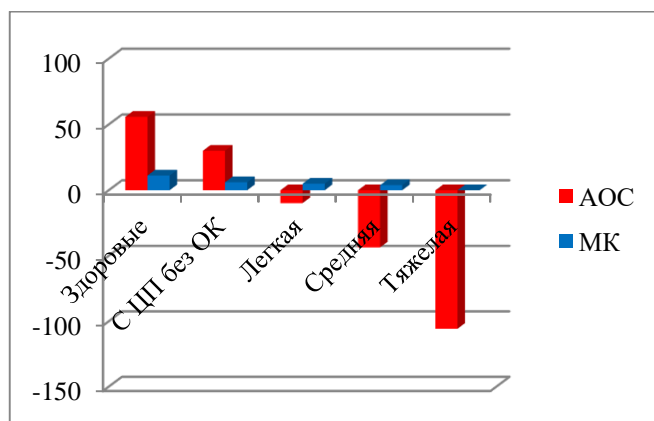


Рисунок 3. – АОС сыворотки крови экспериментальных животных

Наличие ЦП вело к угнетению физиологической функции системы АОЗ организма: уровень АОА сыворотки крови был достоверно ниже в сравнении с подгруппой интактных животных и составлял +30,04 [+10,1; +40,8]%. Отмечено также существенное снижение эндогенного антиоксиданта – МК: 6,1 [3,1; 6,7] мкмоль/л, количества эритроцитов до 8,8 [4,0; 10,3]×10¹²/л и уровня гемоглобина до 139,0 [111,0; 145,0] г/л.

ОК у животных обуславливала угнетение физиологической функции системы АОЗ организма, вела к СРО, выраженность которых зависела от степени кровопотери. Каскад патологических реакций приводил к истощению антиоксидантного потенциала сыворотки крови с последующим превалированием её прооксидантных свойств, что свидетельствовало о развитии ОС. Отмечена физиологическая недостаточность эндогенных систем АОЗ организма: выявлено снижение уровня МК соответственно тяжести ОК. Микроскопическая картина строения внутренних органов животных с ЦП соответствовала степени кровопотери.

Таким образом, развитие ЦП печени у животных обуславливало угнетение физиологической активности системы АОЗ организма, дисбаланс её ферментативных и неферментативных звеньев. ОК инициировала активацию каскада СРО и проявлялась прооксидантной активностью (ПОА) сыворотки крови соответственно степени тяжести кровопотери, что вело к развитию ОС и сопровождалось риском развития СПОН.

Результаты исследований лабораторных животных второй серии опытов

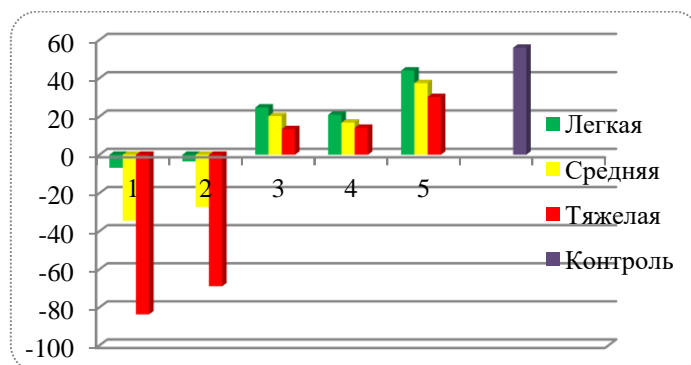
Терапия ОК у животных с ЦП посредством восполнения ОЦК инфузией 0,9% NaCl не приводила к стабилизации СРО в организме. Это свидетельствовало о некупированном ОС, на что указывала сохраняющаяся ПОА сыворотки крови и низкое содержание в ней МК, значения которых

колебались от -6,8 [-12,0; +7,2]% и 4,6 [4,1; 6,8] мкмоль/л для животных с ОК лёгкой степени до -83,7 [-93,5; -70,8]% и 3,2 [2,4; 5,5] мкмоль/л для животных с ОК тяжёлой степени. Уровень гемоглобина в этих подгруппах животных не превышал 106,0 [101,0; 131,0] г/л.

Компенсация кровопотери трансфузией консервированной аутокрови также не приводила к должной коррекции нарушений в системе АОЗ организма. Сыворотка крови этих животных характеризовалась менее выраженной ПОА, чем у животных, которым ОЦК восполнялся инфузией 0,9 % NaCl, однако сохранялась физиологическая недостаточность эндогенной системы АОЗ организма. Значение ПОА сыворотки крови животных изменялось в диапазоне от -3,5 [2,4; 5,5]% для лёгкой степени ОК до -68,95 [-89,4; -63,7]% для тяжёлой. Аутокровь сохраняла компоненты эндогенной системы АОЗ организма, в том числе и естественный антиоксидант – МК, что обуславливало более высокий уровень этого метаболита в сыворотке крови в сравнении с животными, которым дефицит ОЦК восполняли 0,9 % NaCl. Концентрация МК находилась в диапазоне от 5,8 [4,2; 5,9] мкмоль/л до 3,5 [3,2; 5,9] мкмоль/л. В этих подгруппах было отмечено существенное повышение количества гемоглобина: до 142,0 [112,0; 150,0] г/л.

Монотерапия ОС лекарственными средствами «Реамберин» или «Флуимуцил» приводила к смене ПОА сыворотки крови на слабовыраженную АОА. Монотерапия оказывала воздействие лишь на одно из звеньев системы АОЗ организма: ферментативные либо неферментативные, что оказывалось недостаточным для полноценного восстановления АОС организма. Сыворотка крови характеризовалась относительно низкой АОА: от +24,7 [+9,6; +25,5]% и содержанием МК 6,4 [6,2; 7,8] мкмоль/л при ОК лёгкой степени до +14,05 [+8,9; +29,4]% и 4,75 [4,4; 8,9] мкмоль/л при тяжёлой.

Комбинированная терапия антиоксидантными средствами «Реамберин» и «Флуимуцил» приводила к более выраженному купированию реакций СРО. Отмечена стойкая выраженная АОА сыворотки крови, стабилизация показателя МК, что указывало на восстановление динамического баланса в системе АОЗ организма за счёт направленного патогенетического действия сукцинат-аниона на ферментативные, L-ацетилцистеина на неферментативные звенья системы АОЗ организма (рис. 4).



1 – 0,9% NaCl; 2 – Аутокровь; 3 – «Реамберин» в 0,9% NaCl;
4 – «Флуимуцил» в 0,9% NaCl;
5 – «Реамберин» + «Флуимуцил» в 0,9% NaCl

Рисунок 4. – Антиоксидантный потенциал экспериментальных животных после лечения

Явная положительная динамика была прослежена и в концентрации МК: от 8,7 [4,2; 8,9] мкмоль/л до 7,45 [5,15; 7,95] мкмоль/л.

Таким образом, компенсация кровопотери 0,9% NaCl и аутокрывью не ведёт к восстановлению физиологического метаболизма АОЗ организма: сыворотка крови этих групп животных сохраняет выраженную ПОА, что определяется активностью СРО с развитием ОС. Монотерапия антиоксидантным средством, воздействующим на одно из звеньев АОЗ организма, недостаточна для установления стойкой АОА сыворотки крови. Это обусловлено сохраняющимся дисбалансом между функциональными структурами: восполнением пула одного из звеньев. Комбинированное действие антиоксидантных средств «Реамберин» и «Флуимуцил» обуславливает восстановление физиологической активности ферментативного и неферментативного звеньев системы АОЗ организма, ведёт к коррекции нарушений АОС и купированию проявлений ОС.

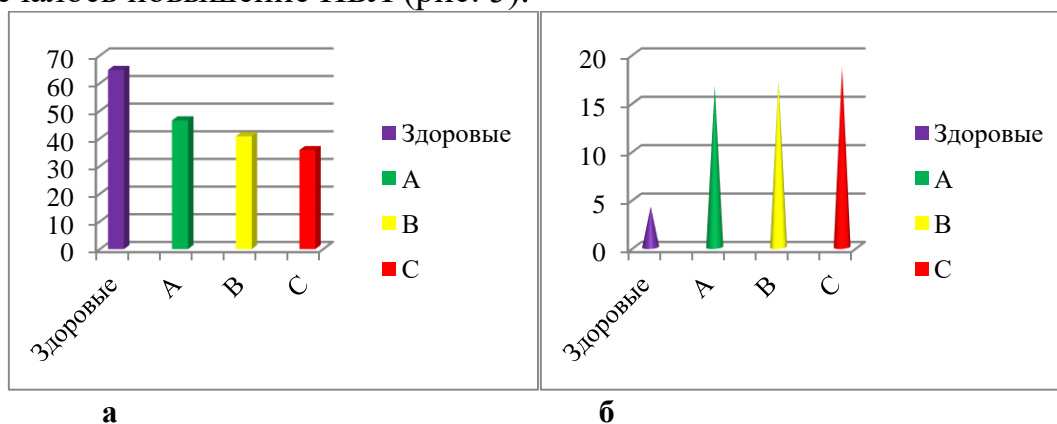
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Результаты исследований пациентов с циррозом печени и кровопотерей

Сыворотка крови здоровых лиц обладает выраженной АОА, которая составляла +64,8 [+41,2; +114,8]%. За счёт этого воздействие АФК на клеточные стенки было минимальным и ИБЛ имел низкие значения – 4,2 [3,2; 11,4]%, что свидетельствовало о физиологической активности системы АОЗ, к которой относится и эндогенная МК. Количество её составляло 420,05 [318,1; 454,1] мкмоль/л.

У пациентов с ЦП развивались нарушения деятельности эндогенной системы АОЗ организма. При этом даже без ОК отмечено снижение АОА сыворотки крови за счёт увеличения выраженности дисбаланса в системе

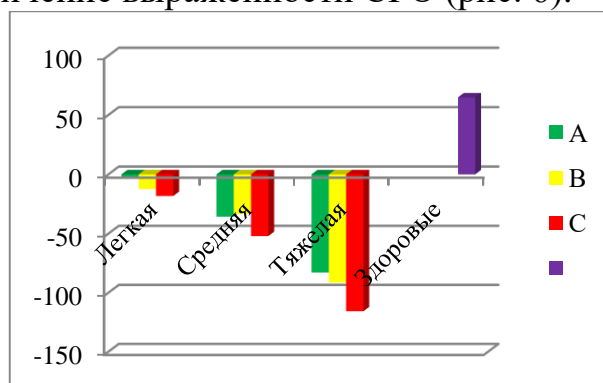
АОЗ организма в зависимости от тяжести заболевания. Выявлено снижение количества МК до 350,85 [293,5; 358,7] мкмоль/л. У пациентов с ЦП отмечалось повышение ИБЛ (рис. 5).



а – АОА сыворотки крови; б – ИБЛ
А, В, С – класс тяжести ЦП

Рисунок 5. – Антиоксидантный потенциал организма пациентов с ЦП

ОК у пациентов с ЦП вызывала интенсификацию процессов СРО на фоне снижения метаболизма в системе АОЗ организма. Сыворотка крови пациентов с ЦП и ОК в день поступления характеризовалась ПОА. Данные значения изменялись в зависимости от степени тяжести заболевания, что указывало на увеличение выраженности СРО (рис. 6).



А, В, С – класс тяжести ЦП

Рисунок 6. – Уровень АОС организма пациентов с ЦП и ОК при поступлении в стационар

Активизация реакций СРО приводила к повреждению фосфобилипидного слоя клеточной стенки, что проявлялось ростом ИБЛ. Происходило нарушение архитектонических взаимоотношений структурных компонентов фосфобилипидного слоя лимфоцита из-за активной реакции с продуктами СРО. Это свидетельствовало об активном участии последних в перестройке цитоскелетных взаимоотношений клеточной стенки лимфоцитов посредством активации патологических процессов, что в совокупности вело к СМДДС. Увеличение ИБЛ отражало морфологические проявления повреждения клеток и коррелировало со степенью тяжести

печёночной дисфункции, дефицитом ОЦК. Значения ИБЛ варьировали в диапазоне от 22,3 [15,0; 33,6]% для пациентов с лёгкой степенью ОК и начальными проявлениями ЦП до 66,0 [24,5; 80,0]% у пациентов с тяжёлой ОК и декомпенсированным ЦП.

Отмечено значительное снижение концентрации МК – с 368,5 [331,1; 402,4] мкмоль/л у пациентов с лёгкой степенью ОК и начальными проявлениями ЦП до 121,0 [88,5; 134,9] мкмоль/л для пациентов с тяжёлой ОК и ЦП класса «С», что свидетельствовало о тяжёлых нарушениях метаболизма в эндогенной системе АОЗ.

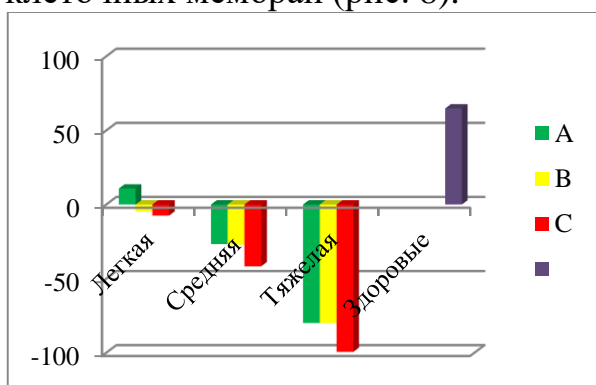
Между значениями показателей АОС и ИБЛ выявлена сильная отрицательная корреляционная связь, значения которой варьировали от $r_{\tau} = -0,736$ ($p < 0,001$) до $r_{\tau} = -0,862$ ($p < 0,001$).

Таким образом, отмечена закономерность в нарушении АОС организма: прогрессирующий дисбаланс в системе АОЗ у пациентов с ЦП и резкая интенсификация на этом фоне СРО в ответ на ОК обуславливали развитие ОС с СМДДС, являющегося триггером развития СПОН.

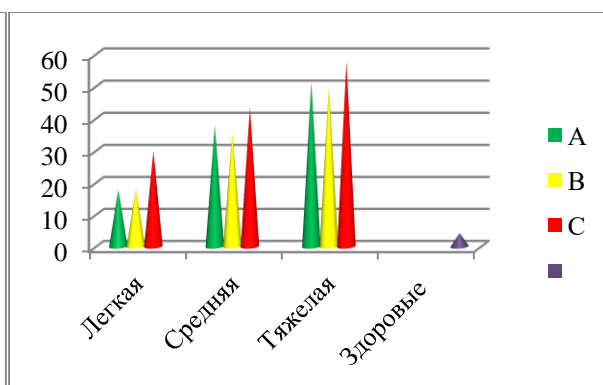
Результаты лечения пациентов по протоколам МЗ РБ

Спустя 48 часов после лечения по клиническим протоколам ОК отмечена слабовыраженная положительная динамика в лабораторных показателях функционирования АОС. Вместе с тем сохранялась ПОА сыворотки крови (рис. 7).

ИБЛ оставался высоким, что указывало на сохранение дисбаланса в АОЗ организма и существенные повреждения фосфолипидного слоя клеточных мембран (рис. 8).



А, В, С – класс тяжести ЦП
Рисунок 7. – Уровень АОА организма спустя 48 часов после стандартной схемы лечения



А, В, С – класс тяжести ЦП
Рисунок 8. – Уровень ИБЛ спустя 48 часов после стандартной схемы лечения

Данные патологические процессы сопровождалось неуклонным снижением количества МК с 392,1 [355,1; 426,2] мкмоль/л до 147,2 [114,7;

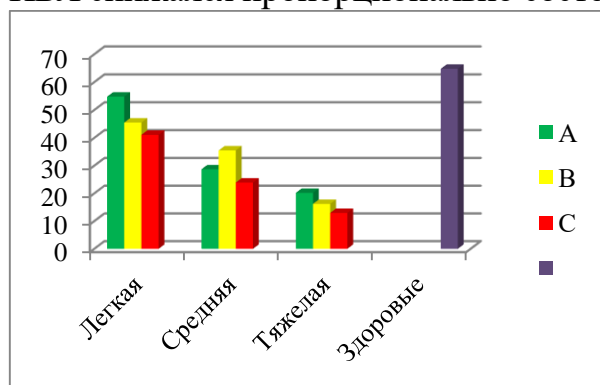
161,1] мкмоль/л для аналогичных подгрупп пациентов. Между значениями показателей АОС и ИБЛ выявлена отрицательная корреляционная связь, значения которой варьировали от $r_{\tau}=-0,521$ ($p<0,001$) до $r_{\tau}=-0,457$ ($p<0,001$).

Таким образом, терапия по клиническим протоколам не купирует проявления ОС. Отмечено сохранение ПОА сыворотки крови на фоне низкой концентрации МК. ИБЛ оставался высоким.

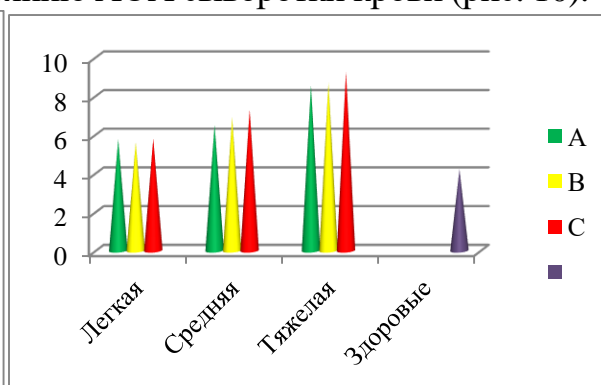
Результаты лечения пациентов антиоксидантными комплексами

Терапия по клиническим протоколам в сочетании с комбинированным применением антиоксидантных средств «Реамберин» и «Флуимуцил» спустя 48 часов после начала лечения ОК у пациентов с ЦП приводила к значительному снижению активности процессов СРО, на что указывал рост АОА сыворотки крови (рис. 9).

Снижение активности процессов СРО положительно отражалось на морфофункциональном состоянии клеточной стенки лимфоцитов. Показатель ИБЛ снижался пропорционально состоянию АОА сыворотки крови (рис. 10).



А, В, С – класс тяжести ЦП
Рисунок 9. – Уровень состояния АОА сыворотки крови спустя 48 часов после лечения



А, В, С – класс тяжести ЦП
Рисунок 10. – Состояние ИБЛ спустя 48 часов после лечения

Было отмечено увеличение уровня МК в крови, обусловленного направленным потенцирующим действием антиоксидантных средств на ферментативные и неферментативные звенья, что указывало на восстановление гомеостаза в системе АОЗ организма. Количество МК возросло с 316,95 [229,8; 382,45] мкмоль/л до 401,75 [392,0; 417,3] мкмоль/л. Между значениями показателей АОС и ИБЛ выявлена отрицательная корреляционная связь, значения которой варьировали от $r_{\tau}=-0,621$, ($p<0,001$) до $r_{\tau}=-0,319$ ($p<0,001$).

Таким образом, видна явная положительная динамика в стабилизации АОС организма при комбинированном применении антиоксидантных препаратов «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе комплексной терапии. На

это указывает восстановленная АОА сыворотки крови, низкий ИБЛ, физиологическая стабилизация показателей МК. Все это в совокупности объективно указывает на купирование проявлений ОС, что ведёт к минимизации риска развития СМДДС, СПОН у пациентов с ЦП и ОК.

Результаты лечения острой кровопотери у пациентов с циррозом печени

Для оценки клинической результативности применения антиоксидантной терапии на течение и исход заболевания использовали показатели эффективности лечения – NNT, которые позволяют численно выразить преимущество применяемого нового способа лечения по сравнению с его отсутствием (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнительная характеристика клинической эффективности лечения пациентов антиоксидантными препаратами

Показатель	Вторая серия исследований	Третья серия исследований
Продолжительность лечения, сут (Me [Q ¹ ; Q ³])	16,5 [11,0; 21,0]	13,0 [8,0;17,0] p*<0,001
Летальность	36 (26,0%)	27 (18,2%)
САРЛ (ARR)	-	7,8%
СОПЛ (RRR)	-	30,0%
ОРЛ (RR)	-	0,904
ЧБНЛ (NNT)	-	12,8

Примечание – * различия являются достоверно значимыми в сравнении со второй серией исследований.

Терапия антиоксидантными препаратами приводила к достоверно меньшей продолжительности стационарного лечения и снижению летальности с 26% до 18,2%. В ходе выполнения дополнительного анализа между пациентами, получавшими антиоксидантную терапию, и пациентами, которым лечение проводилось по протоколам МЗ РБ, частота развития абсолютных неблагоприятных исходов и осложнений составила 7,8%, относительного снижения летальности – 30%, что подтверждало клиническую эффективность использования комбинации антиоксидантов. Вероятность возникновения летального исхода между изучаемыми сериями исследований была статистически значимо ниже ($p < 0,001$) у пациентов, получавших антиоксидантную терапию, что подтверждалось снижением риска летальности при показателе ОРЛ $< 1,0$. ЧБНЛ, которое характеризует влияние лечения в абсолютном выражении, составило 12,8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Усовершенствованная модель цирроза печени животных, основанная на токсико-алиментарном поражении печени путём внутрибрюшинного введения раствора CCl_4 на оливковом масле с ежедневным добавлением в рацион питания 10,0% раствора спирта этилового на протяжении 65 суток, наиболее полно воспроизводит патофизиологические процессы, характерные для цирроза печени у человека. Получено комплексное морфологическое и лабораторное подтверждение формирования цирроза печени, которое характеризуется макро- и микроскопическим изменением строения внутренних органов, сходных с таковым у человека, повышением уровня общего билирубина до 19,4 [13,4; 20,2] мкмоль/л; трансаминаз: АСТ до 197,2 [189,8; 249,6] Е/л, АЛТ до 71,3 [65,1; 91,9] Е/л; креатинина до 67,2 [61,2; 68,2] мкмоль/л; глюкозы до 7,6 [7,2; 8,3] ($p < 0,001$). Данная модель цирроза печени имеет высокий процент воспроизводимости – 84,6% и может быть использована в научно-исследовательской работе для исследования действия лекарственных средств на организм [2, 3].

2. Сыворотка крови здоровых лабораторных животных обладает выраженной антиоксидантной активностью: +55,85 [+13,25; +64,8]%. У животных с циррозом печени наблюдается её достоверное снижение до +30,4 [+10,1; +40,8]% ($p = 0,012$), что обусловлено дисбалансом в системе ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты организма. Острая кровопотеря у этих животных инициирует каскад цепных реакций свободнорадикального перекисного окисления, что ведёт к изменению анти- на прооксидантную активность, выраженность которой прямо зависит от степени кровопотери и составляет от -9,8 [-12,6; -7,1]% ($p < 0,001$) до -105,7 [-119,0; -90,2]% ($p < 0,001$). Это состояние характеризуется окислительным стрессом [4].

3. Терапия окислительного стресса при острой кровопотере у экспериментальных животных с циррозом печени путём восстановления ОЦК кровозамещающими растворами и аутокровью малоэффективна и сопровождается сохраняющейся прооксидантной активностью сыворотки крови, выраженность которой варьирует от -3,5 [-10,1; -2,1]% ($p < 0,001$) до -83,7 [-95,3; -70,8]% ($p < 0,001$). Монотерапия антиоксидантными препаратами недостаточно эффективна в силу воздействия лишь на одно из звеньев системы антиоксидантной защиты организма и характеризуется слабовыраженной антиоксидантной активностью сыворотки крови,

значения которой изменяются в диапазоне от +24,7 [+9,6; +25,5]% ($p=0,022$) до +13,4 [+8,8; +24,1]% ($p=0,017$). Комбинированное применение антиоксидантных средств «Реамберин» и «Флуимуцил», воздействующих на ферментативные и неферментативные звенья системы антиоксидантной защиты организма, на фоне восстановления кровопотери у животных с циррозом печени, способно в должной мере восстановить баланс антиоксидантного статуса. Сыворотка крови данных групп животных характеризуется стойкой антиоксидантной активностью, выраженность которой приближается к группе здоровых животных и составляет от +44,0 [+32,1; +55,7]% до +30,15 [+16,05; +35,2]% в зависимости от степени тяжести острой кровопотери [5].

4. Острая кровопотеря у пациентов с циррозом печени ведёт к быстрому истощению системы антиоксидантной защиты организма, что проявляется прооксидантной активностью сыворотки крови, а также системным мембранодестабилизирующим дистресс-синдромом, маркёром которого является блеббинг лимфоцитов, отражающий морфологические проявления повреждения клетки. Выраженность проявлений блеббинга прямо зависит от степени нарушения антиоксидантного статуса. В зависимости от степени тяжести цирроза печени, острой кровопотери у данных групп пациентов отмечается изменение выраженности прооксидантной активности сыворотки крови и индекса блеббинга лимфоцитов, которые находятся в диапазоне от -3,1 [-4,7; +1,9]% ($p<0,001$) и 22,3 [15,0; 33,6]% ($p<0,001$) до -115,75 [-140,8; -49,3]% ($p<0,001$) и 66,0 [24,5; 80,0]% ($p<0,001$) соответственно, что может явиться причиной развития синдрома полиорганной недостаточности на фоне окислительного стресса, который требует коррекции нарушений антиоксидантного статуса [7].

5. Раннее включение в схему лечения комбинации антиоксидантных средств «Реамберин» и «Флуимуцил», обладающих различными механизмами действия на ферментативные и неферментативные звенья системы антиоксидантной защиты организма, в составе инфузионной терапии острой кровопотери у пациентов с циррозом печени ведёт к установлению выраженной антиоксидантной активности сыворотки крови, которая составляет от +12,95 [+8,55; +20,85]% ($p<0,001$) до +54,8 [+37,05; +63,6]% ($p<0,001$). Отмечено существенное снижение активности процессов системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, что проявлялось уменьшением суммарного количества везикул (блебб) на лимфоците. Значения индекса блеббинга лимфоцитов колебались от

5,75 [3,1; 11,15]% ($p < 0,001$) для пациентов с лёгкой кровопотерей и циррозом печени класса «А», до 9,25 [4,65; 10,75]% ($p < 0,001$) для пациентов с тяжёлой кровопотерей и циррозом печени класса «С», что существенно ниже показателей групп пациентов без антиоксидантной терапии. Установлено снижение летальности у изучаемой нами категории больных с 26% до 18,2%, продолжительности стационарного лечения на 3,5 суток ($p < 0,001$). Все это в совокупности свидетельствует о восстановлении метаболизма в системе антиоксидантной защиты организма, обуславливающей купирование проявлений окислительного стресса, что позволяет снизить риск развития синдрома полиорганной недостаточности [8, 9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Предложенная экспериментальная модель ЦП характеризуется повышением воспроизводимости и улучшением сопоставимости с ЦП у человека. Данная модель может быть использована в научно-исследовательских лабораториях, педагогическом процессе. Её использование в экспериментальных исследованиях позволит оценить эффективность действия лекарственных средств, а в педагогическом процессе – изучать этиопатогенез ЦП, его осложнений.

2. Пациентам с ОК на фоне ЦП при поступлении в стационар необходимо в первые двое суток мониторинг состояния АОС организма: исследование анти-прооксидантной активности сыворотки крови, ИБЛ, концентрации МК с целью определения вероятности развития ОС и последующей терапии СПОН.

3. Пациентам с острой ОК на фоне ЦП необходимо раннее включение в терапию препаратов «Реамберин» и «Флуимуцил» с целью коррекции нарушений в системе АОЗ организма. Для пациентов с лёгкой ОК показано внутривенное введение растворов «Реамберина» из расчёта 10,0 мл/кг массы тела и 300,0 мг «Флуимуцила». Пациентам со среднетяжёлой ОК – 15,0 мл/кг раствора «Реамберина» и 600,0 мг «Флуимуцила». Пациентам с тяжёлой степенью ОК – 15,0 мл/кг раствора «Реамберина» и «Флуимуцила» 600,0 мг × «2 раза в день».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Дундаров, З.А. Антиоксидантный статус и возможности его коррекции у пациентов с кровотечением на фоне цирроза печени / З.А. Дундаров, Д.А. Евсеенко // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 300 – 310.

2. Евсеенко, Д.А. Экспериментальное формирование цирроза печени животных в лабораторных условиях / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 122 – 128.

3. Евсеенко, Д.А. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надыров // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 59. – № 1. – С. 72 – 77.

4. Евсеенко, Д.А. Антиоксидантный статус лабораторных животных, перенесших острую кровопотерю на фоне цирроза печени / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, А.И. Грицук, Э.А. Надыров // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 281– 291.

5. Евсеенко, Д.А. Дифференцированный подход к коррекции нарушений антиоксидантного статуса лабораторных животных с острой кровопотерей на фоне цирроза печени / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, А.И. Грицук, Э.А. Надыров // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 565– 577.

6. Евсеенко, Д.А. Блеббинг плазмолеммы лимфоцитов периферической крови как маркёр окислительного стресса / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надыров, Н.Е. Фомченко, А.В. Величко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 30–35.

7. Евсеенко, Д.А. Блеббинг клеточной стенки лимфоцитов пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надыров, А.Н. Кондрачук, И.А. Челнокова // Хирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 237 – 249.

8. Евсеенко, Д.А. Комплексная оценка эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острым кровотечением на фоне цирроза печени / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надыров, В.М. Майоров // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4. – № 1. – С. 68 – 75.

9. Евсеенко, Д.А. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 70 – 80.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Евсеенко, Д.А. Антиоксидантный статус лабораторных животных с острым кровотечением на фоне цирроза печени / Д.А. Евсеенко, М.Е. Мазаник, Э.А. Надыров, З.А. Дундаров // Материалы XVI съезда хирургов

Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе (Гродно, 1-2 ноября 2018 г.), редкол.: д.м.н., проф. Г.Г. Кондратенко. – Гродно, ГрГМУ. – 2018. – С. 270–272.

11. Евсеенко, Д.А. Динамика показателей мочевой кислоты сыворотки крови лабораторных животных с острым кровотечением на фоне цирроза печени / Д.А. Евсеенко, М.Е. Мазаник, Э.А. Надыров, З.А. Дундаров // Материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе (Гродно, 1-2 ноября 2018 г.), редкол.: д.м.н., проф. Г.Г. Кондратенко. – Гродно, ГрГМУ. – 2018. – С. 273 – 275.

12. Евсеенко, Д.А. Патоморфологические и биохимические изменения у лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени / Д.А. Евсеенко, Э.А. Надыров, З.А. Дундаров // Материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе (Гродно, 1-2 ноября 2018 г.), редкол.: д.м.н., проф. Г.Г. Кондратенко. – Гродно, ГрГМУ. – 2018. – С. 276 – 278.

13. Nadyrov, E. A. Use of lymphocyte cell wall blebbing index to assess oxidative stress in patients with liver cirrhosis and acute blood loss / E. A. Nadyrov, D. A. Evseenko, V. O. Markovsky // International conference «Process Management and Scientific Developments». – United Kingdom. Birmingham. – 2020, July 22. – P. 107 – 111.

14. Надыров, Э.А. Оценка эффективности лечения пациентов с острым кровотечением и циррозом печени / Э.А. Надыров, Д.А. Евсеенко, В.О. Марковский // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 28 августа 2020 г.), отв. ред.: Д.Р. Хисматуллин. Москва: Издательство Инфинити. – 2020. – С. 140 – 146.

Инструкции по применению

15. Метод определения вероятности развития окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей тяжёлой степени тяжести посредством оценки индекса блеббинга клеточной стенки лимфоцитов: № 018-0320, утверждено Министерством здравоохранения Республики Беларусь 26.03.2020 / УО «Гомельский государственный медицинский университет». Составители З.А. Дундаров, Э.А. Надыров, Д.А. Евсеенко.

Рационализаторские предложения

16. Способ острого токсического повреждения печени с исходом в цирроз / Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Э.А. Надыров. Рац. предложение № 1268. – 2018.

РЭЗІЮМЭ

Яўсеенка Дзмітрый Аляксандравіч
Карэкцыя парушэнняў антыаксідантнага статусу ў
комплекснай тэрапіі вострай кровастраты ў пацыентаў
з цырозам печані
(эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: эксперыментальная мадэль, цыроз печані, вострая страта крыві, антыаксідантная актыўнасць, блеббінг лімфацытаў, акісляльны стрэс, антыаксіданты.

Мэта даследавання: палепшыць вынікі лячэння вострай кровастраты ў пацыентаў з цырозам печані шляхам вызначэння асаблівасцяў акісляльнага стрэсу ў гэтай катэгорыі хворых, распрацоўкі метадаў яго карэкцыі і аптымізацыі праграмы комплекснай тэрапіі.

Метады даследавання: клінічныя, біяхімічныя, марфалагічныя, інструментальныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: з дапамогай распрацаванай эксперыментальнай мадэлі можна вывучаць патофізіялогічныя працэсы, выкліканыя цырозам печані, даследаваць уплыў лекавых сродкаў на патагенез захворвання.

Цыроз печані вядзе да зніжэння актыўнасці антыаксідантнай абароны арганізма. Вострая страта крыві характарызуецца развіццём акісляльнага стрэсу, што вядзе да сістэмнага мембранадэстабілізуючага дыстрэс-сіндрому, блеббінгу лімфацытаў. Эксперыментальна паказана, што кампенсацыя кровастраты кровазамяняльнікамі, монотэрапіяй антыаксідантнымі прэпаратамі «Реамберин» і «Флуимуцил» не вядзе да стабілізацыі свабоднарадыкальных працэсаў у арганізме.

Для карэкцыі парушэнняў антыаксідантнага статусу пры вострай кровастраты на фоне цырозу печані абгрунтавана камбінаванае прымяненне антыаксідантных прэпаратаў «Реамберин» і «Флуимуцил», што з'яўляецца эфектыўнай лячэбнай мерай акісляльнага стрэсу, паляпшае вынікі лячэння пацыентаў дадзенай катэгорыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: лекавыя сродкі «Реамберин» і «Флуимуцил» могуць быць выкарыстаны для карэкцыі парушэнняў антыаксідантнага статусу ў пацыентаў з цырозам печані і вострай стратай крыві.

Вобласць ужывання: хірургія, рэаніматалагія, клінічная лабараторная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Евсеенко Дмитрий Александрович
Коррекция нарушений антиоксидантного статуса в
комплексной терапии острой кровопотери у пациентов
с циррозом печени
(экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: экспериментальная модель, цирроз печени, острая кровопотеря, антиоксидантная активность, блеббинг лимфоцитов, окислительный стресс, антиоксиданты.

Цель исследования: улучшить результаты лечения острой кровопотери у пациентов с циррозом печени путём определения особенностей окислительного стресса у этой категории больных, разработки методов его коррекции и оптимизации программы комплексной терапии.

Методы исследования: клинические, биохимические, морфологические, инструментальные, статистические.

Полученные результаты и их новизна: с помощью разработанной экспериментальной модели можно изучать патофизиологические процессы, вызванные циррозом печени, исследовать влияние лекарственных средств на патогенез заболевания.

Цирроз печени ведёт к снижению активности антиоксидантной защиты организма. Острая кровопотеря характеризуется развитием окислительного стресса, что ведёт к системному мембранодестабилизирующему дистресс-синдрому, блеббингу лимфоцитов. Экспериментально показано, что компенсация кровопотери кровезаменителями, монотерапией антиоксидантными препаратами «Реамберин» и «Флуимуцил» не ведёт к стабилизации СРО в организме.

Для коррекции нарушений антиоксидантного статуса при острой кровопотери на фоне цирроза печени обосновано комбинированное применение антиоксидантных препаратов «Реамберин» и «Флуимуцил», что является эффективной лечебной мерой окислительного стресса, улучшает результаты лечения пациентов данной категории.

Рекомендации по применению: лекарственные средства «Реамберин» и «Флуимуцил» могут использоваться для коррекции нарушений антиоксидантного статуса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

Область применения: хирургия, реаниматология, клиническая лабораторная диагностика.

SUMMARY

Evseenko Dmitry Alexandrovich
Correction of violations of the antioxidant status
in the complex therapy of acute blood loss in patients with liver cirrhosis
(experimental-clinical study)

Key words: experimental model, liver cirrhosis, acute blood loss, antioxidant activity, lymphocyte blebbing, oxidative stress, antioxidants.

The purpose of the study: to improve the results of treatment of acute blood loss in patients with liver cirrhosis by determining the characteristics of oxidative stress in this category of patients, developing methods for its correction and optimizing the program of complex therapy.

Research methods: clinical, biochemical, morphological, instrumental, statistical.

The results of the study and their novelty: the results obtained and their novelty: using the developed experimental model, it is possible to study the pathophysiological processes caused by liver cirrhosis, to study the effect of drugs on pathogenesis of the disease.

Liver cirrhosis leads to a decrease in the activity of the body's antioxidant defense. Acute blood loss manifests the development of oxidative stress, which leads to systemic membran destabilizing distress-syndrome, lymphocyte blebbing. It has been shown experimentally that compensation for blood loss with blood substitutes, monotherapy with antioxidant drugs «Reamberin» and «Fluimucil» does not lead to stabilization of free radical processes in the body.

For correction of disorders of the antioxidant status in acute blood loss against the background of liver cirrhosis, the combined use of antioxidant drugs «Reamberin» and «Fluimucil» is justified, which is an effective therapeutic measure of oxidative stress, improves the results of treatment of patients in this category.

Recommendations for the use: drugs «Reamberin» and «Fluimucil» can be used to correct violations of the antioxidant status in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Application area: surgery, intensive care, clinical laboratory diagnostics.

Научное издание

ЕВСЕЕНКО Дмитрий Александрович

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.17 – хирургия

Подписано в печать 15.09.2021.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,52. Тираж 60 экз. Заказ № 403.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.