

**Министерство здравоохранения и социальной
защиты населения Республики Таджикистан**

**Государственное учреждение «Республиканский научно-
клинический центр педиатрии и детской хирургии»**

На правах рукописи

Хусейнова Махингул Аджикуллоевна

**РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ
В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С СЕПСИСОМ**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.01.20. – анестезиология и реаниматология

**Душанбе
2016**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Вопросы сепсиса у детей раннего возраста остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и высокой летальности [В.С. Савельев, с соавт., 2000; И.А. Ерюхин с соавт., 2002; E. Deitch et al., 2002; E. Abraham et al., 2004; К.С. Олимова, 2012]. Необходимо отметить, что вопросы диагностики, комплексного лечения и профилактики сепсиса у новорожденных и детей раннего возраста достигло определенной высоты. Между тем, не вызывает сомнений, что значимость проблемы сепсиса и существующие результаты его лечения требуют продолжения исследований по ряду перспективных направлений. Одним из таковых является контроль и ограничение свободно радикальной регуляции окисления липидов, играющего универсальную механизмах роль в развития гомеостаза и причинно-следственных разнообразных патологических состояний, включая тяжёлые инфекции [Л. Г. Шикунова, 2000; Б.Р. Гельфанд, 2000; В.Г. Васильков, 2001; И.Ю. Келина, 2002; Е.Н. Лужников, 2002; К.И. Исмоилов, 2008; З.Н. Набиев, 2006; О.Т. Аминов, 2011; С. Кудратова, 2012]. Однако, выполненные на сегодняшний день немногочисленные клинические исследования не позволяют сделать заключения о целесообразности применения в комплексе терапии сепсиса лекарственных средств с анти-оксидантным действием [Т.А. Абдуфаттоев, 2005; З.Н. Набиев, 2008; Z. Molnar et al., 2003; T. Szakmany et al., 2003]. Так малоизученными до сих пор остаются процессы свободно радикального окисления липидов, при окислении механизмов развитием прогрессирующим повреждающих факторов. При септическом процессе мало внимания уделяется эффектами продуктов процессов роль (в частности токсических кислородных радикалов, окисленных форм тимоловых соединений и аскорбиновой кислоты, маланового диальдегида и другие). [Д.А. Вишницкий, 2002; Р.А. Рахматова, 2008].

По аналогии с неспецифическими универсальными мембрана повреждающими воздействиями этих субстратов у пациентов в критических состояниях легко предположить, что именно они на фоне несостоятельности антиоксидантной защиты наряду с другими патогеническими компонентами способны поддерживать исходно тяжелые состояния при сепсисе. [М.Н. Мухамеджанов 2010; И.Н. Конигева, С.Ю. Мухачёва, 2003; А.В. Вохидов, 2011].

Кроме того, отсутствуют данные, направленные на сравнительную

оценку информационной значимости нарушений в системе ПОЛ и АОС во взаимосвязи с фазой\стадией сепсиса, степенью тяжести полиорганной недостаточности и структурой органной дисфункции [З.Н. Набиев, О.Т. Аминов, 2011]. Между тем, конкретизация показаний к применению антиоксидантов у новорождённых с позиций тяжести системного воспаления позволила бы не только избежать полипрагмазии, но и упростила аргументацию их выбора для широкой клинической практики [К.И. Исмоилов, 2008; К.С. Олимова, 2010].

Необходимо предположить, что антиоксиданты должны быть неизменной составляющей в интенсивной терапии при септическом состоянии. Однако исследования, посвящённые влиянию антиоксидантов терапии на результативности лечение сепсиса у новорожденных единичны.

В этом отношении представляется перспективными применение рациональных состояний антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии при сепсисе, является актуальным предпринятого исследования.

Цель исследования:

Определить характер изменений системы липоперексидации и антиоксидантной защиты и обосновать применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии для улучшения результатов лечения новорожденных и детей раннего возраста сепсисом.

Задачи исследования:

1. Изучить изменения липоперексидации и антиоксидантной защиты в эритроцитах и сыворотке крови у новорожденных и детей раннего возраста в зависимости от тяжести сепсиса.
2. Определить влияние снижения уровня антиоксидантной защиты на тяжесть течения сепсиса.
3. Установить клиническую эффективность применения N – ацетилцистеина и а-токоферола у новорожденных и детей раннего возраста с сепсисом.
4. Разработать показания к применению антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии сепсиса.

Научная новизна:

Впервые для новорожденных и детей раннего возраста с сепсисом: определена динамика процессов липоперексидации и антиоксидантной защиты в эритроцитах и сыворотке крови в зависимости от тяжести системной воспалительной реакции;

- доказано влияние снижения уровня антиоксидантной защиты на тяжесть синдрома полиорганной дисфункции при сепсисе;
- установлено влияние дисбаланса в системе липоперексидации

и антиоксидантной защиты на снижение оксигенирующей функции лёгких, длительность ИВЛ, длительность пребывания новорожденных и детей раннего возраста в ОРИТ;

- обоснована целесообразность включения N-ацетилцистеина в комплекс интенсивной терапии сепсиса в зависимости от структуры синдрома полиорганной дисфункции.

Практическая значимость:

Аргументирована целесообразность контроля СОД в эритроцитах и ГП в плазме крови в качестве интегральных параметров тяжести сепсиса и оценки ответа на проводимое лечение.

Определен характер выраженности и сопряженности изменений в системе липопероксидации и антиоксидантной защиты с тяжестью течения системной воспалительной реакции и синдрома ПОН, обосновывающий использование шкалы SOFA в качестве инструмента принятия решения для определения показаний к назначению антиоксидантов в ходе интенсивной терапии у пациентов с сепсисом.

Сформулированы показания к применению N-ацетилцистеина и а-токоферола в зависимости от структуры полиорганной дисфункции, позволяющие повысить эффективность их применения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Нарастание тяжести синдрома системной воспалительной реакции сопровождается прогрессирующей активацией перекисного окисления липидов и угнетением потенциала антиоксидантной защиты.

2. На фоне традиционной интенсивной терапии вне зависимости от степени тяжести сепсиса не наблюдается восстановления баланса между интенсивностью процессов липопероксидации и уровнем антиоксидантной защиты.

3. Уровень снижения антиоксидантной защиты комбинируется с нарастанием индекса тяжести и дисфункции органов и систем. Применение реамберина в комплекс интенсивной терапии тяжёлого сепсиса приведёт к быстрой стабилизации оксигенирующей функции лёгких, сокращению длительности ИВЛ, пребыванию в ОРИТ и стационаре.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Все изложенные в диссертации материалы исследования являются результатом многолетнего труда автора. Автор лично собирал материал диссертации, анализировал и проводил статистическую обработку, принимал активное участие в лечении больных, оценке качества медицинской помощи, Личное участие автора в осуществлении исследования подтверждается значительным

числом публикаций (11 научных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в «Перечень изданий, рекомендованных ВАКом РФ»). Доля участия автора в сборе и накоплении материала составляет более 80%, а в обобщении и анализе материала – до 100%. Все научные положения, представленные в работе, являются результатом авторского наблюдения и заключения.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены в практику работы отделений реанимации и интенсивной терапии НМЦРТ и областной клинической больницы гХучанд.

Апробация работы. Материалы исследования были доложены и обсуждены на: республиканской научно-практической конференции, посвященной Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в «Перечень изданий, рекомендованных ВАКом РФ» и методические рекомендации.

Диссертация выполнена на 174 страницах содержит 39 таблиц и 19 рисунков

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Работа основана на изучении результатов интенсивной терапии и анализа течения патологического процесса больных сепсисом различной степени тяжести.

Исследование проводилось согласно разработанному протоколу. В него включены 156 пациентов в возрасте от 7 дней до 3 лет с различными стадиями сепсиса, осложнившего течение острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, кожи и мягких тканей, мочеполовой системы и внебольничной пневмонии, которые принимали лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии ГУ Национального медицинского центра РТ за период 2010 – 2014 годы.

Критериями включения служили:

клинико-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции (СВР) – на основании критериев согласительной конференции АССР/СССМ. Мы ориентировались на одновременное присутствие инфекционно-воспалительного очага, симптомов системного воспалительного ответа на инфект, клинико-лабораторных проявлений органной дисфункции.

О развитии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) судили по наличию двух или более из следующих признаков:

центральная температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, тахикардия более 90 в минуту, тахипноэ выше 20 в минуту, лейкоцитоз – более $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения – менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или незрелые формы $> 10\%$. Больные сепсисом классифицировались в зависимости от числа симптомов, входящих в СВР (таблица 1).

Таблица 1
Распределение больных по клиническим синдромам в первые сутки периода интенсивной терапии (n=156)

Клинический синдром	Число больных		Летальность	
	Абс.	%	Абс.	%
системной воспалительной реакции 2	24	10,2	-	-
системной воспалительной реакции 3	24	10,2	-	-
системной воспалительной реакции 4	23	9,4	1	4,3
Тяжелый сепсис	86	36,4	11	12,8
Септический шок	78	33,1	9	11,5

Объективная интегральная и количественная оценка тяжести состояния больных и степени органических нарушений выполнялась при использовании объективных систем-шкал: степень тяжести общего состояния определялась по шкале SAPS II, наличие органо-системной дисфункции по шкале SOFA (таблица 2).

Таблица 2
Структура органной дисфункции по шкале SOFA

Параметр	Выжившие (n=156)	Умершие (n=19)
Общий балл по SOFA	3,6±0,30	7,8±0,44*
Сердечно-сосудистая система (балл)	0,75±0,17	1,92±0,28*
Дыхательная	1,03±0,16	2,32±0,16*
ЦНС	0,48±0,12	1,44±0,20*
Почечная	0,66±0,14	1,76±0,26*
Печеночная	0,57±0,10	0,52±0,15
Система гемостаза	0,21±0,04	0,22±0,06

* – достоверная разница с группой умерших

Критерии исключения из исследования:

пациенты с терминальной стадией хронического заболевания, хронической печеночной и почечной недостаточностью.

Все исследуемые пациенты распределялись по группам следующим образом:

I группа сравнения (контрольная) – 25 (8,2%) больных. В качестве группы сравнения обследованы практически здоровые дети в возрасте $1,5 \text{ года} \pm 0,4$, мальчиков – 15 (45,5%), девочек – 10 (54,5%).

II группа – пациенты, которым проводилась комплексная терапия, в соответствии с существующими международными и национальными рекомендациями – 65 (44,6%). Среди наблюдавшихся нами больных мальчиков было – 35 (45,5%), девочек – 30 (54,5%). Возраст обследуемых $1,4 \pm 0,6$. Доля больных с ССВР-**II** составила – 20 % (11 детей); ССВР – **III** – 20 % (13 детей); ССВР – **IV** – 19,2 % (12 чел.), септическим шоком (СШ) – 20,6 % (15 детей), тяжелым сепсисом – 19,2% (14 чел).

III группа – пациенты с развитием синдромов органной (системной) дисфункции на фоне сепсиса, получающие комплексное лечение с применением стандартной и антиоксидантной терапии – 91 (74,4%) детей. Мальчики – 50 (55,2%), девочек – 41 (44,8%) в возрасте $1,8 \pm 1,1$.

В соответствии с применяемыми антиоксидантными препаратами данная группа разделена на подгруппы:

III.A – пациенты – 48 детей (48,3%), которым дополнительно назначали витамин Е – а-токоферол («Эвитол», фирма KRKA).

III.B – пациенты – 43 человек (51,7%), которым дополнительно назначали реамбревин в виде 1.5% раствора медленной внутривенной инфузией в дозе 10 мл/кг массы тела на протяжении 4 часов в сутки с момента диагностики сепсиса в течение 5 суток.

При оценке клинической эффективности антиоксидантов мы стремились максимально следовать существующим рекомендациям международной рабочей группы, разработавшей принципиальные подходы к методологии исследований при сепсисе.

Комплектная интенсивная терапия проводилась в соответствии с Рекомендациями Европейского Общества интенсивной терапии и клинической протоколом по лечению хирургических инфекций по следующим основным направлениям:

Пациентам проводился неинвазивный мониторинг уровней артериального давления, сатурации, частоты дыхания и сердечных сокращений, электрокардиография с помощью прикроватных аппаратов «Philips C3», «Philips C4».

Для разрешения поставленных в работе задач и контроля за состоянием основных гомеостатических параметров использовался комплекс инструментально-лабораторных методов. Пациентам всех групп выполнялись общепринятые лабораторные исследования с обязательным определением острофазовых показателей в сыворотке крови (лейкоцитоз, СОЭ, фибриноген, общий белок и др.). Количество тромбоцитов эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит определялось фотоэлектроколориметрическим методом (КФК – 3 при светофильтре 590, кювета 0,3 см), гемоглобин – гемоглобинцианидным методом на фотометре «Мини Гем – 540». Для оценки функционального состояния печени и почек, степени динамики их дисфункции исследовалось количество общего белка сыворотки крови, концентрация билирубина крови, клеточных ферментов (АсАТ, АлАТ), мочевины, креатинин крови фотокалориметрическим способом на аппарате «STAT FAX 1904 Plus» (США).

Для выявления спектра микрофлоры практически у всех больных выполнялись бактериологические исследования биологических жидкостей. Режим бактериологического мониторинга включал ежедневные исследования гемокультуры, мочи, мокроты в период интенсивной терапии, а также раневого и перитонеального экссудата в период проведения хирургической санации и промывных вод бронхов при проведении диагностической и санационной бронхоскопии.

Оценка газообмена проводилась с использованием постоянного мониторинга FiO_2 , PaO_2 с помощью многофункциональных мониторов – с регистрацией данных в карте ИВЛ и последующим расчетом коэффициента оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Для изучения динамики сдвигов системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у всех исследуемых проводилась динамическая оценка липопероксидации и ферментативного звена антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови исследуемых на основании следующих тестов: содержание сопряженных диеновых коньюгатов (ДК); скорость окисления (СО), характеризующая устойчивость липидов к пероксидации; период индукции (ПИ), отражающий общую антиоксидантную активность липидов [Ушкалова В.Н., 1997]; уровень общих липидов (ОЛ) по реакции с сульфифосфорнованилиновым реактивом; активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах; глутатионпероксидазы (ГП) в плазме крови; уровень общих антиоксидантов (ОАО) в

сыворотке крови.

Окисление жирно-кислотных компонентов липидов молекулярным кислородом протекает по радикально-цепному механизму с вырожденным разветвлением. Скорость окисления зависит от состава жирных кислот, чем больше содержание ненасыщенных кислот, тем выше скорость окисления липидов. В присутствии антиоксидантов (АО) происходит снижение скорости окисления субстрата по реакциям обрыва цепей. Показано, что в присутствии АО зависимость поглощения кислорода субстратом от времени (кинетическая кривая), имеет сложный характер. Кинетическая кривая характеризуется участком практически полной остановки процесса окисления (период индукции), что соответствует накоплению $\sim 5-10$ моль/л пероксидов и остаточной концентрации АО не более $2 \cdot 10^6$ моль/л, затем наблюдают выход из периода индукции (аутоускорение) и достижение максимальной скорости окисления (СО), наблюдаемой при окислении субстрата. Величина периода индукции (ПИ) увеличивается с повышением концентрации АО, поэтому может служить относительным показателем общей антиоксидантной активности липидов. Для стандартизации результатов исследования окисление субстрата проводили при постоянной скорости инициирования.

Для исследования кинетики поглощения кислорода использовали волюмометрический метод, окисление субстрата проводили в специально сконструированной установке, включающей ячейку объёмом 5-10 мл с магнитной мешалкой, капиллярный манометр Варбурга. Окисление липидов проводили молекулярным кислородом гомогенного раствора липидов крови при температуре $60 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Исследование антиоксидантной активности лекарственных препаратов проводили на модели гетерогенного растворов метилинолеата.

Отмытые эритроциты и цитратная плазма. Ход определения. В 1 мл гептанового экстракта липидов измеряют спектрофотометрически содержание диеновых конъюгатов в кювете с длиной оптического пути 1,0 см против гептана, в области 230 – 240 нм ($D_{230}-D_{240}$). Определяют положение максимума оптической плотности.

Для определения уровня общих липидов использовали сульфюфосфованилиновый метод по методике В.С.Данильчика, основанный на трехступенчатой тонкослойной хроматографии. Ненасыщенные липиды и жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин взаимодействуют после гидролиза серной кислоты с фосфорно-ванилиновым реактивом (ФВР) с образованием продукта красного окрашивания [Колб В.Г. и др., 1982]. Для определения

содержания общих липидов использовали стандартные диагностические наборы PALIVA – Lachama.

Сравнение показателей на фоне проводимой терапии проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Для исследования зависимостей между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты изучения активности процессов свободнорадикального окисления и уровня антиоксидантной защиты в зависимости от фазы/стадии сепсиса представлены в третьей главе. Исследование проводилось на 1-е, 3-й, 5-е сутки от поступления в ОРИТ. Возраст обследованных составил $1,8 \pm 1,2$ года, при этом у них не отмечалось декомпенсации сопутствующей патологии. Каждому из выделенных клинических синдромов соответствовала определенная степень тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции.

Проведенные исследования активности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты мембран эритроцитов и плазмы крови у больных с СВР на фоне стандартной комплексной терапии показали статистически достоверные изменения практически всех показателей в сравнении с донорами и в динамике развития заболевания. Анализ выраженности динамики изучаемых факторов клеточной защиты показывает, что они имеют различную информативность у больных с СВР.

У всех пациентов на избыточную микробную нагрузку и поступление медиаторов воспаления в кровяное русло в первые сутки интенсивной терапии и послеоперационного периода появление начальных клинико-лабораторных признаков системного воспаления (СВР II): увеличение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов периферической крови, гипертермия $> 38^{\circ}\text{C}$ сопровождалось усилением процессов липопероксидации, характеризующихся достоверным повышением содержания ДК на 37% в эритроцитах и в 2 раза в плазме ($p < 0,001$) в сочетании с возрастанием ПИ на 36%, что связано с распадом гидропероксидов при повышении температуры тела больного. В то же время, уровень общих липидов в плазме и эритроцитах снижался на 20% ($p < 0,001$). Исходя из известного факта, что липиды выполняют защитную роль, мы расцениваем снижение уровня ОЛ, как адекватную реакцию организма на повышение потребности в энергии на фоне активности системной воспалительной реакции организма, подтверждением чему являются результаты проведенных исследований у больных с

перитонитом.

При СВР III наряду с увеличением количества признаков системного воспаления (увеличение тахикардии, гипертермии, нарастание лейкоцитоза или появление незрелых форм $> 10\%$) уровень ОЛ сохранялся сниженным на 20% в эритроцитах и плазме ($p < 0,001$). Это характеризует выраженное торможение липогенеза. Наблюдалось нарастание ПИ, отражающего общую неферментативную антиоксидантную активность липидов, в 4,5 раз в эритроцитах и 3,8 раз в плазме ($p < 0,001$), что являлось неспецифической компенсаторной реакцией организма на воспаление. Имеются доказательства, что при постоянстве состава липидов величина ПИ однонаправлено изменяется (в сторону увеличения или уменьшения) в зависимости от концентрации антиоксидантов в крови. Активность ДК продолжала увеличиваться на 20% с прогрессированием тяжести процесса, что способствует инаktivации пероксидов и усиливает лиопероксидацию мембранных структур ($p < 0,001$).

По мере усиления системного воспаления патофизиологические сдвиги индуцируют метаболические процессы в организме. В группе пациентов с СВР IV соответственно отрицательной динамике по целому ряду клинико-лабораторных параметров (усиление клинических признаков интоксикации: нарастание тахикардии, тахипноэ > 20 в минуту, гипертермия, сопровождающиеся максимально выраженным снижением нейтрофилов и моноцитов в периферической крови) данные изменения приобретали более выраженный характер. Наиболее заметным было прогрессивное снижение СО как в плазме, так и в эритроцитах. Так в группе с СВР IV скорость окисления липидов составила около 16% от исходного уровня, хотя формирование начальной стадии воспалительной реакции (СВР II) сопровождалось ростом СО на 13%, что являлось компенсаторной реакцией организма на воспаление и хирургический стресс. По мере прогрессирования СВР отмечалось выраженное прогрессивное снижение скорости окисления липидов как в плазме, так и в эритроцитах, это является подтверждением липолиза. В нашем исследовании наблюдалось разнонаправленность изменений СО (уменьшение) и ПИ (увеличение), что является свидетельством изменения жирно-кислотного состава липидов в сторону насыщенных компонентов, окисление которых, как известно, протекает со значительно меньшей скоростью.

К пятым суткам периода интенсивной терапии на фоне стандартной комплексной терапии у больных с СВР II – III на фоне

регрессии клиничко – лабораторных признаков воспалительной реакции отмечались не значительные изменения показателей свободнорадикального окисления липидов.

При СВР III наблюдалось снижение уровня общей антиоксидантной активности на 18% ($p<0,01$) по сравнению с донорами, что обусловлено усилившимся катаболизмом липидов в реакциях ПОЛ, приведшим к развитию дефицита ферментативной антиоксидантной системы. Отмечалось уменьшение активности СОД и ГП в 1,5 раз ($p<0,001$). По мере прогрессирования тяжести процесса системного воспаления при СВР IV наблюдалось уменьшение показателей ОАО в сыворотке крови по сравнению с контролем на 30% ($p<0,01$). Наиболее значимым было снижение активности ферментов СОД и ГП более чем на 50% ($p<0,001$).

Выявленные нами изменения ПОЛ достоверно свидетельствуют о резком преобладании у больных на начальных этапах системной воспалительной реакции, уже в первые сутки заболевания, процесса липолиза, что является неспецифической компенсаторно-адаптационной реакцией организма. На фоне персистенции СВР дисбаланс процессов ПОЛ/АОС усиливался. Это дает основание полагать, что отсутствие адекватного ответа ПОЛ в условиях усиленной продукции активных форм O_2 является одним из факторов, способствующих чрезмерной пероксидации мембранных структур. Вследствие усиления метаболизма и деструкции клеток на фоне сохраняющегося высокого уровня воспалительной реакции и дисбаланса в системе ПОЛ/АОС в тестах по антиоксидантной защите оставалась склонность к снижению в сравнении с контролем на 20 – 35% ($p<0,01$). Устранить диссоциацию сдвигов ПОЛ/АОС удавалось в среднем лишь к пятым суткам у пациентов с СВР II – III.

Таким образом, можно констатировать, что патофизиологические изменения индуцируют каскады метаболических процессов, в том числе и рост реакции воспаления, что в значительной степени определяет течение и исход заболевания, которые в свою очередь определяются адекватностью ответа функциональных систем детоксикации организма. Анализ данных исследования во всех клинических группах на фоне стандартной комплексной терапии явно указывает на тенденцию к нормализации состояния ПОЛ и АОС организма у больных с СВР II – III.

Данная закономерность дополнительно обосновывает необходимость включения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью в схему лечения больных с системной воспалительной реакцией с первых суток начала интенсивной терапии, особенно у

пациентов с СВР-IV.

В результате исследований установлено, что формирование органной дисфункции в результате персистенции СВР сопровождалось глубокими изменениями в метаболизме липидов и значительным нарушением равновесия в системе ПОЛ/АОС. У больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком свободнорадикальные процессы протекали наиболее интенсивно, а защитные механизмы, направленные на связывание токсичных метаболитов, были значительно снижены.

С первых суток начала интенсивной терапии у пациентов с тяжелым системным повреждением микроциркуляции и органно-системными нарушениями выявлено резкое усиление процессов липопероксидации, на что указывает высокий уровень ДК. Так уровень ДК возрастал, по сравнению с контролем, при СШ – в 4 в эритроцитах и 8 раз в плазме ($p < 0,001$), а при тяжелом сепсисе в 3,5 раза в эритроцитах ($p < 0,001$) и в 7,7 плазме ($p < 0,001$). Также отмечалась выраженное снижение уровня ОЛ на 47 % ($p < 0,05$) в эритроцитах и плазме.

К пятым суткам, на фоне стандартной терапии, существенной коррекции системы ПОЛ/АОС не наблюдалось. Было отмечено лишь снижение уровня ОЛ в каждой клинической группе соответственно в 3,5 и 4 раза ($p < 0,001$), ПИ в 4 и 3 раза ($p < 0,001$) в эритроцитах и плазме, что свидетельствовало о сохраняющейся низкой антиокислительной активности липидов. Остальные показатели ПОЛ и АОЗ в эритроцитах и плазме крови у наблюдаемых больных не претерпевали существенных изменений.

Исследование, характерной особенностью липидного метаболизма мембран эритроцитов у больных с клинически манифестными формами сепсиса является активация свободнорадикального окисления липидов, которая характеризуется статистически значимым уменьшением уровня общих липидов, возрастанием первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов в липидном бислое, снижением устойчивости к пероксидации – скорости окисления липидов при усилении общей антиоксидантной активности – периода индукции. Данные изменения в окислительном метаболизме сопровождаются снижением значений функциональной способности ферментов антиоксидантной защиты организма: СОД, ГП и ОАО. Это является подтверждением высокой активности процессов ПОЛ при снижении ферментативного звена АОЗ у больных с тяжелым течением сепсиса.

Поведенные исследования выявили существенные изменения в

метаболизме липидов и значительные нарушения равновесия в системе ПОЛ/АОС у пациентов с тяжелыми стадиями сепсиса. Несмотря на проводимую стандартную интенсивную терапию, отмечалось дальнейшее прогрессирование показателей, характеризующих интенсивность ПОЛ и уровень антиоксидантной защиты организма. В этой ситуации патогенетически оправдано введение препаратов, оказывающих антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие.

Проблема гипоксии издавна является одной из самых актуальных в биологии и медицине. В целях подтверждения концепции об участии ферментов антирадикальной защиты в инициации процессов свободнорадикального окисления у больных в критических состояниях проделано множество специальных экспериментов и проведены многочисленные клинические исследования у больных с явлениями гипоксии, развившихся вследствие различных заболеваний [35, 81, 82]. Однако до конца неясна взаимосвязь между системой ПОЛ/АОС с расстройствами газообмена, а также значимость коррекции этих нарушений в терапии органной дисфункции при синдроме системной воспалительной реакции.

Исходя из данных предпосылок, нами был предпринят анализ взаимосвязи системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у 49 больных сепсисом, осложненным респираторной дисфункцией, на фоне стандартной интенсивной терапии.

На этапах интенсивной терапии всем больным проводилась респираторная поддержка с помощью респираторов «Puritan-benet 840 st», «Puritan-benet 760 st» в режимах CMV, PRVC, SIMV, VAPS, PSV, CPAP и их комбинаций, причем длительность респираторной поддержки сроком до 1х суток – 13%, до 2х суток – 19%, до 3х суток и более – 68% больным.

Из показателей газового состава крови был выбран коэффициент оксигенации (PaO_2/FiO_2), как основной критерий, характеризующий нарушения газообмена в легких. В зависимости от выраженности нарушений газообмена больные были разделены на 2 группы: 1 группа ($PaO_2/FiO_2 < 300 > 200$) – СОПЛ, 2 группа ($PaO_2/FiO_2 < 200 < 75$) – ОРДС. В результате проведенного обследования у 42,8% больных был диагностирован синдром острого повреждения легких (СОПЛ), у 57,2% больных – респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Диагноз СОПЛ/ОРДС Распределение больных сепсисом в зависимости от сдвигов газообмена на фоне стандартной терапии (n=49).

Таблица 4

Состояние показателей липопероксидации в плазме
у больных с тяжелым течением сепсиса на фоне стандартной
интенсивной терапии (n=49)

Группы Пациентов	ОЛ пл. мг/мл	ДК пл. ед/мл	СО пл. мм /мин	ПИ пл. мин/мл
Контроль(n=22)	5,3±0,2	2,4±0,01	0,96±0,04	27,2±1,4
1-сутки				
Тяжелый сепсис (n=25)	2,5±0,8	19,4±0,9	0,2±0,02	204,2±37,6
P ₁	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001
Септический шок (n=24)	3,0±0,4	18,7±1,3	0,3±0,01	202,2±22,0
P _i	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001
P ₂	P ₂ <0,01	P ₂ <0,05	н/д	н/д
3-е сутки				
Тяжелый сепсис (n=25)	2,4±0,1	7,2±0,6	0,2±0,01	182,2±13,2
P ₁	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,01	P ₁ <0,001
Септический шок (n=24)	3,2±0,4	7,02±0,6	0,3±0,001	164,0±12,0
P _i	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001
P ₂	p ₂ <0,001	н/д	P ₂ <0,05	P ₂ <0,05
5-е сутки				
Тяжелый сепсис (n=25)	2,5±0,7	6,8±0,4	0,2±0,04	170,1±12,9
P _i	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001
Септический шок (n=24)	3,03±0,4	5,2±0,9	0,4±0,03	152,7±11,7
P _i	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001	P _i <0,001
P ₂	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001	P ₂ <0,01	p ₂ <0,01

Достоверность различий:

P₁ – с контролем, P₂ – с группой тяжелый сепсис

В ходе исследования отмечена динамика изменений газообмена на

этапах интенсивной терапии. При анализе изменений газообмена у больных с СОПЛ выявлена умеренная степень снижения респираторного коэффициента, которая увеличивалась на фоне стандартной интенсивной терапии с ИВЛ. Коэффициент оксигенации достоверно увеличивался в 1,5 раз у пациентов с 1-х суток и достигал максимальных значений к 5-м суткам, увеличиваясь в 1,9 раз. Аналогичные тенденции наблюдались у больных с ОРДС в статистически значимом увеличении достижения максимального уровня коэффициента оксигенации на 1,2 раза и в 3,6 раз на 1-е и 5-е сутки соответственно, что у больных с тяжелым течением сепсиса, осложненным острым повреждением легких регистрировалось существенное возрастание уровня продуктов ПОЛ и значительная депрессия АОС.

Появление начальных клинико-лабораторных признаков респираторной дисфункции сопровождалось значительным изменением показателей, характеризующих систему липопероксидации.

Установлено, что содержание ДК и ПИ увеличивалось в 6,3 и 6,8 раз соответственно ($p < 0,001$). В то же время, уровень ОЛ снижался на 20%, а СО почти на 50% в плазме и эритроцитах ($p < 0,001$), что свидетельствует о повышении продукции активных метаболитов кислорода и промежуточных продуктов ПОЛ под влиянием гипоксии.

На этапах интенсивной терапии, включая респираторную поддержку, происходило уменьшение расстройств газообмена. Сдвиги в системе ПОЛ/АОС на различных стадиях системного воспалительного процесса при разных уровнях расстройств газообмена также претерпевали изменения. Несмотря на некоторую регрессию расстройств газообмена – увеличение коэффициента оксигенации в сравнении с исходными величинами на 53% и 27,2% соответственно (таблица 3.8). Тем не менее, к 5 суткам интенсивной терапии, в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение концентрации общих липидов и СО, что является отражением выраженных процессов липополиза и торможения липогенеза, сопутствующие данному состоянию и существенно ухудшающих прогноз течения заболевания. Средний уровень СОД в группе с ОРДС оставался достоверно ниже ($p < 0,001$), что подтверждает более выраженную депрессию ферментативного звена антиоксидантной защиты, чем в группе с СОПЛ в 1,5 раза ($p < 0,001$). Уровень ОАО и ГП в 1 и 2 группах практически не различался и соответствовал исходным значениям.

Установлено, что у пациентов с тяжелыми стадиями сепсиса

формирование синдрома острого повреждения легких сопровождается значительным нарушением равновесия в системе ПОЛ/АОС пропорционально тяжести процесса. Комплексная интенсивная терапия, включая респираторную поддержку, позволяет несколько уменьшить расстройство газообмена, но не влияет на изменения процессов липопероксидации и состояние антиоксидантной системы. В связи с чем, представляется целесообразным усиление антиоксидантной защиты для пациентов с тяжелым течением сепсиса, осложненным респираторной дисфункцией.

Таким образом, усиление процессов липолиза и прогрессирующая депрессия антиоксидантной защиты являются подтверждением выраженности воспаления и тяжести клинического состояния больного. Обнаруженные статистически достоверные корреляционные зависимости между анализируемыми параметрами могут быть использованы в качестве составляющих прогностической модели развития катаболических нарушений у больных с тяжелым сепсисом.

Аналогичные тенденции были выявлены и относительно исследуемых параметров у больных с септическим шоком. Заслуживают внимания, существующие у больных с рефрактерной гипотензией статистически значимые взаимосвязи показателей системы липопероксидации и антиоксидантной защиты. Максимальный радиус положительного вектора корреляции в 1-е сутки интенсивной терапии наблюдался между ОЛ эритроцитов и плазмы с ДК эритроцитов ($r=0,63$; $p<0,05$) и с ОАО плазмы ($r=0,65$; $p<0,05$), а также между ПИ эритроцитов и СОД ($r=0,64$; $p<0,05$). Отрицательные векторы корреляционных взаимосвязей были отмечены между ОЛ и СО эритроцитов ($r= - 0,67$; $p<0,05$), а также ПИ плазмы и СОД эритроцитов ($r= - 0,59$; $p<0,05$), усиливающихся на фоне проводимой интенсивной терапии к 5-м суткам. Из чего следует, что появляющееся различие на пятые сутки течения процесса по данным показателям указывает на существование определенной закономерности в изменениях свойств системы ПОЛ/АОЗ и демонстрирует существование зависимости между усилением степени сдвигов липопероксидации в крови и изменениями способности антиоксидантной защиты у больных с септическим шоком. Однако, в сравнении с пациентами с тяжелым сепсисом, вектора корреляционной зависимости характеризуются меньшим радиусом, что свидетельствует о минимальном сохранении большинства компенсаторно-адаптационных механизмов.

Выявлены достоверные взаимосвязи между тяжестью состояния больных по оценочным системам и параметрами антиоксидантной системы.

Клинико-лабораторный мониторинг состояния липопероксидации и антиоксидантного статуса организма на фоне СВР и сепсиса в сочетании с клиническими изменениями и другими лабораторными тестами позволяют более эффективно оценивать степень воспалительного процесса и тяжесть состояния больного, что весьма важно в выборе комплекса применяемых методов современной терапии.

Учитывая экспериментальные и клинические данные, показывающие, что витамин Е (α-токоферол) является не только одним из наиболее активных антиоксидантов, но и универсальным модификатором липидного бислоя биомембран, участвующим в системной регуляции клетки в целом, мы решили исследовать влияние данного препарата на дисбаланс ПОЛ/АОС у больных сепсисом.

Необходимо отметить, что применение α-ТФ у больных сепсисом не приводит к статистически значимым изменениям в содержании общих липидов в мембранах эритроцитов. Не наблюдается также и достоверного изменения в количестве ДК в мембранах эритроцитов по сравнению с показателями на фоне стандартной интенсивной терапии.

Одним из наиболее значимых эффектов α-ТФ на мембранном уровне, на наш взгляд, является достоверное увеличение устойчивости липидов к пероксидации СО в 3,5 раза ($p < 0,05$), преимущественно за счет увеличения антиоксидантной активности липидов – снижение показателя ПИ в 2,5 раз ($p < 0,05$) в сравнении с показателями на фоне стандартной интенсивной терапии. Данные изменения наиболее выражены у пациентов с СШ.

Опираясь на результаты проведенного исследования есть основания утверждать, что включение НАС в комплексную интенсивную терапию у больных с тяжелым течением сепсиса, осложненным респираторными расстройствами, сопровождается торможением процессов липопероксидации, существенным ростом антиоксидантной активности липидов и увеличением потенциала ферментативного компонента антиоксидантной защиты в сочетании с более быстрыми темпами улучшения оксигенирующей функции лёгких.

Нарушения липопероксидации и антиоксидантной защиты, приводящие к деструкции клеточных мембран, играют важную роль в формировании органических нарушений и значимо увеличивают риск

неблагоприятного исхода. Мы выполнили оценку целесообразности включения в терапию α -токоферола и N-ацетилцистеина. Установлено, что на фоне α -ТФ наблюдается увеличение устойчивости липидов к перекисидации в 3,5 раза преимущественно за счет увеличения антиоксидантной активности липидов. Однако, использование α -токоферола не достаточно для стабилизации антиоксидантной системы организма в целом. В результате при использовании α -ТФ зарегистрировано лишь незначительное сокращение длительности печёночной дисфункции. На фоне терапии, включающей N-ацетилцистеин, наблюдаются более значимые позитивные изменения в системе ПОЛ\АОЗ – ограничение активности процессов свободнорадикального окисления в сочетании с повышением антиоксидантного потенциала, существенный ростом антиоксидантной активности липидов, сопровождающиеся более быстрым восстановлением оксигенирующей функции лёгких, сокращением длительности ИВЛ, печёночно-почечной дисфункции и пребывания больных в ОРИТ.

Таким образом, можно утверждать, что у больных с тяжелым сепсисом и СШ активация системного воспаления тесно взаимосвязана с дисбалансом в системе ПОЛ\АОС. При ускорении липоперекисидации в клетках растёт содержание липоперексидов и падает антиоксидантный потенциал. Факторы, изменяющие интенсивность системы ПОЛ\АОС, сказываются на интенсивности воспалительной реакции и свидетельствуют о двусторонней зависимости. Обнаруженные статистически достоверные корреляционные зависимости между анализируемыми параметрами могут быть использованы в качестве составляющих прогностической модели развития катаболических нарушений у больных с тяжелым сепсисом.

При анализе изменений газообмена у больных с сепсисом, осложненным СОПЛ\ОРДС, выявлена различная степень снижения коэффициента оксигенации, которая неодинаково увеличивалась (в 1,9 раз при СОПЛ, в 3,6 раз при ОРДС) на фоне стандартной интенсивной терапии с ИВЛ.

Наряду с изменениями функции легких отмечалось статистически значимое возрастание содержание ДК и ПИ в 6,3 и 6,8 раз, в то же время, уровень ОЛ снижался на 20%, а СО почти на 50% в плазме и эритроцитах, что свидетельствует о повышении продукции активных метаболитов кислорода и промежуточных продуктов ПОЛ под влиянием гипоксии. Параллельно было выявлено снижение потенциала антиоксидантной системы во всех исследуемых группах.

Снижение уровня ОАО в 1,8 раз, и активности СОД и ГП в 3 и 1,7 раз, соответственно, было зарегистрировано у больных с СОПЛ. Механизм развития синдрома острого повреждения легких, по всей вероятности, связан с повреждением фосфолипидного и белкового слоев мембраны клеток легочной ткани [Набиев.З.Н.2006]. По мере усиления системного воспаления и прогрессирования респираторного дистресс-синдрома у пациентов с сепсисом нарастали данные изменения, приобретая более выраженный характер. Наиболее значимым было снижение активности ферментов у больных с ОРДС – СОД на 50,4%, ГП на 48,2%, ОАО в крови на 23% в сравнении с контролем.

На этапах интенсивной терапии, включая респираторную поддержку, происходило уменьшение расстройств газообмена. Сдвиги в системе ПОЛ/АОС на различных стадиях системного воспалительного процесса при разных уровнях расстройств газообмена также претерпевали изменения. Несмотря на некоторую регрессию расстройств газообмена, к 5-м суткам интенсивной терапии, в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение концентрации общих липидов и СО, что является отражением выраженных процессов липополиза и торможения липогенеза, сопутствующие данному состоянию и существенно ухудшающих прогноз течения заболевания. Средний уровень СОД в группе с ОРДС оставался достоверно ниже, что подтверждает более выраженную депрессию ферментативного звена антиоксидантной защиты, чем в группе с СОПЛ в 1,5 раза. Уровень ОАО и ГП в обеих группах практически не различался и соответствовал исходным значениям.

Таким образом, выявленные взаимосвязи еще раз подчеркивают, что выявленные нами достоверные изменения отражают глубокие взаимосвязи дисбаланса в системе ПОЛ/АОС с выраженностью нарушений газообмена в рамках СОПЛ/ОРДС у больных сепсисом. Установлено, что у пациентов с тяжелыми стадиями сепсиса формирование синдрома острого повреждения легких сопровождается значительным нарушением равновесия в системе ПОЛ/АОС пропорционально тяжести процесса. Снижение антиоксидантной защиты сопровождается деструкцией био мембран легких, что проявляется усилением свободнорадикального повреждения легочной ткани. Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают это положение. Комплексная интенсивная терапия, включая респираторную поддержку позволяет несколько уменьшить расстройства газообмена, но не влияет на изменения в системе ПОЛ/АОС. В связи с чем, представляется

целесообразным усиление антиоксидантной защиты для пациентов с СВР-ГУ, тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Неблагоприятное влияние оксидативного стресса на прогрессирование органной дисфункции у больных с сепсисом обусловили наш интерес к медикаментозной коррекции имеющихся нарушений системы АОЗ и целесообразности включения в терапию А-токоферола и реамберин.

Неблагоприятное влияние дисбаланса в системе ПОЛ/АОС на прогрессирование респираторных нарушений у больных с сепсисом обусловили наш интерес к медикаментозной коррекции имеющихся нарушений процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты с применением антиоксиданта и предшественника глутатиона N – ацетилцистеин.

В нашем исследовании реамбривин дополнительно назначался 60 больным (52,8% от общего числа исследуемых больных сепсисом) в виде 1,5% раствора медленной внутривенной инфузией в дозе 10 мл/кг массы тела (без разведения) на протяжении 4 часов в сутки с момента диагностики сепсиса в течение 5 суток.

Необходимо отметить, что среди пациентов, получавших в комплексной терапии реамбривин, не отмечалось аллергических и других побочных эффектов. Кроме того, если в группе больных, не получавших реамбривин, выявлялись осложнения в виде деструктивного трахеобронхит (8%) и пневмонии (7%), то под влиянием реамбривин, эти осложнения отсутствовали, а так же значительно улучшались показатели клинической симптоматики и дыхательной функции.

В ходе исследования отмечено, что у больных сепсисом, осложненным развитием респираторной дисфункции, получающих дополнительно реамбривин, наблюдалась достаточно быстрая регрессия расстройств газообмена, на что указывает достоверное увеличение коэффициента оксигенацию (PaO_2/FiO_2) у данной группы больных. С 1-х суток лечения у больных с СОПЛ коэффициент оксигенацию увеличивался на 14,9%, с ОРДС – на 32,1% в сравнении с данным показателем у пациентов, получающих стандартную интенсивную терапию. К 5 суткам величина PaO_2/FiO_2 увеличивалась достоверно медленнее ($p < 0,05$), как в группе больных с СОПЛ (на 7%), так и в группе с ОРДС (на 2%), что свидетельствовало о разных уровнях расстройств газообмена на этапах исследования.

По результатам исследования установлено, что при включении в комплексную терапию больных реамбривин, отмечалось постепенно усиливающаяся торможение липопероксидации и рост

антиоксидантного потенциала, начиная с 1-х суток антиоксидантной терапии. Содержание ОЛ в плазме и эритроцитах приближалось к нормальным значениям, у обеих групп пациентов, средние показатели СО липидов находились на приемлемом уровне, отмечалось статистически значимое возрастание уровня ДК в плазме в 1,8 раз при СОПЛ и в 2 раза при ОРДС, по сравнению с контрольной группой. Параллельно наблюдали достоверное удлинение ПИ в 2,9 раза при СОПЛ и в 3,6 раз при ОРДС в эритроцитах. К 5-м суткам уровень ДК и ПИ достоверно снижались в 1,9 раз и в 1,3 раза соответственно от исходных значений.

Наряду с выявленными нами биохимическими изменениям мы констатировали более раннее повышение коэффициента оксигенацию у пациентов сепсисом на фоне применения реамбривин, осложненным СОПЛ в 1,6 раз, ОРДС в 1,78 раз, в сравнении с группой, получающих стандартную интенсивную терапию.

Таким образом, опираясь на результаты проведенного исследования есть основания полагать, что включение реамбривин в комплексную интенсивную терапию у больных с тяжелым течением сепсиса, осложненным респираторными расстройствами, существенно улучшает показатели антиоксидантной защиты, процессов липопероксидации, а также параметры газообмена при данном состоянии. Важной особенностью у больных с нарушением газообменной функции легких на фоне сепсиса явилась статистически значимая выраженная отрицательная корреляционная зависимость между параметрами системы АОЗ и тяжестью состояния больных, оцененных по шкале SOFA.

Комплексный анализ в зависимости от развития органной дисфункции в группах сравнения и основных группах позволил выявить, что применение антиоксидантной терапии существенно снижает частоту развития осложнений. Следует отметить достоверное снижение длительности органной дисфункции на фоне интенсивной терапии, включающей реамбривин: почечной – на 17,2%, дыхательной – на 18,2%, печеночной – на 25%, коагулопатию потребления – на 42,3%. Также регистрировалось достоверное снижение частоты развития Нозокомиальные пневмоний в 5,1 раз ($p < 0,05$).

Улучшение оксигенирующей функции легких давало возможность отлучения от вентилятора раньше на 1,3 дня и, как следствие, уменьшение сроков пребывания в ОРИТ 1,8 дней на (18,8%).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сепсисом пропорционально тяжести системной воспалительной реакции наблюдается повышение интенсивности процессов липопероксидации и снижение уровня антиоксидантной защиты организма. При развитии органно-системной дисфункции, на фоне стандартной интенсивной терапии, не происходит восстановления равновесия системы липопероксидации и антиоксидантной защиты.

2. Снижение уровня содержания супероксиддисмутазы и активности общих антиоксидантов ведёт к повышению тяжести острого лёгочного повреждения и увеличению общего индекса тяжести органной дисфункции по шкале SOFA.

3. Применение а-токоферола при тяжёлом сепсисе не влияет на стабилизацию и восстановление баланса процессов системы липероксидации и антиоксидантной защиты, не сокращает длительность органной дисфункции.

4. Использование реамбривин существенно улучшает показатели антиоксидантной защиты, процессов липопероксидации, что сопровождается более быстрым восстановлением оксигенирующей функции лёгких, сокращением длительности респираторной поддержки, и продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

5. Включение реамбривин в комплекс интенсивной терапии тяжёлого сепсиса в наибольшей степени показано при формировании синдрома острого лёгочного повреждения, почечно-печеночной дисфункции и дисфункции системы гемостаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При развитии органно-системной дисфункции у пациентов с сепсисом необходим контроль процессов свободнорадикального окисления липидов и уровня антирадикальной защиты.

2. Для оценки ответа на проводимую терапию и определения прогноза заболевания целесообразно динамическое исследование активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у больных сепсисом.

3. Использование антиоксидантов в течение 5 суток показано при сепсисе и септическом шоке, осложнённых острым лёгочным повреждением (включая респираторный дистресс-синдром), почечной и печеночной дисфункцией, коагулопатией потребления.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Набиев З.Н., Мухитдинова З.А., Хусейнова М.А., Рахимова Н.Н. Нарушения дыхания и гемодинамика у детей с тяжелой формой пневмонии и методы их коррекции // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2010. – №4. – С.36-38.

2. Рахматова Р.А., Набиев З.Н., Бобоев Т.Х., Хусейнова М.А. Изменение свертывающей системы крови у новорожденных в связи с обезболиванием // **Известия Академии наук Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2010. – №4. – С.83-87.**

3. Рахматова Р.А., Набиев З.Н., Хусейнова М.А., Бобоев Т.Х., Хукуматова Ш.С. Свободнорадикальное окисление при септических состояниях у новорожденных // **Вестник Таджикского технического университета. – Душанбе. – 2011. – №1. – С.19-22.**

4. Рахматова Р.А., Хусейнова М.А., Хукуматова Ш.С., Аминов О.Т. Антиоксидантная терапия и оценка её эффективности при сепсисе // **Здравоохранение Таджикистана. – Душанбе. – 2011. – №2. – С.62-64.**

5. Рахматова Р.А., Хусейнова М.А., Хукуматова Ш.С. Роль антиоксидантной терапии при сепсисе у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2011. – №2. – С.26-28.

6. Хусейнова М.А., Хукуматова Ш.С. Свободнорадикальное окисление при септических состояниях у детей // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2012. – №2. – С.9-12.

7. Набиев З.Н., Хусейнова М.А. Свертывающая система крови у детей в связи с обезболиванием и оперативным вмешательством // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2012. – №2. – С.13-17.

8. Авезова Г.И., Козиев Ш., Хусейнова М.А., Шодмонов М.У. Состояние системы гемостаза у больных с забрюшинной гематомой, осложнившейся тяжелой преэклампсией беременных // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2012. – №3. – С.39-40.

9. Антиоксидантная терапия у новорожденных // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2013. – №3. – С.44-47.

10. Умедаи З., Тураев Н.Х., Шодиева З.А., Хусейнова М.А. Роль ультразвуковой диагностики при врожденных пороках сердца у детей // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2014. – №1. – С.63-66.

РЕЗЮМЕ

диссертации Хусейновой Махины Аджикуловны на тему: «Роль антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии у новорожденных и детей раннего возраста с сепсисом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Ключевые слова: новорожденные, детей раннего возраста, лечение, сепсис, комплексная интенсивная терапия, антиоксидантная защита.

Цель исследования: Определить характер изменений системы липопероксидации и антиоксидантной защиты и обосновать применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии для улучшения результатов лечения новорожденных и детей раннего возраста сепсисом.

Объект исследования: Исследование проводилось согласно разработанному протоколу. В него включены 156 пациентов в возрасте от 7 дней до 3 лет с различными стадиями сепсиса, осложнившего течение острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, кожи и мягких тканей, мочеполовой системы и внебольничной пневмонии, которые принимали лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии ГУ Национального медицинского центра РТ за период 2010 – 2014 годы.

Методы исследования: клинико-биохимические, лабораторные, функциональные и инструментальные.

Результаты исследования: Комплексный анализ в зависимости от развития органной дисфункции в группах сравнения и основных группах позволил выявить, что применение антиоксидантной терапии существенно снижает частоту развития осложнений. Следует отметить достоверное снижение длительности органной дисфункции на фоне интенсивной терапии, включающей реамбривин: почечной – на 17,2%, дыхательной – на 18,2%, печеночной – на 25%, коагулопатию потребления – на 42,3%. Также регистрировалось достоверное снижение частоты развития нозокомиальной пневмонии в 5,1 раз ($p < 0,05$). Включение реамбривин в комплексную интенсивную терапию у больных с тяжелым течением сепсиса, осложненным респираторными расстройствами, существенно улучшает показатели антиоксидантной защиты, процессов липопероксидации, а также параметры газообмена при данном состоянии.

Улучшение оксигенирующей функции легких давало возможность

отлучения от вентилятора раньше на 1,3 дня и, как следствие, уменьшение сроков пребывания в ОРИТ на 18,8% и ЛИРУ на 21,9%. Включение реамбривин в комплексную интенсивную терапию у больных с тяжелым течением сепсиса, осложненным респираторными расстройствами, существенно улучшает показатели антиоксидантной защиты, процессов липопероксидации, а также параметры газообмена при данном состоянии.

SUMMARY

The dissertation of HuseynovaMahinaAdzhikuloyevna on a subject: "A role of antioxidants in a complex intensive care at newborns and children of early age with a sepsis" for a degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.20 – anesthesiology and resuscitator.

Keywords: newborns, children of early age, treatment, sepsis, complex intensive care, antioxidant protection.

Aim: Define the nature of changes of system of a lipid peroxidation and antioxidant protection and prove use of antioxidants in a complex intensive care for improvement of results of treatment of newborns and children of early age by a sepsis.

Research object: The research was conducted according to the drafted protocol. It included 156 patients aged from 7 days up to 3 years with various stages of the sepsis which complicated the course of acute inflammatory diseases of abdominal organs, a skin and soft tissues, genitourinary system and community-acquired pneumonia which admitted treatment to intensive care unit and an intensive care of SI of the National RT medical center during 2010 – 2014.

Research methods: clinical-biochemical, laboratory, functional and instrumental.

Results of a research: The complex analysis depending on development of organ dysfunction in groups of comparing and the main groups allowed to reveal that application of antioxidant therapy significantly reduces the frequency of development of complications. It is necessary to mark authentic lowering of duration of organ dysfunction against the background of the intensive therapy including реамбривин: kidney – for 17,2%, respiratory – for 18,2%, hepatic – for 25%, a consuming coagulopathy – for 42,3%. Also authentic lowering of frequency of development of nosocomial pneumonia by 5,1 times registered ($p < 0,05$). Switching on реамбривин in complex intensive therapy at patients with the heavy course of sepsis complicated by respiratory disorders significantly improves indices of antioxidant

protection, processes of a lipid peroxidation, and also gas exchange parameters in case of this status.

Improving of the oxygenating function of lungs gave the chance of an excommunication from the fan for 1,3 days earlier and, as a result, reduction of periods of stay in RUIT by 18,8% and LIRU by 21,9%. Switching on реамбривин in complex intensive therapy at patients with the heavy course of sepsis complicated by respiratory disorders significantly improves indices of antioxidant protection, processes of a lipid peroxidation, and also gas exchange parameters in case of this status.