

# КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Д. А. Евсеенко, <sup>1</sup>З. А. Дундаров, <sup>1</sup>Э. А. Надыров, <sup>2</sup>В. М. Майоров

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Гомельская областная специализированная клиническая больница, Гомель, Беларусь

*Введение.* У пациентов с циррозом печени острое кровотечение приводит к развитию окислительно-го стресса. Эти пациенты нуждаются в коррекции нарушений антиоксидантного статуса посредством комбинированного применения антиоксидантных комплексов с целью предотвращения развития синдрома полиорганной недостаточности.

*Цель исследования* – дать комплексную оценку эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острой кровопотерей на фоне цирроза печени.

*Материал и методы.* Всего в исследование были включены 92 пациента. Первую серию исследований ( $\Sigma n=59$ ) составили здоровые пациенты, пациенты с циррозом печени и с острой кровопотерей тяжелой степени тяжести, которым осуществлялась терапия в соответствии с клиническими протоколами. Вторая серия исследований ( $\Sigma n=51$ ) – пациенты с циррозом печени и острой кровопотерей тяжелой степени тяжести, которым осуществлялась терапия в соответствии с клиническими протоколами, а также коррекция нарушений антиоксидантного статуса при помощи внутривенного комбинированного введения лекарственных средств Реамберин и Флуимуцил спустя 24 и 48 часов от времени поступления в стационар. Контрольную группу (группу сравнения) составили здоровые лица ( $n=18$ ). Осуществляли исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов, состояния антиоксидантного статуса, уровня мочевой кислоты, мочевины сыворотки крови, уровня показателей эритроцитов, гемоглобина. Полученные данные сравнивались между собой в сериях исследований, их группах.

*Результаты.* Терапия в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения не ведет к должной коррекции нарушений антиоксидантного статуса пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей, характеризуется прооксидантной активностью сыворотки крови, а также высоким процентом индекса блеббинга лимфоцитов. Комбинированное внутривенное введение антиоксидантных комплексов Реамберин и Флуимуцил пациентам с циррозом печени и острой кровопотерей ведет к формированию выраженной антиоксидантной активности сыворотки крови, снижению индекса блеббинга лимфоцитов, повышению уровня мочевой кислоты, снижению уровня мочевины.

*Выводы.* Внутривенное комбинированное введение растворов Реамберин и Флуимуцил способно полностью компенсировать свободнорадикальный дисбаланс сыворотки крови пациентов с циррозом печени, осложненным острой кровопотерей, что снижает риск развития синдрома полиорганной недостаточности. Сыворотка крови этих пациентов характеризуется выраженной антиоксидантной активностью и, как следствие, – минимальными проявлениями блеббинга клеточной стенки лимфоцитов.

**Ключевые слова:** цирроз печени, острая кровопотеря, антиоксидантная активность сыворотки крови, блеббинг клеточной стенки лимфоцитов.

## COMPREHENSIVE ESSESSMENT OF ANTIOXIDANT THERAPY EFFECTIVENESS IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH ACUTE BLEEDING

<sup>1</sup>D. A. Evseenko, <sup>1</sup>Z. A. Dundarov, <sup>1</sup>E. A. Nadyrov, <sup>2</sup>V. M. Mayorov.

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Specialized Clinical Hospital, Gomel, Belarus

*Background.* In patients with cirrhosis, acute bleeding leads to the development of oxidative stress. These patients need correction of antioxidant status disorders through the combined use of antioxidant complexes in order to prevent the development of multiple organ failure syndrome.

*Objective* – to give a comprehensive assessment of antioxidant therapy effectiveness in cirrhotic patients with acute blood loss.

*Material and methods.* A total of 92 patients were included in the study. The first series of studies ( $\Sigma n = 59$ ) included healthy patients and patients with liver cirrhosis and severe acute blood loss, who were treated in accordance with clinical protocols. The second series of studies ( $\Sigma n = 51$ ) involved patients with severe liver cirrhosis and severe blood loss who underwent therapy in accordance with clinical protocols, as well as correction of antioxidant status disorders using combined intravenous administration of «Reamberin» and «Fluimucil» drugs after 24 and 48 hours from the time of admission to the hospital. The control group (comparison group) consisted of healthy individuals ( $n = 18$ ). A study was conducted on the blebbing of the cell wall of lymphocytes, the state of antioxidant status, the levels of uric acid, blood serum urea, the levels of red blood cell indices, hemoglobin. The data obtained were compared among themselves in series of studies, their groups.

*Results. The therapy in accordance with the clinical protocols of diagnosis and treatment does not lead to the proper correction of antioxidant status disorders of patients with cirrhosis and acute blood loss and is characterized by prooxidant activity of blood serum, as well as a high percentage of lymphocyte blebbing index. Combined intravenous administration of the «Reamberin» and «Fluimucil» antioxidant complexes to patients with cirrhosis and acute blood loss leads to the formation of pronounced antioxidant activity in blood serum, a decrease in the lymphocyte blebbing index, an increase in uric acid level, and a decrease in urea level.*

*Conclusions. Combined intravenous administration of «Reamberin» and «Fluimucil» solutions is able to compensate fully for free radical imbalance in the blood serum of patients with cirrhosis complicated by acute blood loss, which reduces the risk of multiple organ failure syndrome. The blood serum of these patients is characterized by pronounced antioxidant activity and, as a result, minimal manifestations of blebbing of the cell wall of lymphocytes.*

**Keywords:** liver cirrhosis, acute blood loss, antioxidant activity of blood serum, blebbing of the cell wall of lymphocytes.

**Автор, ответственный за переписку:**

Евсеев Дмитрий Александрович; Гомельский государственный медицинский университет;  
e-mail: ayvengoo@yandex.ru

**Corresponding author:**

Evseenko Dmitry; Gomel State Medical University;  
e-mail: ayvengoo@yandex.ru

**Для цитирования:**

Комплексная оценка эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острым кровотечением на фоне цирроза печени / Д. А. Евсеев, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров, В. М. Майоров // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 1. С. 68-75. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75>

**For citation:**

Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA, Mayorov VM. Integrated estimation of effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute bleeding on the background of liver cirrhosis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(1):68-75. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75>

## Введение

Тяжесть состояния пациентов, перенесших острую кровопотерю (ОК) на фоне синдрома портальной гипертензии, возникшего вследствие цирроза печени (ЦП), остается наиболее актуальной в структуре оказания квалифицированной помощи пациентам, находящимся на стационарном лечении в отделениях хирургии и реанимации. Неблагоприятный исход течения заболевания наблюдается у лиц пожилого возраста, пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией, а также при тяжелой степени тяжести ОК. Оказание специализированной помощи данной группе пациентов должно основываться на четком понимании ключевых патобиохимических механизмов, протекающих при данной патологии.

Достоверно известно, что наличие ОК на фоне ЦП характеризуется повышенным содержанием активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, наличием окислительного стресса (ОС): высоким процентом индекса блеббинга клеточной стенки лимфоцитов (ИБЛ), прооксидантной активностью сыворотки крови (ПОА), снижением уровня мочевой кислоты (МК) как естественного антиоксиданта, повышением концентрации мочевины сыворотки периферической крови [1, 2]. Указанная совокупность неблагоприятных факторов напрямую ведет к декомпенсации сниженной печеночной функции и, как следствие, – к инициированию развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [3].

Следует подчеркнуть, что ПОА, блеббинг клеточной стенки лимфоцитов являются потенциально обратимым состоянием [4, 5]. Исходя из

этого, предоставляется возможным их использование в качестве оценки степени эффективности проводимой антиоксидантной терапии пациентам с острым кровотечением на фоне цирроза печени [5] (рис. 1).

Лекарственные средства, представленные антиоксидантными комплексами, имеют разные механизмы как прямого, так и косвенного регулирования содержания в организме АФК, которые представлены соединениями с разным качественным и количественным химическим составом и имеющие неспаренный электрон на внешней орбитали.

Так, сукцинатсодержащий комплекс Реамберин является активным антигипоксантом/антиоксидантом направленного митохондриального действия [6]. Он подвергается окислению в шестой реакции цикла трикарбонных кислот (цикл Х. А. Кребса) при воздействии сукцинатдегидрогеназы, локализующейся преимущественно на внутренней поверхности мембраны митохондрий. Описанный механизм в итоге снижает чувствительность клетки к возникшей ишемии (гипоксии) и позволяет продуцировать энергию в митохондриальном аппарате клетки, что осуществляется благодаря повышению биологической активности сукцинатдегидрогеназы и улучшению транспорта как экзогенного, так и эндогенного сукцината внутрь митохондрий, что ведет к профилактике развития анаэробного метаболического фенотипа, характерного для пациентов с ПЦ и ОК [7, 8].

В свою очередь многочисленные литературные данные свидетельствуют о положительном применении L-ацетилцистеин-содержащих лекарственных средств, которые обладают выра-



**Рисунок 1.** – Схематичное изображение формирования прооксидантной активности сыворотки крови, блеббинга клеточной стенки лимфоцитов и потенциальной обратимости данного патологического состояния  
**Figure 1.** – Schematic representation of the formation of prooxidant activity of blood serum, bleeding of the cell wall of lymphocytes and the potential reversibility of this pathological condition

женными антиоксидантными свойствами [9, 10, 11, 12]. Известно, что предшественником синтеза глутатиона (GSH) является L-ацетилцистеин. GSH обладает выраженными антирадикальными свойствами благодаря наличию в своем составе тиольной (-SH) группы. Посредством окислительно-восстановительной модификации этой группы сенсорных белков осуществляется активация тирозинкиназного пути в ответ на повреждающее действие больших количеств АФК, активирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10, 12].

Формирование ПОА сыворотки крови, обусловленное большой концентрацией АФК, косвенно ведет к инициированию реакций ПОЛ. В свою очередь это является промежуточным звеном в развитии таких понятий, как системный коагулопатический дистресс-синдром (актуальный для пациентов с ЦП и ОК) и системный мембранный дестабилизирующий дистресс-синдром, которые проявляются реорганизацией с последующей дислокацией фосфобилипидного слоя клеточной стенки лимфоцитов (блеббинг) [13, 14].

Блеббинг – типовой патофизиологический обратимый динамический процесс частичной либо полной дислокации фосфобилипидного слоя клеточной стенки от цитоскелета лимфоцита вследствие взаимодействия с большим количеством АФК [5].

Блеббинг, являясь одним из возможных промежуточных этапов жизнедеятельности клетки, может иметь несколько исходов: сохранение клеточной физиологической активности, формирование микровезикул, которые характеризуются малым и большим диаметром по отношению к радиусу клетки-лимфоцита, а также клеточная гибель (апоптоз).

Современные литературные источники довольно полно описывают эффективность применения монотерапии антиоксидантными комплексами при разной патологии [15]. Однако клинические данные о состоянии антиоксидант-

ного статуса пациентов с ОК на фоне ЦП противоречивы, изучены недостаточно.

Авторами ранее проведено исследование, в котором доказана эффективность комбинированного применения антиоксидантных комплексов Реамберин и Флуимуцил в эксперименте с лабораторными животными [16]. В свою очередь эффективность клинического применения комбинации этих антиоксидантных комплексов остается неизученной, несмотря на научно-практическую значимость.

**Цель исследования** – дать комплексную оценку эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острой кровопотерей на фоне цирроза печени.

### Материал и методы

В исследование включены 92 пациента, которые находились на стационарном лечении в отделениях хирургии и реанимации УЗ «Гомельская областная клиническая специализированная больница» (ГОСКБ) и УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГГКБСМП) за период 2019 г., а также 18 здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил  $47,8 \pm 4,6$  года. Мужчин – 64,8%, женщин – 35,2%. Выполнены две серии клинических исследований.

В первую серию клинического исследования были включены здоровые лица и пациенты ( $n=59$ ) с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести, которым осуществлялась терапия в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 54 от 01.06.2017 г. «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Первая серия исследований включала группы в соответствии со степенью тяжести ЦП: пациенты ( $n=14$ ) с ЦП (класс тяжести А), пациенты ( $n=13$ ) с ЦП (класс тяжести В), пациенты ( $n=14$ ) с ЦП (класс тяжести С).

Во вторую серию клинического исследования были включены пациенты ( $n=51$ ) с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести, которым осуществлялась терапия в соответствии с вышеуказанным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также внутривенное комбинированное введение двух антиоксидантных комплексов: 400,0 мл 1,5% раствора Реамберина и 3,0 мл 10,0% раствора Флуимуцила в день поступления и на вторые сутки пребывания в стационаре. Вторая серия исследований, аналогично первой, была разделена на группы в со-

ответствии со степенью тяжести ЦП: пациенты (n=16) с ЦП (класс тяжести А), пациенты (n=19) с ЦП (класс тяжести В), пациенты (n=16) с ЦП (класс тяжести С).

Контрольную группу (группу сравнения, n=18) составили здоровые лица, включенные в первую серию исследований.

В исследование не были включены пациенты, находящиеся в терминальном состоянии, имеющие нестабильную гемодинамику, с вазопрессорной поддержкой, а также беременные женщины. Клиническое исследование осуществлено в соответствии с новым пересмотром Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013).

Клиническая диагностика осуществлялась на основании жалоб, сбора анамнеза заболевания, данных физикального осмотра, интерпретации полученных клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных методов исследования. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполнялась с помощью аппарата Olympus GIF-LV1 (ГГКБСМП) и Fujinon EG-530 (ГОСКБ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось при помощи аппаратов Mindray DC-7 (ГГКБСМП) и Aloka Prosound Alpha 6 (ГОСКБ). Сыворотка крови исследовалась на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-300 (ГГКБСМП, ГОСКБ). Количество эритроцитов и уровень гемоглобина крови исследовали при помощи гематологических анализаторов Sysmex XS-500i (ГГКБСМП) и Nihon Kohden Mek-6410K (ГОСКБ).

Оценка степени тяжести ОК осуществлялась при помощи расчета шокового индекса Альговера-Бурри (Allgover M., Burri C., 1967), формулы Мура (Moore M. D., 1959), а также классификации кровопотери по Брюссову (Брюссов П. Г., 1997). Степень тяжести ЦП оценивалась с помощью классификации Чайлд-Турко-Пью (классификация Чайлд) (Child C. G., Turcotte J. G., 1963; Pugh R. N., 1973).

Дана оценка состоянию антиоксидантного статуса (АОС) сыворотки крови, блеббинга клеточной стенки лимфоцитов (высчитан ИБЛ), уровней показателей МК, мочевины, гемоглобина, количества эритроцитов.

Исследование состояния АОС сыворотки крови осуществляли по методике, предложенной Т. В. Сиротой в модификации А. И. Грицука на спектрофотометре Ultrospec 1100 PRO (ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси») [17]. Исследование состояния блеббинга клеточной стенки лимфоцитов выполнялось в соответствии с классификацией, предложенной В. В. Мороз, при помощи микроскопа Axio Observer в режиме фазового контраста (ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси») [18].

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи программы Statistica 13.0 (Trial-версия). Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk test. Распределение числовых значений отличалось от закона нормального распределения. В этой связи цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнительного анализа между группами исследуемых использовался критерий Mann-Whitney U-test. Расчет мощности исследования производился с применением двустороннего t-критерия. ROC-анализ выполнен в пакете статистических программ MedCalc (Trial-версия). Построение объемной гистограммы выполнено в пакете прикладных программ Microsoft Office 2019 (Microsoft Excel). [19].

### Результаты и обсуждение

Для всех исследуемых с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести характерны: изменение цвета кожных покровов – от желтушного до желтушно-бледного, разная степень выраженности одышки, увеличение частоты сердечных сокращений, снижение уровня артериального давления, изменение цвета стула и мочи, общая слабость (табл. 1).

Сыворотка крови здоровых лиц характеризовалась выраженной антиоксидантной активностью с минимальными проявлениями блеббинга клеточной стенки лимфоцитов. Пациенты, перенесшие тяжелую степень ОК на фоне ЦП, имели выраженную ПОА сыворотки крови. Спустя двое суток от поступления отмечено сохранение состояния с тенденцией к незначительному снижению ПОА. Все группы пациентов, согласно классу тяжести ЦП, имели массивное формирование микровезикул (блебб) на поверхности лимфоцитарной клетки, что является морфологическим ответом организма на постепенное формирование органной декомпенсации. Сыворотка крови характеризовалась пониженным содержанием МК с сохранением тенденции к повышению ее концентрации в соответствии со степенью тяжести ЦП, а также незначительному снижению уровня мочевины в ответ на проведение терапии. Следует отметить, что пациентам осуществлялась гемотрансфузия одногруппной эритроцитарной массы в соответствии со степенью тяжести ОК, что привело к повышению уровня показателей количества эритроцитов, гемоглобина.

Вторая серия представляла собой исследование ответа организма пациентов на внутривенное введение комбинации двух антиоксидантных комплексов – Реамберин и Флуимуцил, а также проведение стандартной схемы лечения (табл. 2).

**Таблица 1.** – Лабораторные показатели у пациентов с циррозом печени и тяжелой степенью тяжести кровопотери**Table 1.** – Laboratory indicators in patients with cirrhosis of the liver and severe severity of blood loss

Класс тяжести цирроза печени	Группа	Время поступления	Показатель					
			АОС, %	ИБЛ, %	Мочевая кислота, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Нб, г/л	Er×10 <sup>12</sup>
Здоровые лица	1 (n=18)	-	+64,8 [+41,2; +114,8]	4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]	10,3 [10,1; 14,0]	131,6 [126,4; 158,3]	4,85 [4,3; 6,4]
А	2 (n=14)	24	-79,25 [-113,5; -34,1] p<0,001*	53,5 [37,5; 95,4] p<0,001*	220,5 [187,2; 234,5] p<0,001*	47,3 [45,6; 49,5] p<0,001*	83,85 [73,1; 104,8] p<0,001*	2,4 [0,9; 3,1] p<0,001*
		48	-75,95 [-93,5; -27,5] p<0,001**	51,4 [19,8; 64,4] p<0,001**	231,6 [198,1; 245,5] p<0,001**	40,1 [38,5; 42,3] p<0,001**	87,05 [73,7; 105,6] p<0,001**	2,35 [1,2; 3,1] p<0,001**
В	3 (n=13)	24	-84,3 [-152,4; -68,1] p<0,001*	55,6 [43,0; 95,0] p<0,001*	195,3 [155,1; 201,5] p<0,001*	58,2 [58,1; 62,0] p<0,001*	85,2 [78,6; 110,0] p<0,001*	3,0 [2,1; 4,0] p<0,001*
		48	-80,0 [-107,7; -40,0] p<0,001**	50,3 [24,7; 75,5] p<0,001**	201,0 [170,1; 215,7] p<0,001**	54,2 [53,9; 57,8] p<0,001**	88,6 [82,0; 113,3] p<0,001**	3,1 [2,2; 4,0] p<0,001**
С	4 (n=14)	24	-107,2 [-163,7; -73,2] p<0,001*	61,95 [44,2; 89,2] p<0,001*	134,8 [102,3; 149,0] p<0,001*	57,9 [56,2; 60,1] p<0,001*	96,4 [65,2; 102,4] p<0,001*	2,05 [1,9; 3,9] p<0,001*
		48	-99,45 [-150,2; -66,5] p<0,001**	57,7 [16,2; 71,7] p<0,001**	147,2 [114,7; 161,1] p<0,001**	53,1 [51,5; 55,8] p<0,001**	90,55 [75,7; 106,2] p<0,001**	2,8 [2,3; 4,3] p<0,001**

Примечание –

\* – для 24-часового интервала времени в сравнении со здоровыми лицами;

\*\* – для 48-часового интервала времени в сравнении со здоровыми лицами

Для повышения информативности представления данных о состоянии АОС и ИБЛ пациентов с ЦП и тяжелой степенью тяжести ОК до и после коррекции нарушений АОС, спустя 24 часа от момента поступления пациентов в стационар было выполнено построение объемной гистограммы в пакете прикладных программ Microsoft Office 2019 (рис. 2).

Группа пациентов с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести после осуществления коррекции нарушений антиоксидантного статуса имела показатели, которые характеризовались положительной динамикой в сравнении с серией исследований № 1: сыворотка крови групп пациентов уже спустя сутки после осуществления антиоксидантной терапии приобрела антиоксидантный характер, имела низкое содержание мочевины. В свою очередь это привело к снижению количества АФК и к последующей обратимости патологического состояния клеточной стенки лимфоцитов, на что указывает ИБЛ, полученный в ходе исследования. Отмечен рост естественного

антиоксиданта: МК. Спустя двое суток выявлено усиление как активности АОС сыворотки крови, так и снижение процента ИБЛ в ответ на продолжение антиоксидантной терапии. Так же как и в серии исследований № 1, гемотрансфузия одноклассной эритроцитарной массы привела к физиологической стабилизации показателей количества эритроцитов и уровня гемоглобина.

С целью определения информативности показателя ИБЛ для определения вероятности развития ОС в зависимости от состояния АОС выполнен ROC-анализ, который обобщен в таблице 3.

Таким образом, при пороговом значении ИБЛ >15,8 у пациентов с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести можно определить вероятность развития ОС, который требует коррекции нарушений антиоксидантного статуса.

В ходе исследования полученные данные указывают на наличие выраженной антиоксидантной активности сыворотки крови, которая характеризуется высоким процентом антиок-

**Таблица 2.** – Лабораторные показатели у пациентов с циррозом печени и тяжелой степенью тяжести кровопотери после коррекции нарушений антиоксидантного статуса путем комбинированного внутривенного введения растворов Реамберина и Флуимуцила

**Table 2.** – The second series of studies. Patients with cirrhosis and severe severity of blood loss after correction of antioxidant status disorders using combined intravenous administration of «Reamberin» and «Fluimucil» solutions

Класс тяжести цирроза печени	Группа	Время поступления	Показатель					
			АОС, %	ИБЛ, %	Мочевая кислота, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Hb, г/л	Er×10 <sup>12</sup>
А	5 (n=16)	24	+8,9 [-0,9; +14,9] p1a<0,001 p3<0,001*	8,7 [8,35; 10,35] p1a<0,001 p3<0,001*	313,75 [273,5; 320,65] p1a<0,001 p3<0,001*	16,8 [15,25; 17,6] p1a<0,001 p3<0,001*	90,65 [84,05; 106,75] p3<0,001*	3,4 [1,65; 4,3] p1a=0,030 p3<0,001*
		48	+20,2 [+17,25; +21,9] p2a<0,001 p3<0,001**	8,55 [4,45; 9,65] p2a<0,001	334,55 [293,8; 341,25] p2a<0,001 p3=0,003**	15,6 [11,05; 17,0] p2a<0,001 p3=0,012**	101,6 [92,65; 130,55] p2a=0,043 p3=0,003**	3,6 [2,9; 4,65] p2a=0,001 p3<0,001**
В	6 (n=19)	24	+6,1 [0,9; +11,9] p1b<0,001 p3<0,001*	9,1 [8,7; 11,9] p1b<0,001 p3=0,023*	301,4 [260,4; 311,0] p1b<0,001 p3<0,001*	17,9 [16,5; 19,1] p1b<0,001 p3<0,001*	88,8 [58,6; 108,4] p3<0,001*	3,6 [2,3; 5,1] p3=0,002*
		48	+16,2 [+10,3; +21,2] p2b<0,001 p3**<0,001	8,7 [8,4; 11,6] p2b<0,001 p3=0,029**	326,5 [266,8; 336,2] p2b<0,001 p3<0,001**	16,8 [13,4; 18,3] p2b<0,001 p3<0,001**	93,2 [64,5; 112,1] p3<0,001**	3,7 [2,5; 5,1] p3=0,003**
С	7 (n=16)	24	+2,75 [-0,85; +10,6] p1c<0,001 p3<0,001*	10,8 [6,15; 12,2] p1c<0,001 p3=0,035*	291,1 [203,85; 356,55] p1c<0,001 p3<0,001*	18,6 [12,7; 20,9] p1c<0,001 p3=0,004*	84,15 [70,95; 109,65] p3<0,001*	3,2 [1,75; 3,9] p3<0,001*
		48	+12,95 [+8,55; +20,85] p2c<0,001 p3<0,001**	9,25 [4,65; 10,75] p2c<0,001	316,95 [229,8; 382,45] p2c<0,001 p3=0,001**	17,25 [11,3; 19,55] p2c<0,001 p3=0,019**	86,2 [71,25; 104,5] p3<0,001**	3,35 [1,95; 4,05] p3<0,001**

Примечание –

1а, 1b, 1с – в сравнении с 24-часовым интервалом времени для пациентов с ЦП (А, В, С) и легкой степенью тяжести кровопотери без коррекции нарушений антиоксидантного статуса;

2а, 2b, 2с – в сравнении с 48-часовым интервалом времени для пациентов с ЦП (А, В, С) и легкой степенью тяжести кровопотери без коррекции нарушений антиоксидантного статуса;

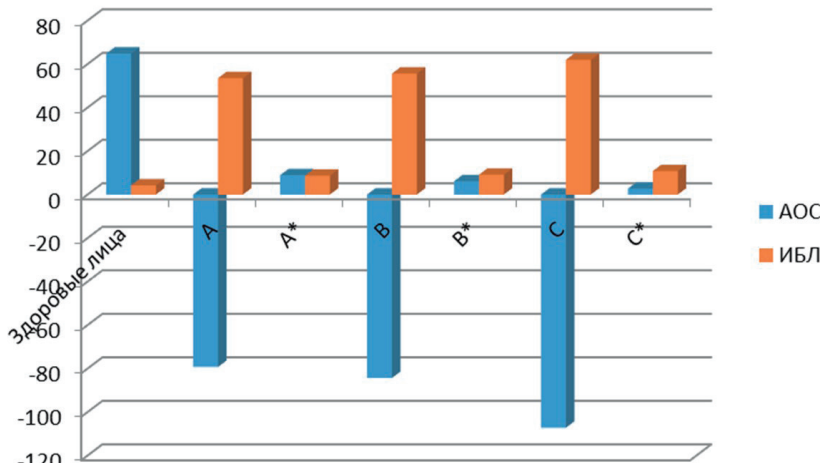
3\* – в сравнении с контролем; 3\*\* – в сравнении с контролем для 48-часового интервала времени.

сидантного статуса, низким процентом индекса блеббинга лимфоцитов, у здоровых лиц. Наличие ЦП, остро возникшей гиповолемии вследствие кровопотери ведет к истощению антиоксидантного потенциала сыворотки крови с превалированием процессов образования свободных радикалов в органах и тканях, что ведет к иницированию процессов перекисного окисления липидов и, как следствие, к блеббингу клеточной стенки лимфоцитов. Отмечено, что процентное соотношение терминального блеббинга к суммарному блеббингу неуклонно возрастает по мере увеличения степени тяжести ЦП, что напрямую свидетельствует о морфологическом подтверждении прогрессирования повреждения клеточной стенки и соответствует понятию

системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома [13].

Таким образом, в условиях окислительного стресса, ассоциированного с наличием ЦП и ОК, можно говорить о наличии системного нарушения клеточного и субклеточного гомеостаза с последующим истощением АОА организма и накоплением большого количества патологических метаболитов: АФК, мочевины.

В ходе исследования установлено, что терапия в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения не ведет к должной коррекции нарушений антиоксидантного статуса организма и проявляется на первые и вторые сутки со дня поступления пациентов в стационар выраженной прооксидантной активностью сыворотки



Примечание: А, В, С – группы пациентов со степенью тяжести ЦП согласно классификации Чайлд-Турко-Пью после осуществления терапии согласно клиническому протоколу диагностики и лечения; А\*, В\*, С\* – группы пациентов со степенью тяжести ЦП согласно классификации Чайлд-Турко-Пью после осуществления терапии согласно клиническому протоколу диагностики, и лечения и комбинированной антиоксидантной терапии

Note: A, B, C – groups of patients with a severity of LC according to the C.G. Child, J.G. Turcotte, R.N. Pugh classification after treatment according to the clinical protocol of diagnosis and treatment; A \*, B \*, C \* – groups of patients with severity of LC according to the C.G. Child, J.G. Turcotte, R.N. Pugh classification after treatment according to the clinical protocol for diagnosis and treatment and combined antioxidant therapy

**Рисунок 2.** – Состояние уровня антиоксидантной активности сыворотки крови, индекса блеббинга клеточной стенки лимфоцитов у пациентов с острой кровопотерей тяжелой степени тяжести на фоне цирроза печени

**Figure 2.** – Schematic representation of the formation of prooxidant activity of blood serum, blebbing of the cell wall of lymphocytes and the potential reversibility of this pathological condition

**Таблица 3.** – ROC-анализ показателей АОС и ИБЛ у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей тяжелой степени тяжести

**Table 3.** – ROC-analysis of AOS and IBL in patients with cirrhosis and severe blood loss

Класс тяжести цирроза печени (Чайлд-Турко-Пью)	АОС	ИБЛ
A	1. 100,0% 2. p<0,001 3. ≤-41,6 4. 76,8-100,0 5. 81,5-100,0	1. 100,0% 2. p<0,001 3. >15,8 4. 76,8-100,0 5. 81,5-100,0
B	1. 100,0% 2. p<0,001 3. ≤-32,1 4. 75,3-100,0 5. 81,5-100,0	1. 100,0% 2. p<0,001 3. >15,8 4. 75,3-100,0 5. 81,5-100,0
C	1. 100,0% 2. p<0,001 3. ≤-40,2 4. 76,8-100,0 5. 81,5-100,0	1. 100,0% 2. p<0,001 3. >15,8 4. 76,8-100,0 5. 81,5-100,0

Примечание – АОС – антиоксидантный статус сыворотки крови; ИБЛ – индекс блеббинга клеточной стенки лимфоцитов; 1. – Площадь под ROC-кривой; 2. – Статистическая значимость; 3. – Пороговое значение показателя; 4. – Чувствительность; 5. – Специфичность

крови. Это явление сопровождается высоким процентом индекса блеббинга лимфоцитов, который свидетельствует о значительных структурных повреждениях клеточной мембраны, являющихся основой для развития СПОН. Ограничение возможности полноценного протекания синтетических процессов в организме на фоне прооксидантной активности сыворотки крови дает прямую предпосылку для формирования состояния гиперметаболизма, который характеризуется выраженным катаболизмом. В свою очередь это косвенно проявляется снижением содержания МК (как естественного антиоксиданта, опосредованно направленного на «нейтрализацию» избытка АФК), повышением концентрации мочевины, что является одним из ключевых доступных маркеров формирования СПОН с соответствующими клиническими проявлениями.

Комбинированное внутривенное использование антиоксидантных комплексов Реамберин и Флуимуцил у пациентов с ЦП, осложненным ОК, ведет к формированию стойкой выраженной АОА сыворотки крови с последующими минимальными проявлениями микровезикул на поверхности лимфоцитарной клетки.

Полученные данные подтверждают обратимость системного повреждения клеточных мембран при своевременном начале лечения. Указанное явление есть патогенетическое обоснование профилактики развития СПОН, которое ведет к выраженному положительному эффекту лечения данной группы пациентов и связано со своевременным ингибированием начальных стадий свободно-радикальных реакций, что прерывает цепочку процессов внутриклеточного повреждения.

### Выводы

1. Выраженная гипоксия вследствие ОК на фоне ЦП ведет к истощению АОА сыворотки крови с последующим развитием окислительного стресса, который характеризуется прооксидантной активностью сыворотки крови и высоким процентом блеббинга клеточной стенки лимфоцитов.

2. Свободно-радикальный дисбаланс в системе анти- прооксидантной активности сыворотки

ведет к дисфункции метаболизма: снижению концентрации мочевой кислоты и повышению концентрации мочевины.

3. Консервативная терапия в полной мере не способна компенсировать свободнорадикальный дисбаланс организма и снизить процессы ПОЛ, что ведет к развитию СПОН.

4. Раннее включение в схему лечения антиоксидантных лекарственных средств (Реамберин и Флуимуцил) является эффективным компонентом в коррекции нарушений антиоксидантного статуса и улучшает результаты лечения пациентов с ЦП, осложненным ОК.

### References

- Zyblev SL, Dundarov ZA. Antioksidantnaya aktivnost krovi bolnyh s ostrym gastroduodenalnym krvotecheniem. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2013;1(05):13-23. (Russian).
- Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(25):8082-8091. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
- Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(5):1864-1872. doi: 10.1002/hep.24622.
- Moroz VV, Salmina AB, Fursov AA, Mihutkina SV, Linev KA, Hahmaeva SV. Novye aspekty razvitiya sistemnoj vospalitelnoj reakcii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008;4(6):5-8. doi: 10.15360/1813-9779-2008-6-5.
- Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA, Fomchenko NE, Velichko AV. Blebbing plazmolemmy limfocitov perifericheskoy krovi kak marker oksidativnogo stressa. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatelnosti*. 2019;2(22):30-35. (Russian).
- Ivnickij JuJu, Golovko AI, Sofronov GA. Jantarnaja kislota v sisteme sredstv metabolicheskoy korrekcii funkcionalnogo sostojaniya i rezistentnosti organizma. Sankt-Peterburg: Lan; 1998. 82 p. (Russian).
- Afanasev VV. Klinicheskaja farmakologija reamberina. Sankt-Peterburg: Taktik-Studio; 2005. 44 p. (Russian).
- Lukjanova LD. Rol bioenergeticheskikh narushenij v patogeneze gipoksii. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja terapija*. 2004;(2):2-11. (Russian).
- Shherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin JuV, Savchuk MM, Dzjadzko AM, Rummo OO. Vlijanie sevoflurana i acetyl-cisteina na ishemičeski-reperuzionnoe povrezhdenie pečeni donora so smertju mozga. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013;15(1):39-44. doi: 10.15825/1995-1191-2013-1-39-44. (Russian).
- Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research*. 2018;52(7):751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
- Salamon S, Kramar B, Marolt T, Poljsak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants*. 2019;8:111. doi: 10.3390/antiox8050111.
- Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Aktivnye formy kisloroda v fiziologii i patologii kletki. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2015;14(2):13-22. (Russian).
- Vlasov AP, Trofimov VA, Vlasova TI, Vlasov PA, Myshkina NA. Sistemnyj membranodestabilizirujushhij distress-sindrom v hirurgii: ponjatie, patogenez, diagnostika. *Hirurgija. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;(5):25-30. doi: /10.17116/hirurgia201905125. (Russian).
- Vlasov AP, Trofimov VV, Vlasova TI, Myshkina NA. Ponjatie sistemnogo koagulopaticeskogo distress-sindroma v hirurgii, ego patogenez i principy profilaktiki. *Hirurgija. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;(9):66-72. doi: 10.17116/hirurgia201909166. (Russian).
- Milatovic D, Gupta R. Antioxidants in Prevention and Treatment of Diseases and Toxicity. In: Gupta R, Srivastava A, Lall R, editors. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. London: Springer; 2019. p. 205-213. doi: 10.1007/978-3-030-04624-8\_14.
- Evseenko DA, Dundarov ZA, Gricuk AI, Nadyrov JeA. Differencirovannyj podhod k korrekcii narushenij antioksidantnogo statusa laboratornyh zhivotnyh s ostroj krvopoterej na fone cirroza pečeni. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2019;8(4):565-577. (Russian).
- Gricuk AI, Sirota TV, Dravica LV, Kredok EA. Ocenka sostojaniya antioksidantnoj aktivnosti sleznoj zhidkosti. *Biomedicinskaja himija*. 2006;52(6):601-607. http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2006-52-6-601/ (Russian).
- Moroz VV, Salmina AB, Fursov AA, Mihutkina SV, Linev KA, Shahmaeva SV. Novye aspekty razvitiya sistemnoj vospalitelnoj reakcii posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Obshhaja reanimatologija*. 2008;4(6):5-8. (Russian).
- Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva: MediaSfera; 2002. 312 p. http://padabum.com/d.php?id=10709. (Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

#### Сведения об авторах:

Евseenko Дмитрий Александрович; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: ayvengoo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6835-779X

Дундаров Залимхан Анварбекович, д-р мед. наук, проф.; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: z.dundarov@gmail.com

Надыров Эльдар Аркадьевич, канд. мед. наук, доц.; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Майоров Вадим Михайлович, канд. мед. наук, доц.; УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница»; e-mail: vadim.mayorov1973@mail.ru;

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

#### Information about authors:

Evseenko Dmitry; Gmel State Medical University; e-mail: ayvengoo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6835-779X

Dundarov Zalichman, PhD, MD (Medicine), Professor; Gmel State Medical University; e-mail: z.dundarov@gmail.com

Nadyrov Eldar; PhD (Medicine), Associate Professor; Gmel State Medical University; e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Mayorov Vadim; PhD (Medicine), Associate Professor; Gmel Regional Specialized Clinical Hospital; e-mail: vadim.mayorov1973@mail.ru

Поступила: 15.04.2020

Принята к печати: 22.04.2020

Received: 15.04.2020

Accepted: 22.04.2020