

Влияние метаболической терапии на лёгочную дисфункцию у больных акушерским сепсисом

А. Ю. ЯКОВЛЕВ¹, Р. М. ЗАЙЦЕВ¹, П. С. ЗУБЕЕВ², К. В. МОКРОВ²,
А. В. БАЛАНДИНА², Н. Н. ГУЩИНА¹, В. Е. КУЧЕРЕНКО¹

¹ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород

² Городская больница № 33, Нижний Новгород

Metabolic Therapy and Pulmonary Dysfunction in Patients with Obstetric Sepsis

A. YU. YAKOVLEV, R. M. ZAITSEV, P. S. ZUBEEV, K. V. MOKROV,
A. V. BALANDINA, N. N. GUSHCHINA, K. E. KUCHERENKO

N.A.Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

Municipal Hospital No. 33, Nizhny Novgorod

Оценен вклад сукцинатсодержащего инфузионного препарата реамберин в коррекцию лёгочных метаболических и респираторных нарушений у больных акушерским послеродовым сепсисом. Проспективное рандомизированное исследование проведено у 43 больных послеродовым акушерским сепсисом, осложнённым полиорганной недостаточностью (оценка по шкале SOFA 8–10 баллов). В 1-ю группу вошли 19 больных, во 2-й группе (24 пациента) дополнительно в течение 8 суток вводился реамберин в количестве 800 мл/сутки. Исследовались вено-артериальная разница по глюкозе, лактату, пирувату, диеновым конъюгатам, малоновому диальдегиду и церулоплазмину. Газовый состав крови исследовали на аппарате «Ciba Corning-45». У больных акушерским сепсисом отмечается снижение метаболической активности лёгких с преобладанием анаэробного метаболизма глюкозы и снижением активности внутрилёгочной антиоксидантной защиты. Включение реамберина в комплексную терапию акушерского сепсиса способствует поддержанию исходного баланса анаэробных и аэробных лёгочных метаболических процессов, что обеспечивает сокращение сроков их декомпенсации и восстановление респираторной функции лёгких.

Ключевые слова: акушерский сепсис, лактат, пируват, реамберин, сукцинат.

The role of reamberin, a succinate-containing infusion preparation in correlation of pulmonary metabolic and respiratory disturbances in patients with obstetric puerperal sepsis was estimated. The prospective randomized study enrolled 43 patients with puerperal obstetric sepsis complicated by polyorganic deficiency (SOFA 8-10). Nineteen patients of the 1st group and 24 patients of the 2nd group were additionally treated with reamberin in a dose of 800 ml/day for 8 days. The venous and arterial difference by glucose, lactate, pyruvate, diene conjugates, malondialdehyde and ceruloplasmin was investigated. The blood gases were determined with the Ciba Corning 45 apparatus. Lower metabolic activity of the lungs with prevalence of the glucose anaerobic metabolism and lower activity of the intrapulmonary antioxidant protection were observed in the patients with obstetric sepsis. The use of reamberin in the complex therapy of obstetric sepsis promoted maintenance of the initial balance and anaerobic and aerobic pulmonary metabolism, thus providing shorter terms of the decompensation and recovery of the lungs respiratory function.

Key words: obstetric sepsis, lactate, pyruvate, reamberin, succinate.

При развитии полиорганной недостаточности (ПОН) дыхательная дисфункция у больных сепсисом имеет доминирующее значение в прогнозе заболевания и рассматривается как одна из основных причин летальных исходов [1–3]. Лёгкие являются органом с высокой степенью интенсивности метаболических процессов. При патологических состояниях макроорганизма и самого лёгкого адаптационно-компенсаторная перестройка тканевого обмена, выделительной и газообмен-

ной функций требует ещё больших энергетических затрат [4, 5].

Основным направлением в лечении развившейся дыхательной дисфункции является респираторная терапия [6], в то время как своевременное улучшение метаболических процессов в лёгких может внести дополнительный вклад в купирование острой дыхательной недостаточности (ОДН) и снижение материнской смертности.

Цель настоящего исследования — оценить вклад сукцинатсодержащего инфузионного препарата реамберин в коррекцию лёгочных метаболических и респираторных нарушений у больных акушерским послеродовым сепсисом.

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190. Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко

Динамика метаболических показателей венозной крови (M±SD)

Группа больных	Исходно	Этапы исследования							
		В конце 1-й инфузии реамберина	Через 2 часа после 1-й инфузии реамберина	1 сутки после операции (до введения реамберина)	1 сутки после операции (в конце введения реамберина)	1 сутки после операции (через 2 часа после введения реамберина)	2 суток после операции	5 суток после операции	8 суток после операции
1-я	0,28±0,03	—	—	0,21±0,02*	Глюкоза ^{в-а} разница, ммоль/л	—	0,18±0,02*	0,17±0,03*	0,19±0,02*
2-я	0,25±0,03	0,31±0,02*	0,28±0,03	0,28±0,03#	—	0,26±0,03#	0,24±0,03#	0,25±0,02#	
1-я	0,095±0,009	—	—	0,049±0,005*	Лактат ^{в-а} разница, ммоль/л	—	-0,036±0,005*	-0,042±0,008*	-0,034±0,006*
2-я	0,101±0,011	0,104±0,06*	0,098±0,007	0,055±0,004*	—	0,051±0,006*	-0,013±0,003*#	0,020±0,004*#	0,029±0,005*#
1-я	17,5±1,4	—	—	15,0±1,7	Пируват ^{в-а} разница, мкмоль/л	—	10,2±1,1*	4,9±0,7*	7,6±1,1*
2-я	17,1±1,1	19,9±1,0*	18,4±1,4	15,8±1,5	—	15,2±1,3	12,9±0,9*	8,7±1,0*#	10,1±0,9*#
1-я	0,027±0,003	—	—	0,011±0,002*	ДК ^{в-а} разница, ед.оп.пл./ол	—	-0,013±0,003*	-0,011±0,002*	-0,010±0,002*
2-я	0,028±0,004	0,022±0,004	0,018±0,002*	0,013±0,002*	—	0,014±0,003*	0,010±0,002*#	0,015±0,003*#	0,018±0,003*#
1-я	0,38±0,05	—	—	0,22±0,04*	МДА ^{в-а} разница, мкмоль/л	—	0,09±0,02*	0,10±0,02*	0,14±0,03*
2-я	0,40±0,04	0,41±0,06	0,38±0,05	0,27±0,05*	—	0,28±0,05*	0,19±0,03*#	0,22±0,04*#	0,21±0,05*
1-я	-9,9±1,3	—	—	5,5±1,1*	Церулоплазмин ^{в-а} разница, мг/л	—	12,1±1,2*	11,5±1,6*	8,4±0,9*
2-я	-9,2±0,8	-8,3±0,6	-7,5±1,0*	4,8±0,7*	—	5,0±1,0*	8,5±1,4*#	7,3±1,1*#	4,5±0,8*#

Примечание. * — достоверность относительно исходного уровня ($p < 0,05$); # — достоверность относительно значений 1-й группы на одинаковых этапах исследования ($p < 0,05$).

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование проведено в период 2002—2008 гг. у 43 больных послеродовым акушерским сепсисом, осложнённым полиорганной недостаточностью (оценка по шкале SOFA 8—10 баллов). Диагноз сепсиса определялся по клиническим, лабораторным критериям и подтверждался положительными результатами посевов крови. Всем больным проводилась антибактериальная инфузионная терапия, коррекция нарушений водно-электролитного баланса (ВЭБ), парентеральное и энтеральное питание (до 3000 ккал/сутки). Адекватная оксигенация обеспечивалась длительной ИВЛ в связи с развитием у больных острой дыхательной недостаточности (ОДН).

В зависимости от применения реамберина больные были разделены на 1-ю группу (19 больных) и 2-ю группу (24 пациента), сравнимые по тяжести исходного состояния, сопутствующей патологии и сложности оперативного вмешательства. Во 2-й группе больным дополнительно с момента начала послеоперационной интенсивной терапии в течение 8 суток со скоростью 180 мл/час вводился реамберин в количестве 800 мл/сутки.

Исследование молочной, пировиноградной кислот, церулоплазмина и глюкозы венозной крови проводилось при помощи унифицированных методик [7]. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом на биохемилуминометре «БХЛ-06» (разработка Нижегородского НИЦ «Биоавтоматика») — методом индуцированной хемилуминесценции [8]. Первичные молекулярные продукты липопероксидации — диеновые коньюгаты (ДК) определяли УФ-спектрофотометрическим способом на длине волны 232 нм. Вторичные продукты ПОЛ — малоновый диальдегид (МДА) определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой и последующей фотометрией на КФК-3. Газовый состав крови исследовали на аппарате «Ciba Corning-45».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Exel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий сравнения Краскела-Уоллиса ANOVA. Значения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

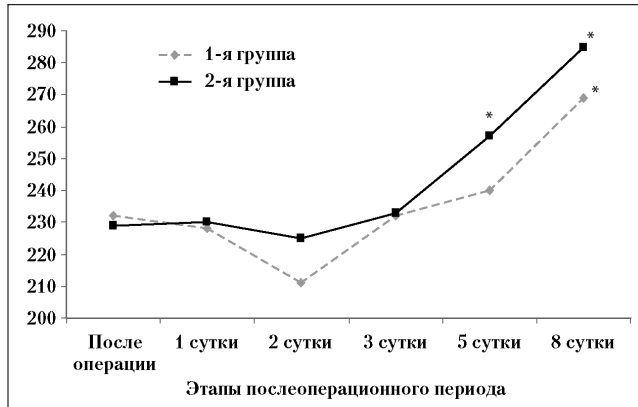
У пациентов после санации очага акушерского сепсиса в брюшной полости отмечалось сниженное потребление глюкозы в малом круге кровообращения (таблица). Во 2-й группе в конце первой инфузии реамберина вено-артериальная разница по глюкозе увеличивалась, но по окончании введения антигипоксанта регистрировался регресс повышенной метаболической активности лёгочной паренхимы. Через сутки после радикальной санации абдоминального очага сепси-

са потребление глюкозы в малом круге кровообращения снижалось на 25% у больных 1-й группы, в то время как у больных 2-й группы снижения вено-артериальной разницы по глюкозе не отмечалось. Во время инфузии изучаемого препарата во вторые сутки достоверного роста потребления глюкозы лёгкими не происходило. В 1-й группе больных минимальные значения потребления глюкозы отмечены на 5-е сутки терапии, во 2-й — метаболизм глюкозы в лёгких оставался на уровне значений при поступлении в отделение реанимации. Таким образом, потребление глюкозы лёгочной паренхимой у больных, не получавших антигипоксическую терапию, значительно снижалось с первых послеоперационных суток, в то время как при включении реамберина в программу терапии после кратковременного увеличения метаболической активности во время первой инфузии изучаемого препарата сохранялся исходный уровень потребления этого важнейшего для лёгких метаболита.

При переводе больных в реанимацию метаболизм лактата в лёгких был снижен, но при этом сохранялись положительные значения вено-артериальной разницы по этому важному метаболиту, отражающему активность анаэробных процессов энергообразования. Но ко вторым суткам после операции артериальные значения лактата значительно превышали венозные, что определило отрицательные цифры вено-артериальной разницы. Артериальная гиперлактатемия значительно превышала венозные значения у пациенток 1-й группы на протяжении всех последующих этапов исследования. Во 2-й группе больных метаболизм лактата в малом круге кровообращения восстанавливался с 5-х послеоперационных суток.

Высокий уровень потребления пирувата лёгкими при поступлении постепенно снижался у всех исследуемых больных при сохранении положительных значений вено-артериальной разницы по пирувату. Минимальные значения этого показателя определялись на 5-е сутки после операции. В группе с дополнительным введением реамберина в комплекс интенсивной терапии тенденция к снижению метаболизма пирувата была менее выраженной. В первые сутки введение экзогенного сукцината привело даже к кратковременному росту потребления пирувата лёгочной тканью.

Выявленные при переводе из операционной сниженные значения вено-артериальной разницы ДК, МДА и церулоплазмينا отражали субкомпенсацию внутрилёгочных процессов липопероксидации. В течение двух суток после операции значения первичных продуктов ПОЛ стали отрицательными, а нарушения лёгочного обмена церулоплазмينا регистрировались уже на следующий послеоперационный день. При этом артериальные значения МДА не превышали ве-



Динамика индекса оксигенации у больных исследуемых групп.

* — достоверность относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

нозные, поэтому у больных, вошедших в исследование, не регистрировались грубые декомпенсированные нарушения ПОЛ в лёгких, характерные для острого респираторного дистресс-синдрома, а возникшие лёгочные нарушения носили во многом обратимый характер.

Положительные эффекты реамберина в отношении внутрилёгочной системы ПОЛ/АОС проявлялись в сдерживании процессов активации образования первичных и вторичных продуктов липопероксидации, а также в сокращении сроков их декомпенсированных значений после операции.

Исходно сниженный индекс оксигенации, определяемый в условиях проводимой ИВЛ, показывает значительные нарушения респираторной лёгочной функции, соответствующие диагностическим критериям острого лёгочного повреждения (рисунок). Положительная динамика от комплекса проводимой интенсивной терапии получена у больных 1-й группы на 8-е сутки, у больных 2-й группы — на 5-е сутки интенсивной терапии. Средняя продолжительность ИВЛ у больных 1-й группы составила — 15,1 суток, во 2-й группе — 12,9 суток.

Обсуждение результатов

Основным источником энергии для лёгких является глюкоза, направленность метаболизма которой характеризует вено-артериальная разницы продуктов гликолиза. Скорость утилизации глюкозы в клетках лёгких лимитируется скоростью её транспорта через мембрану, поэтому в процессе формирования лёгочной дисфункции создаются условия, нарушающие энергообмен [9—11]. По данным литературы, пик нарушений метаболизма молочной кислоты в лёгких приходится на вторые сутки от начала клиники острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при этом метаболические нарушения часто предшествуют нарушению газообменной функции

лёгких, а компенсация ОДН следует за восстановлением лёгочного метаболизма и детоксикации [12—15]. Повреждения клеточных элементов лёгочной паренхимы приводят к диффузному уплотнению мембран метаболически активных клеточных структур и уменьшению их проницаемости для многих энергетических субстратов, в первую очередь для глюкозы. Развитие энергодефицита в условиях гипоксии лёгочной ткани может способствовать дальнейшему усугублению кислородной задолженности организма и активно влиять на летальность и продолжительность госпитализации [16].

Следует отметить, что инфузии реамберина в первые и вторые сутки не сопровождались гиперпродукцией лактата в лёгких при росте потребления глюкозы, что указывает на поддержание аэробного лёгочного метаболизма экзогенным сукцинатом на этом этапе интенсивной терапии.

Сукцинатзависимость метаболических процессов в митохондриях лёгких сопоставима с таковой в печени. Энергетическая система митохондрий лёгкого чутко реагирует на скорость кровотока в лёгочной ткани и степень её воздушности, поэтому применение инфузионных препаратов янтарной кислоты на ранних этапах интенсивной терапии, до развития грубых морфологических изменений лёгких, приобретает особо важное значение у пациентов с прогрессирующими клиническими проявлениями лёгочной дисфункции [3].

При оценке метаболизма пирувата в лёгких особо следует подчеркнуть расположенность фермента пируватфосфотрансферазы в митохондриях лёгочных клеток, а не в цитоплазме, как в клетках печени, что определяет высокую чувствительность метаболизма пирувата к анаэробным условиям метаболизма, особенно при длительном воздействии гипоксического фактора [17]. Утилизация этого субстрата гликолиза является отражением активности аэробного энергообразования в лёгочной ткани.

Интенсификация процессов ПОЛ имеет особое значение для функционирования системы органов дыхания, так как лёгкие представляют собой наиболее крупную биологическую мембрану, постоянно контактирующую как с кислородом с внешней поверхности, так и со всем объёмом циркулирующей крови с другой стороны.

Увеличение содержания прооксидантов в артериальной крови ассоциируется с неблагоприятным исходом. Выявленная обратная корреляционная связь между продуктами ПОЛ и респираторным индексом определяет диагностическую и прогностическую значимость продуктов свободнорадикального окисления арте-

риальной крови в качестве маркёров острого повреждения лёгких [18].

Интенсификация перекисного окисления в условиях тканевой гипоксии и вынужденной гипероксии применяемой дыхательной смеси может приводить к снижению поверхностной активности сурфактанта и «утолщению» аэрогематического барьера. Поэтому контролю и сдерживанию активации процессов ПОЛ в лёгочной паренхиме должно уделяться особое внимание [19, 20].

Особо следует отметить положительное влияние экзогенного сукцината на динамику вено-артериальной разницы по церулоплазмину, который входит в антиоксидантную систему лёгких [21, 22]. Снижение уровня этого белка в сыворотке артериальной крови свидетельствует об интенсификации ПОЛ и истощении собственной антиоксидантной системы лёгких [23, 24].

Вторичное повреждение лёгких при сепсисе любой этиологии приводит к сохранению и усугублению артериальной гипоксемии, в развитии которой большую роль играют нарушения соотношения между вентиляцией и перфузией лёгких, нарастание внутрিলёгочного шунтирования крови, а также угнетение защитного механизма гипоксической лёгочной вазоконстрикции [25], что приводит к увеличению работы дыхания и возникновению клинической картины ОДН [26—28]. Однако, несмотря на тот факт, что у акушерских больных ОРДС на ранних стадиях заболевания протекает обычно значительно тяжелее, чем у больных с неакушерской патологией, регресс дыхательной дисфункции при благоприятном течении заболевания протекает более быстрыми темпами. Пик дыхательных расстройств у акушерских пациентов приходится на 3—4-е сутки, в то время как у больных с неакушерской патологией — на 5—6-е сутки от времени критического состояния [29]. В этой связи можно считать, что именно антигипоксические эффекты реамберина позволяют поддерживать метаболизм лёгких на уровне, близком к исходному, обеспечивают коррекцию респираторных расстройств и снижение продолжительности ИВЛ.

Выводы

1. У больных акушерским сепсисом отмечается снижение метаболической активности лёгких с преобладанием анаэробного метаболизма глюкозы.

2. Включение реамберина в комплексную терапию акушерского сепсиса способствует поддержанию исходного баланса анаэробных и аэробных лёгочных метаболических процессов, что обеспечивает сокращение сроков их декомпенсации и восстановление респираторной функции лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, 2-е изд., доп., перер. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010; 352.
2. *Втюрин Б. В., Чекмарева И. А., Гордиенко И. Н. и др.* Сравнительная характеристика ультраструктурных изменений лёгких и почек при ожоговом сепсисе. *Арх патол* 2008; 1: 29—35.
3. *Пестряков Е. В., Яковлева И. И., Мороз В. В.* Патофизиологические механизмы развития острого паренхиматозного повреждения лёгких у больных с сепсисом и септическим шоком. *Анестезиол реаниматол* 2003; 6: 65—72.
4. *Martin T.R., Hagimoto N., Nakamura M., Matute-Bello G.* Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Amer Thorac Soc* 2005; 2: 214—220.
5. *Сыроматникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В.* Метаболическая активность лёгких. Л.: 1987; 168.
6. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. М.: 2007; 232.
7. *Меньшиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике. М.: 1987; 365.
8. *Кузьмина Е. И.* Применение индуцированной хемолуминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов. Горький. 1983; 179—183.
9. *Чурляев Ю. А., Афанасьев А. Г.* Некоторые аспекты обмена в лёгких молочной кислоты у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой, осложнённой развитием респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиол реаниматол* 1995; 5: 5—6.
10. *Лебедева Р. Н., Полуторнова Т. В.* Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности. Там же; 1995; 2: 83—88.
11. *Гончарова В. А.* Участие лёгких в метаболизме моноаминов, кининов, ацетилхолина и его изменение при патологии органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Л.: 1983; 45.
12. *Чурляев Ю. А.* Нарушения негазообменных функций лёгких и их роль в развитии острого дистресс-синдрома при тяжёлой черепно-мозговой травме. *Общая реаниматол* 2005; 1: 5: 17—21.
13. *Конашов А. Г., Кривохижина Л. В., Плоткин Л. Л.* Выраженность эндогенной интоксикации у больных с разной градацией тяжести хирургического сепсиса. Мат конф «Реаниматология и её роль в современной медицине», М.: 2004; 131—135.
14. *Малахова М. Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная тер* 2000; 6: 4: 3—14.
15. *Чугунова О. В.* Биохимические маркёры интоксикации при бронхообструктивном синдроме у детей. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб.: 1998; 218.
16. *Brealey D., Singer M.* Multi-organ dysfunction in the critically ill: epidemiology, pathophysiology and management. *J Royal College Physic London* 2000; 34: 5: 424—427.
17. *Прибылова Н. Н.* Некоторые показатели углеводного обмена в лёгких крыс при повторной и хронической гипоксии. *Вопр мед хим* 1981; 5: 634—635.
18. *Григорьев Е. В., Чурляев Ю. А., Шукевич Д. Л. и др.* Диагностическая и прогностическая значимость биохимических маркёров острого повреждения лёгких. *Общая реаниматол* 2006; II: 4: 94—99.
19. *Lang J. D., McArdle P. J., O'Reilly P. J., Matalon S.* Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest* 2002; 122: Suppl 6: 314—320.
20. *Шах Б. Н., Лапишин В. Н., Ильина В. А., Асуп М. В.* Изменение калликреин-кининовой системы и процессов пероксидации липидов у больных с разлитым перитонитом, осложнённым респираторным дистресс-синдромом взрослых. *Вест хирург* 2001; 160: 4: 58—61.
21. *Taylor J., Oey L.* Ceruloplasmin: plasma inhibitor of the oxidative inactivation of the alpha-1-protease inhibitor. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126: 3: 476—482.
22. *Sevanian A., Elsayed H., Hacker A. D.* Effect of vitamin E deficiency and nitrogen dioxide exposure of lung lipid peroxidation: use of lipid epoxides and malonaldehyde as measures of peroxidation. *J Toxicol Environ Health* 1982; 10: 4—5: 743—756.
23. *Жухарев С. С., Минеев В. Н.* Выявление нарушений адренореактивности в лимфоцитах больных бронхиальной астмой. *Лаб дело* 1981; 5: 297—300.
24. *Gutteridge J. M., Stocks J.* Ceruloplasmin, physiological and pathological perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1981; 14: 257—329.
25. *Киров М. Ю., Кузьков В. В., Недашковский Э. В.* Острое повреждение лёгких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия. *Архангельск*: 2004; 96.
26. *Opal S. M., Gluck T.* Endotoxin as a drug target. *Crit Care Med* 2003; 31: Suppl 1: 57—64.
27. *Fan J., Ye R. D., Malik A. B.* Transcriptional mechanisms of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: 1037—1050.
28. *Martin G. S., Bernard G. R.* International Sepsis Forum. *Airway and lung in sepsis. Intensive Care Med* 2001; 27: Suppl 1: 63—79.
29. *Галушка С. В., Власенко А. В., Назаров Б. Ф.* Особенности ОРДС у акушерских больных. *Общая реаниматол* 2007; III: 3: 54—58.