
– У реципиентов мужского пола, донорами которых были женщины (преимущественно матери), вероятность развития дисфункции трансплантата была значимо выше.

ВЛИЯНИЕ ПРОДЛЕННОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*А.М. Фомин, Л.В. Смыгалина, А.Н. Чемерис, Р.В. Кошелев,
Е.М. Строительева
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского*

Необходимость устранения эндотоксикоза у хирургических больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости не вызывает сомнений. Уровень эндотоксикоза снижается за счет как устранения источника интоксикации, так и комплекса мероприятий интенсивной терапии, включающего методы экстракорпоральной гемокоррекции. Известно, что гемофильтрация является одним из эффективных методов экстракорпоральной гемокоррекции и с успехом применяется в лечении больных с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Однако вопрос о выборе интермиттирующей или продленной гемофильтрации при СПОН до настоящего времени остается нерешенным.

Преимуществами постоянной гемофильтрации являются: хорошая гемодинамическая переносимость, достаточно высокий клиренс мочевины и креатинина при острой почечной недостаточности (ОПН), адекватный клиренс среднемолекулярных олигопептидов, вазоактивных веществ, цитокинов, высокая биосовместимость, обеспечение возможности проведения необходимой инфузионной терапии и парентерального питания. Вместе с тем, при проведении продленной гемофильтрации возрастает риск развития кровотечения и тяжелых нарушений кислотно-щелочного баланса, гиперлактатемии [3, 9].

Целью исследования явилась оценка эффективности продленной гемофильтрации и оптимизация методики ее проведения у больных перитонитом по лабораторным и интегральным показателям эндотоксикоза.

Исследования проведены у 27 пациентов с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. У всех больных были клинико-лабораторные проявления синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Ведущими компонентами СПОН явились: токсическая нефропатия II-III стадий у 52,6% больных, острый респираторный дистресс-синдром у 40,8% больных, токсическая депрессия миокарда (гиподинамический синдром) у 36,4% больных. У 45,2% больных были грубые водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения. Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II к началу процедур составила

28,2± 3,4 балла. Кроме тяжести состояния больных по шкале APACHE II, оценивали полиорганную дисфункцию по шкалам MODS, которая составила 14 баллов, и SOFA – 8,5 балла.

Продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) продолжительностью от 24 до 48 часов (в среднем – 34,2±5,1 часа) проводили на аппарате «HYGIEIA ULTIMA» фирмы «KIMAL» (Англия). Использовали гемофильтры «HF80 Fresenius», «BLS 816» фирмы «Bellco» и стандартные замещающие растворы «Kalilactasol» фирмы «Gamdro». Скорость кровотока составляла 180-220 мл/мин, введение субстрата – около 300 мл/час на кг веса больного.

В качестве критериев эффективности ПВВГФ изучали общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) с помощью наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» (НИМВЦ ЗОНД, Москва) на анализаторе «АКЛ-01» [1,5]. Резервную связывающую способность альбумина (РССА) определяли как отношение ЭКА/ОКА.

Баланс между накоплением и связыванием токсичных лигандов изучали по коэффициенту интоксикации:

$$КИ_{\text{СМП/ЭКА}} = (\text{СМП/ЭКА}) \times 1000.$$

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению продуктов перекисного окисления: диеновых конъюгат (ДК) [8] и малонового диальдегида (МДА) [6]. Для оценки антиоксидантной системы (АОС) исследовали динамику липидорастворимого антиоксиданта α -токоферола (ТФ) [10] и внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП) [11]. Степень окисленности сыворотки крови определяли по соотношению величины светопоглощения липидного экстракта при 233 нм к ее величине при 218 нм [2].

Полученные параметры перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы были использованы для вычисления коэффициента $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ по формуле [8]:

$$K_{\text{ПОЛ/АОС}} = \left(\frac{ДК_i}{ДК_n} \times \frac{МДА_i}{МДА_n} \times \frac{СО_i}{СО_n} \right) \div \left(\frac{ТФ_i}{ТФ_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right),$$

где ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид, СО – степень окисленности плазмы, ТФ – α -токоферол, ЦП – церулоплазмин. Индекс «i» – уровень исследуемого параметра у пациента, индекс «n» – уровень исследуемого параметра при физиологической норме.

Интегральный показатель – коэффициент интоксикации рассчитывали по формуле:

$$КИ_{\text{К/ЭКА}} = (K_{\text{ПОЛ/АОС}} / \text{ЭКА}) \times 100.$$

Исследование динамики гидрофобного компонента эндогенной интоксикации при ПВВГФ проведено у 17 больных перитонитом. Установлено, что исходный уровень общей и эффективной концентрации альбумина был ниже границ нормы на 59,4% и 45,2% соответственно. При ПВВГФ не отмечено тенденции к увеличению

уровня общей концентрации альбумина. Так, через 24 часа от начала процедуры уровень ОКА увеличился на 1,8%, через 48 часов – на 13%. Общая концентрация альбумина может повышаться в этой группе за счет дегидратации и перераспределения альбумина из интерстициального пространства при общем уменьшении количества альбумина в организме. Нельзя также исключить влияния инфузионной терапии, включающей введение раствора альбумина, которую получали указанные больные до начала исследования.

Более значимые изменения выявлены в динамике ЭКА. Так, через 24 часа от начала ПВВГФ уровень ЭКА увеличился на 50,1%, при продолжении процедуры он продолжал повышаться и к концу вторых суток процедуры увеличился на 74,5% (рис. 1).



Рис. 1. Динамика общей (ОКА) и эффективной концентрации (ЭКА) альбумина при ПВВГФ.

Резервная связывающая способность альбумина (РССА) отражает долю центров альбумина, не блокированных метаболитами или токсинами. Исследования показали, что через 24 часа от начала ПВВГФ отмечается достоверное повышение РССА, которая приближается к физиологической норме. При продолжении процедуры свыше 24 часов РССА не выходит за пределы нормальных значений.

Исходный уровень среднемолекулярных пептидов превышал физиологическую норму в 3,7 раза. Во время проведения ПВВГФ отмечено достоверное снижение концентрации среднемолекулярных пептидов. Так, через 24 часа от начала процедуры уровень среднемолекулярных пептидов снизился на 32,8%, через 48 часов – на 56,3%. Вместе с тем, через 48 часов концентрация средних молекул превышала норму в 1,6 раза, что, на наш взгляд, свидетельствует о сохраняющейся гнойной интоксикации и диктует не-

обходимость продолжения гемофильтрации до нормализации этого показателя тяжести эндотоксикоза.

Известно, что чрезмерная активация ПОЛ характерна для больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. В целом, считается, что исследование продуктов ПОЛ у больных при гнойно-септических процессах позволяет оценить тяжесть эндотоксикоза и прогнозировать исход заболевания. Кроме того, активность ПОЛ позволяет судить о тяжести гипоксии у этой категории больных.

В этой связи мы изучили влияние ПВВГФ на активность ПОЛ у 19 больных перитонитом. Исходный уровень диеновых конъюгатов превышал норму в 3,8 раза. В процессе ПВВГФ отмечалось снижение этого показателя. Через 24 часа от начала ПВВГФ уровень диеновых конъюгатов снизился незначительно, на 18,6%. В дальнейшем он продолжал снижаться и через 48 часов после проведения ПВВГФ снизился на 34,6%. Было выявлено избыточное накопление малонового диальдегида в плазме. Его исходный уровень превышал нормальные показатели в 3,1 раза. Во время проведения ПВВГФ, в целом, отмечена положительная динамика. Через 24 часа МДА достоверно снизился на 37,3%, а через 48 часов – на 55,8% (рис. 2).

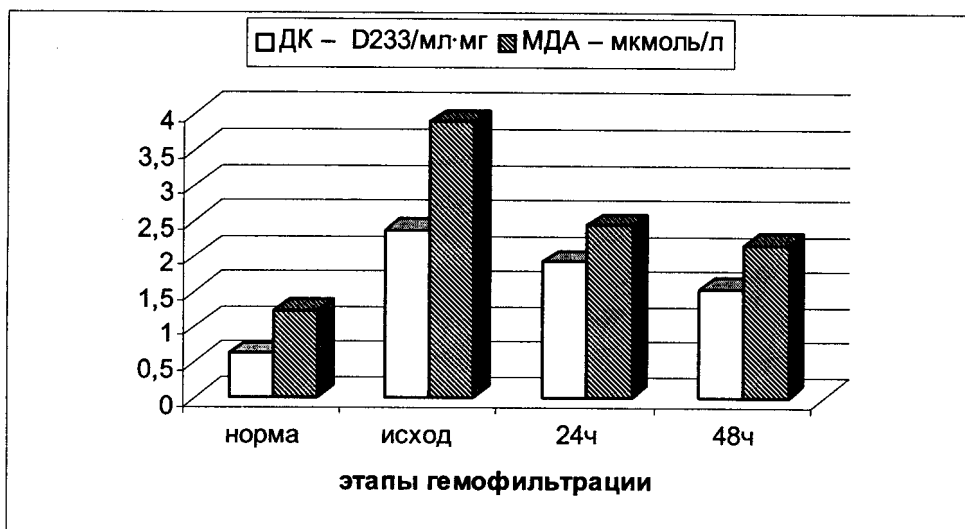


Рис. 2. Динамика диеновых конъюгатов и малонового диальдегида при ПВВГФ.

Степень окисленности липидов крови исходно превышала норму на 40,7%. При проведении ПВВГФ к концу первых суток процедуры происходило снижение СО на 30,3%. При продолжении ПВВГФ более суток показатели СО удерживались на нормальных значениях. Поскольку ПОЛ находится в динамическом равновесии с АОС, изучали содержание α -токоферола, церулоплазмينا в сыворотке.

Уровень α -токоферола у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости был ниже нормы в 1,7 раза. Через 24 часа от начала ПВВГФ уровень α -токоферола повышался на 36,6%, однако оставался ниже нормы, что отражает его потребление для ингибирования ПОЛ. При продолжении ПВВГФ в течение вторых суток процедуры уровень α -токоферола вернулся к норме, а через 48 часов превышал норму на 6,5%. Уровень церулоплазмина также исходно был ниже нормы в 1,4 раза. Во время ПВВГФ отмечен медленный незначительный его рост. Так, через 24 часа показатели церулоплазмина увеличились на 3%, а через 48 – уже на 12,6%.

На наш взгляд, динамика показателей ПОЛ у больных перитонитом при ПВВГФ, в основном, объясняется тем, что в процессе ПВВГФ происходит эффективное удаление конечных продуктов ПОЛ, что повышает антиоксидантную защиту организма.

В качестве интегрального показателя эндотоксикоза рассчитывали коэффициент $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$, отражающий состояние окислительного стресса. При сохранении баланса в системе ПОЛ-АОС коэффициент $K=1$. При усилении процессов перекисного окисления липидов значение K возрастает. Использование этого интегрального показателя позволяет одновременно оценить состояние как процесса перекисного окисления липидов, так и антиоксидантную систему, а также выявить степень дисбаланса в системе ПОЛ-АОС. Коэффициент $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ до начала гемофильтрации превышал физиологическую норму в 7,2 раза. Через 24 часа от начала проведения ПВВГФ отмечено уменьшение дисбаланса в системе ПОЛ-АОС на 37,5%, а через 48 часов – на 56,2% от исходного уровня. В результате коэффициент $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ через 24 часа превышал норму в 4,5 раза, через 48 часов – всего лишь в 3,2 раза. Отчетливая положительная динамика $K_{\text{ПОЛ/АОС}}$ свидетельствует об эффективности ПВВГФ у этой категории больных, а длительность ПВВГФ должна составлять не менее 1 суток. Выявленный дисбаланс в системе ПОЛ-АОС свидетельствует о необходимости включения антиоксидантных препаратов в комплексную терапию больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости.

Таким образом, удаление конечных продуктов ПОЛ и повышение антиоксидантной защиты организма является, по существу, патофизиологическим механизмом лечебного действия гемофильтрации, нивелирующей тканевую гипоксию при ПОН у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости.

Следующим интегральным показателем явился баланс между накоплением и связыванием токсичных лигандов, который изучали по коэффициенту интоксикации: $KI_{\text{СМП/ЭКА}} = (\text{СМП/ЭКА}) \times 1000$. Этот показатель отражает взаимосвязь между выработкой и эли-

минацией токсичных продуктов. Исследованиями установлено, что у больных перитонитом $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$ превышал норму в 8 раз. Через 24 часа от начала ПВВГФ отмечено достоверное снижение коэффициента интоксикации на 56,5%, через 48 часов этот показатель снизился на 75,7%. Таким образом, $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$ является информативным критерием оценки тяжести эндогенной интоксикации и может с успехом использоваться для оценки эффективности детоксикационной терапии, в частности – ПВВГФ.

Вместе с тем, и через 48 часов от начала процедуры $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$ был далек от физиологической нормы. В этой связи представляется весьма закономерным использовать этот и представленные выше показатели тяжести эндотоксикоза для определения целесообразной, необходимой и достаточной длительности проведения гемофильтрации (рис. 3).

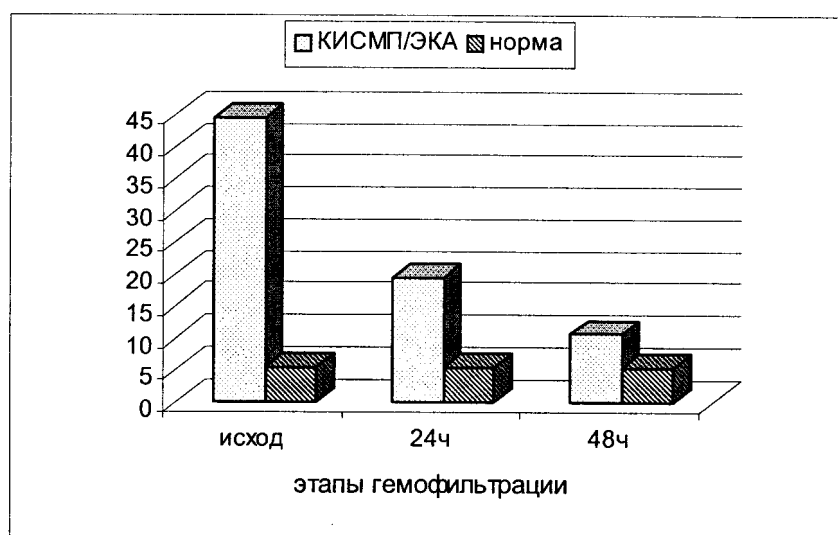


Рис. 3. Динамика $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$ в процессе проведения ПВВГФ.

Кроме того, с целью оценки роли ПОЛ в балансе накопления и связывания токсичных веществ нами рассчитан коэффициент интоксикации – $KI_{\text{К/ЭКА}} = (K/ЭКА) \times 100$, указывающий на накопление продуктов ПОЛ и их связывание альбумином, поскольку имеется обратная корреляционная зависимость между ПОЛ и транспортной функцией альбумина. При этом, $KI_{\text{К/ЭКА}}$ позволяет значительно повысить чувствительность диагностики эндогенной интоксикации по сравнению с $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$.

У больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости $KI_{\text{К/ЭКА}}$ так же, как и $KI_{\text{СМП/ЭКА}}$, высок и превышает норму в 16,2 раза. В процессе проведения ПВВГФ отмечена тенденция к снижению этого показателя. Так, через 24 часа $KI_{\text{К/ЭКА}}$ снизился на 40,6%. При продолжении ПВВГФ более суток $KI_{\text{К/ЭКА}}$ продолжал снижаться, и через 48 часов он был на 24,3% ниже по сравнению с исходными данными (рис. 4).



Рис 4. Динамика $K_{И_{к/эка}}$ при продленной гемодиализации.

Таким образом, определение $K_{И_{смп/эка}}$ и $K_{И_{к/эка}}$ является информативным критерием оценки эндогенной интоксикации у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости, что обосновывает своевременное назначение детоксикационной терапии, в частности ПВВГФ, и может использоваться для оценки ее эффективности.

На наш взгляд, приведенные выше маркеры эндогенной интоксикации позволяют объективно оценивать тяжесть эндотоксикоза. Интегральные показатели эндотоксикоза повышают чувствительность используемых лабораторных показателей. Используемые нами маркеры эндогенной интоксикации и интегральные коэффициенты интоксикации обосновывают длительность проведения ПВВГФ. По нашему мнению, продолжительность ПВВГФ должна основываться на комплексной оценке клинических проявлений эндотоксикоза, степени органной дисфункции и объективной интегральной оценке уровня эндогенной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. / Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. – М., 1998. – 440 с.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М., 1989. – 368 с.
3. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.М. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните. – М., 1998. – 247 с.
4. Владимиров Ю.А., Оленев В.И., Суслова Т.Б., Потапенко А.И. // Итоги науки и техники: Биофизика. – М., 1975. – Т. 5. – С. 56-117.
5. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, Вып. 1. – С. 118-122.
6. Грызунов Ю.А., Лукичева Т.И. // Клин. лаб. диагност. – 1994. – № 5. – С. 25-27.

7. Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. // Клин. лаб. диагностика. / Тез. докл. 4-го Всесоюзного съезда специалистов по лабораторной диагностике. – М., 1991. – С. 48-49.
8. Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. – М., 1986. – 136 с.
9. Ярустовский М.Б., Григорьянц Р.Г., Абрамян М.В. и др. // Заместительное лечение и детоксикация в специализированной интенсивной терапии. / Матер. науч.-практ. конфер. – 2003. – С. 58-61.
10. Duggan D.E. // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – V. 84, N 1. – P. 116-122.
11. Ravin H.A. // J. Lab. Clin. Med. – 1961. – V. 58, N 1. – P. 161-168.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕННОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*А.М. Фомин, А.Н. Чемерис, Р.В. Кошелев, Г.А. Оноприенко,
Е.М. Строителева
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского*

Острая почечная недостаточность (ОПН) в сфере интенсивной медицины часто представляет собой многофакторный клинический синдром, характеризующийся острым, но потенциально обратимым снижением экскреторной функции почек. У больных хирургического профиля ОПН может развиваться вследствие уменьшения объема циркуляции, гипотензии и снижения сердечного выброса, но в большинстве случаев она развивается в результате системных нарушений – таких, как септицемия, перитонит, панкреатит, ожоги, а также часто в рамках синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [2, 3].

Острая почечная недостаточность, особенно достигающая анарической стадии, является одним из самых грозных осложнений бактериальных инфекций. Она резко ограничивает возможности контроля водно-электролитных нарушений, инфузионно-детоксикационной терапии и проведения инотропной поддержки. Развитие ОПН как компонента синдрома полиорганной недостаточности в значительной степени усложняет процесс лечения и ухудшает исход заболевания. Грубые метаболические нарушения, гиперкалиемия и гипергидратация до недавнего времени являлись непосредственной причиной смерти. Таким образом, ОПН при бактериальных инфекциях нередко проявляется не только симптомами уремии, но и сопровождается, главным образом, грубыми метаболическими, водно-электролитными нарушениями и тяжелой эндогенной интоксикацией [1, 2].

Лабораторных тестов, позволяющих точно и оперативно оценить динамику и степень внеклеточной гидратации, нет. Диагностическую информацию, как правило, получают при измерении концентрации натрия в крови и моче, экскретируемой фракции натрия и отношения азота мочевины крови к креатинину. С клинической точки зрения оценка изменений объема жидкости в организме может быть ненадежна во время продолжительной интенсивной терапии из-за ошибок в подсчете малозаметных потерь, водного метаболизма, формирования экссудата и др.