

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. Ю. Яковлев, Г. А. Бояринов, И. В. Мухина, Е. В. Дудина

Военно-медицинский институт ФСБ России, Нижний Новгород

Impact of Intraaortic Therapy on Metabolic Changes in Patients with Abdominal Sepsis Complicated by Multiple Organ Dysfunction

A. Yu. Yakovlev, G. A. Boyarinov, I. V. Mukhina, Ye. V. Dudina

Military Medical Institute, Federal Security Council of Russia, Nizhni Novgorod

Целью исследования явился анализ показателей метаболизма и перекисного окисления липидов при сочетанном применении внутриаортальной инфузионной терапии и гипохлорита натрия. Динамика лактата, глюкозы, производных индексов, показателей системы ПОЛ/АОС показывает предпочтение комплекса внутриаортальной терапии в объеме 50–60 мл/кг/сутки и ежедневного внутриаортального введения 400–500 мл 0,06% раствора гипохлорита натрия и 800 мл «реамберина» перед другими вариантами внутриаортальной коррекции нарушений метаболизма.

The study was undertaken to analyze the parameters of metabolism and lipid peroxidation when intraaortic infusion therapy was used in combination with sodium hypochlorite. The time course of changes in lactate and glucose levels, appropriate indices, LPO/AOS parameters shows the preference of a complex of intraaortic therapy in the volume of 50–60 ml/kg/day and daily intraaortic injection of 400–500 ml of 0.06% sodium hypochlorite solution and 800 ml of reamberin to other modes of intraaortic correction of metabolic disturbances.

Формирование и прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при перитонеальном сепсисе тесно связано с эндотоксикозом, большой вклад в который вносят нарушения метаболизма клетки [1]. Формирование гипоксических повреждений при перитонеальном эндотоксикозе многофакторно, но одним из основных направлений их коррекции остается инфузионная терапия. Развитие внутриаортальной инфузионной терапии (ВАИТ) и внедрение непрямого электрохимического окисления крови (НЭХОК) гипохлоритом натрия требуют оценки эффективности и безопасности их совместного применения.

Целью исследования явился анализ показателей метаболизма и перекисного окисления липидов (ПОЛ) при сочетанном применении ВАИТ и гипохлорита натрия.

Материалы и методы

В исследование вошли 169 больных перитонитом различной этиологии (средний возраст — 54,3 года), осложненным СПОН (исходная оценка по шкале SOFA — 10,43). В зависимости от тактики внутриаортальной терапии больные были разделены на 5 равных групп. У больных 1-й группы применялась ВАИТ, во 2-й группе ВАИТ дополнялась форсированным диурезом в первые сутки после операции с увеличением инфузии до

100 мл/кг/сутки, в 3-й — ВАИТ сочеталась с внутривенным НЭХОК, в 4-й — ВАИТ комбинировалась с внутриаортальным введением гипохлорита натрия и, наконец, в 5-й группе терапия, используемая в 4-й группе, дополнялась внутриаортальной инфузией «реамберина» в дозе 800 мл/сутки. ВАИТ обеспечивалась неселективной катетеризацией брюшной аорты с установкой катетера на уровне TVII. Объем суточной инфузионной терапии составил 50–60 мл/кг (в 1, 3–5 группах). Состав инфузионной терапии был одинаков во всех исследуемых группах. 0,06% раствор гипохлорита натрия вводился ежедневно в дозе 6 мл/кг со скоростью 120 мл/час (в 3–5 группах).

Измерение содержания лактата, пирувата, глюкозы, мочевины, церулоплазмينا проводилось с помощью унифицированных методик [2]. Интенсивность ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) определяли методом индуцированной хемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-06 [3]. Диеновые конъюгаты (ДК) определяли УФ-спектрофотометрическим методом. Уровень малонового диальдегида (МДА) оценивали по реакции с тибарбитуровой кислотой. Статистическая обработка проводилась вычислением средней арифметической выборочной совокупности (М), ошибки средней арифметической (m) и критерия Стьюдента (t). Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Коррекция гиперлактатемии у септических больных особенно важна для профилактики и лечения СПОН [4,5]. Проведенные исследования вы-

Таблица 1

Динамика лактата венозной крови, ммоль/л ($M \pm m$)

Группа больных	Этапы исследования				
	Исходно	Через 6 часов	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки
1-я	5,88±0,23	6,31±0,22 ^{4,5}	5,78±0,20 ^{4,5}	4,93±0,20 ^{0,4,5}	3,60±0,16 ^{0,4,5}
2-я	5,95±0,33	6,66±0,22 ^{3,4,5}	6,15±0,27 ^{4,5}	4,83±0,18 ^{0,4,5}	3,95±0,14 ^{0,3,4,5}
3-я	5,92±0,39	5,7±0,27 ^{2,4,5}	5,87±0,32 ^{4,5}	4,75±0,30 ^{0,4,5}	3,40±0,21 ^{0,4,5}
4-я	5,99±0,29	4,92±0,20 ^{0,1,2,3}	4,65±0,22 ^{0,1,2,3}	3,93±0,22 ^{0,1,2,3,5}	2,91±0,20 ^{0,1,2,5}
5-я	6,1±0,41	4,97±0,18 ^{0,1,2,3}	4,27±0,27 ^{0,1,2,3}	3,34±0,20 ^{0,1,2,3,4}	2,06±0,15 ^{0,1,2,3,4}

Примечание. Здесь и табл. 2–6: ⁰ — достоверность относительно исходного уровня; ^{1,2,3,4,5} — достоверность относительно сравнимых групп на одинаковых этапах исследования.

Таблица 2

Динамика отношения лактат/пироват венозной крови, ед. ($M \pm m$)

Группа больных	Этапы исследования				
	Исходно	Через 6 часов	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки
1-я	28,56±1,07	27,33±1,49 ^{4,5}	28,15±2,135	22,46±1,32 ^{0,5}	21,2±1,17 ^{0,4,5}
2-я	27,25±0,70	26,86±1,32 ^{4,5}	28,01±1,36 ^{4,5}	23,08±1,37 ^{0,5}	21,98±2,04 ^{0,5}
3-я	27,04±1,31	24,97±1,43	23,31±2,20	21,9±0,95 ^{0,5}	21,07±0,62 ^{0,5}
4-я	28,32±0,88	22,4±0,98 ^{0,1,2}	23,28±1,28 ^{0,2}	20,72±0,68 ^{0,5}	17,2±1,01 ^{0,1,5}
5-я	28,67±1,98	23,04±1,05 ^{0,1,2}	19,97±1,97 ^{0,1,2}	16,1±1,66 ^{0,1,2,3,4}	13,53±1,40 ^{0,1,2,3,4}

Таблица 3

Динамика глюкозы венозной крови, ммоль/л ($M \pm m$)

Группа больных	Этапы исследования					
	Исходно	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
1-я	10,23±0,37	10,28±0,29 ^{4,5}	9,37±0,41 ⁵	8,65±0,23 ^{0,4,5}	7,53±0,22 ^{0,4,5}	5,32±0,18 ^{0,4,5}
2-я	10,02±0,30	10,10±0,31	9,48±0,31 ⁵	9,03±0,36 ^{0,4,5}	7,61±0,29 ^{0,4,5}	5,41±0,21 ^{0,4,5}
3-я	10,29±0,38	10,16±0,38	9,44±0,18 ⁵	8,83±0,27 ^{0,4,5}	7,91±0,29 ^{0,4,5}	5,24±0,17 ^{0,5}
4-я	10,06±0,33	9,32±0,24 ^{0,1}	8,90±0,20 ⁰	7,98±0,21 ^{0,1,2,3,5}	6,81±0,17 ^{0,1,2,3,5}	4,85±0,15 ^{0,1,2}
5-я	10,19±0,31	9,21±0,26 ^{0,1}	8,16±0,28 ^{0,1,2,3}	7,22±0,25 ^{0,1,2,3,4}	6,25±0,19 ^{0,1,2,3,4}	4,67±0,13 ^{0,1,2,3}

явили разнонаправленность динамики лактатемии в зависимости от применяемой терапии (табл. 1).

У больных 1-й и 2-й групп отмечался кратковременный рост гиперлактатемии в первые часы ВАИТ. Данный эффект можно связать с улучшением микроциркуляции в гепатоспланхнической зоне и вымыванием конечных продуктов метаболизма из тканей в сосудистое русло [6]. Внутривенное введение гипохлорита натрия на фоне ВАИТ у больных 3-й группы предупредило нарастание лактатемии. Отсутствие коррекции гиперлактатемии по окончании внутривенного НЭХОК косвенно подтверждает только прямое окислительное действие препарата в момент его введения [7]. У пациентов 4-й и 5-й групп отмечалось снижение лактата венозной крови уже после первого внутриаортального НЭХОК. По окончании введения гипохлорита натрия снижение лактатемии продолжалось, что позволяет предполагать возможную коррекцию метаболических нарушений в гепатоспланхнической зоне внутриаортально вводимым гипохлоритом натрия. Дополнительное включение «реамберина» привело в 5-й группе к снижению лактата максимальными темпами, что можно связать как с коррекцией метаболизма в органах, дисфункция которых составляет СПОН, так и со стимуляцией печеночного глюконеогенеза.

Индекс лактат/пироват отражает соотношение процессов аэробного/анаэробного гликолиза

и коррекцию тканевой гипоксии. У всех пациентов он напрямую зависел от скорости коррекции гиперлактатемии, поэтому максимальные темпы его снижения отмечены у больных 5-й группы (табл. 2).

Развитие грубой диссоциации между повышенной потребностью в энергетическом субстрате и толерантностью структур, потребляющих глюкозу, приводит к развитию гипергликемии, резистентной к обычным методам коррекции. Поэтому возможно более раннему ее снижению придается в настоящее время особое значение [8]. Исходно выраженная гипергликемия регрессировала к восьмым суткам после операции практически у всех пациентов (табл. 3). Достоверно более ранние сроки нормализации гликемии у пациентов 5-й группы являются косвенным свидетельством разрешения синдрома гиперметаболизма с восстановлением кровотока в гепатоспланхнической зоне, в том числе и в области поджелудочной железы, коррекцией инсулинорезистентности, потребления глюкозы клетками и внутриклеточного метаболизма углеводов [9].

Нарушения метаболизма взаимосвязаны у больных с абдоминальным сепсисом с синдромом гиперкатаболизма [10]. При одинаковой тактике нутритивной поддержки во всех исследуемых группах подсчет разницы вводимого

Таблица 4

Динамика азотистого баланса у больных исследуемых групп, г/сутки ($M \pm m$)

Группа больных	Этапы исследования			
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
1-я	-17,83±0,55	-12,10±0,58 ^{0,5}	-5,21±0,37 ^{0,4,5}	-1,53±0,24 ^{0,3,4,5}
2-я	-18,20±0,67	-12,59±0,50 ^{0,5}	-4,80±0,35 ^{0,4,5}	-1,77±0,18 ^{0,4,5}
3-я	-17,33±0,46	-12,68±0,59 ^{0,5}	-4,73±0,44 ^{0,4,5}	-0,89±0,16 ^{0,1,2,5}
4-я	-16,99±0,83	-12,27±0,51 ^{0,5}	-3,51±0,24 ^{0,1,2,3,5}	-0,48±0,11 ^{0,1,2,5}
5-я	-17,74±0,42	-9,93±0,58 ^{0,1,2,3,4}	-2,19±0,36 ^{0,1,2,3,4}	2,07±0,21 ^{0,1,2,3,4}

Таблица 5

Динамика показателей ПОЛ

Группа больных	Показатель	Этапы исследования				
		исходно	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
1-я	ДК ед.оп.пл/ол	0,451±0,013	0,468±0,019	0,472±0,015 ³	0,501±0,017 ^{0,3}	0,492±0,012 ^{0,3,4}
	МДА, мкмоль/л	6,55±0,31	7,41±0,27 ⁰	8,15±0,24 ⁰	8,63±0,46 ^{0,5}	8,89±0,50 ^{0,4,5}
2-я	ДК ед.оп.пл/ол	0,440±0,022	0,458±0,018	0,480±0,021	0,497±0,012 ^{0,3}	0,503±0,010 ^{0,3}
	МДА, мкмоль/л	6,40±0,33	7,22±0,36 ⁰	8,26±0,20 ⁰	8,51±0,35 ^{0,5}	8,62±0,55 ^{0,4,5}
3-я	ДК ед.оп.пл/ол	0,436±0,019	0,479±0,012	0,531±0,016 ^{0,1,4,5}	0,554±0,019 ^{0,1,2,5}	0,561±0,019 ^{0,1,2,5}
	МДА, мкмоль/л	6,31±0,37	8,02±0,51 ⁰	8,22±0,25 ⁰	9,16±0,32 ^{0,4,5}	9,42±0,41 ^{0,4,5}
4-я	ДК ед.оп.пл/ол	0,454±0,016	0,473±0,020	0,484±0,12 ³	0,517±0,014 ⁰	0,526±0,010 ^{0,1,5}
	МДА, мкмоль/л	6,49±0,19	7,33±0,32 ⁰	7,82±0,26 ⁰	7,68±0,41 ^{0,3}	7,31±0,29 ^{0,1,2,3,5}
5-я	ДК ед.оп.пл/ол	0,445±0,021	0,478±0,018	0,480±0,014 ³	0,499±0,015 ^{0,3}	0,491±0,015 ^{3,4}
	МДА, мкмоль/л	6,58±0,24	7,24±0,23 ⁰	7,60±0,32 ⁰	7,04±0,48 ^{1,2,3}	6,42±0,32 ^{1,2,3,4}

Таблица 6

Динамика показателей антиоксидантной системы венозной крови

Группа больных	Показатель	Этапы исследования				
		исходно	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки
1-я	общая АОА, уе	0,091±0,003	0,092±0,002	0,090±0,002	0,084±0,001 ^{0,5}	0,086±0,002 ⁵
	церулоплазмин, мг/л	246,8±15,1	239,3±13,2	225,6±9,8	196,7±11,30	183,5±13,0 ^{0,5}
2-я	общая АОА, уе	0,090±0,002	0,090±0,001	0,091±0,003	0,085±0,002 ^{0,5}	0,085±0,003
	церулоплазмин, мг/л	250,1±12,0	227,8±14,8	228,4±8,3	203,1±10,70	185,2±11,5 ^{0,5}
3-я	общая АОА, уе	0,089±0,002	0,090±0,003	0,091±0,003	0,084±0,002 ⁵	0,083±0,002 ⁵
	церулоплазмин, мг/л	235,9±18,2	222,6±15,4	206,9±12,8	176,9±9,6 ^{0,4,5}	168,4±11,8 ^{0,4,5}
4-я	общая АОА, уе	0,090±0,003	0,091±0,002	0,092±0,001	0,087±0,002	0,086±0,0025
	церулоплазмин, мг/л	240,3±13,1	231,9±15,9	219,4±13,1	208,0±10,5 ^{0,3}	198,9±8,4 ^{0,3,5}
5-я	общая АОА, уе	0,091±0,003	0,092±0,002	0,091±0,002	0,090±0,001 ^{1,2,3}	0,091±0,001 ^{1,2,3}
	церулоплазмин, мг/л	245,8±14,5	230,6±9,1	217,3±13,4	221,5±8,63	227,1±9,1 ^{1,2,3,4}

больному с нутриентами азота белка и азота мочевины суточной мочи выявил тенденцию к более быстрой коррекции синдрома гиперкатаболизма у больных 5-й группы, у которых к восьмым суткам интенсивной терапии азотистый баланс достиг положительных величин (табл. 4). Полученный азотсберегающий эффект связан, на наш взгляд, с коррекцией, в первую очередь, гиперлактатемии, сдерживающей эффективность нутритивной поддержки у больных в критических состояниях [11].

У всех больных исследуемых групп в раннем послеоперационном периоде происходила дальнейшая активация процессов ПОЛ (табл. 5). Исследования ДК и МДА выявили наибольший их рост у больных, ВАИТ которых дополнялась внутривенным введением гипохлорита натрия. Рост продукции МДА в процессе интенсивной терапии был более значителен по сравнению с ростом ДК. Значительное увеличение продуктов липопероксидации под влиянием внутривенно вводимого гипохлорита натрия известно доста-

точно давно. Однако следует отметить обнаруженный минимальный рост уровня МДА у больных с внутриаортальной терапией, дополненной внутриаортальным НЭХОК. В 5-й группе на фоне дополнительного внутриаортального введения «реамберина» происходила стабилизация роста МДА ко вторым послеоперационным суткам с дальнейшим постепенным его снижением до исходных величин.

Исследования АОС у больных с выраженной органной дисфункцией показали постепенное снижение показателей общей АОА и церулоплазмينا в процессе лечения (табл. 6). Следует отметить факт наивысшего их снижения в группе с внутривенным введением гипохлорита натрия и стабильность показателей на уровне исходного состояния у пациентов 5-й группы.

Снижение уровня церулоплазмينا в группах с инфузией гипохлорита натрия, и особенно внутривенной, связано с особой чувствительностью этого белка, обладающего антиоксидантной активностью, к окислению [12].

Заключение

Таким образом, ВАИТ в объеме 50–60 мл/кг/сутки в сочетании с внутриаортальным введе-

нием гипохлорита натрия и «реамберина» приводит к максимально быстрой коррекции нарушений метаболизма при сохранении исходного уровня показателей ПОЛ и АОС.

Литература

1. Алиев С. А., Султанов Г. А., Эфендиев М. А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните. Вестн. интенс. терапии 2003; 2: 20–27.
2. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
3. Кузьмина Е. И., Нелюбин А. С., Щенникова М. К. Применение индуцированной хемолюминисценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах: Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов. Горький; 1983. 179–183.
4. Крузе Д. А. Клиническое значение определения лактата крови. Анестезиология и реаниматология 1997; 3: 77–83.
5. Bakker J., Cris P., Coffernils M. Serial blood lactate levels predict the development of multiple organ failure following septic shock. Amer. J. Surg. 1996; 171 (2): 221–226.
6. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит; 2000.
7. Бояринов Г. А., Медведев А. П., Никифоров В. А. и др. Влияние гипохлорита натрия на показатели иммунологического статуса и эндотоксемии у больных инфекционным эндокардитом. Анестезиология и реаниматолог. 1996; (4): 80–81.
8. Greet Van den Berghe. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N. Engl. J. Med. 2001; 345 (19): 1359–1367.
9. Dhainaut J. F., Huyghebaert H. F., Monfssallier J. F. et al. Coronar hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. Circulation 1987; 75: 533–541.
10. Попова Т. С., Шестопалов А. Е., Тамазашвили Т. Ш., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: ООО Издательский дом М-Вести; 2002.
11. Basics in clinical nutrition / Ed. for ESPEN courses 2 ed., 2000.
12. Gutteridge J. M., Stocks J. Caeruloplasmin, physiological and pathological perspectives. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1981; 14: 257–329.

Поступила 22.04.05