

ОПТИМИЗАЦИЯ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Е. В. Рябикина³, Е. А. Черногубова⁴, В. М. Женило², З. И. Микашинович¹

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Федерального агентства по здравоохранению и соцразвитию

¹ Кафедра общей и клинической биохимии № 1,

² Курс анестезиологии и реаниматологии РостГМУ,

³ Отделение переливания крови,

⁴ Южный научный центр Российской академии наук

Optimization of Transfusion Therapy in Peritonitis

Ye. V. Ryabikina³, Ye. A. Chernogubova⁴, V. M. Zhenilo², Z. I. Mikashinovich¹

Rostov State Medical University, Federal Agency for Health Care and Social Development

¹ Department of General and Clinical Biochemistry No. 1;

² Course of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University;

³ Department of Blood Transfusion,

⁴ South Research Center, Russian Academy of Sciences

Цель исследования. Разработать подходы к терапии послеоперационного перитонита на основе анализа изменений некоторых показателей ККС — ключевой протеолитической системы плазмы и протеиназного потенциала крови при этом осложнении. **Материал и методы.** У 22 пациентов с диагнозом послеоперационный перитонит определяли показатели калликреин-кининовой системы крови (активность калликреина, α_1 -протеиназного ингибитора, 2-макроглобулина, общую аргинин-эстеразную активность, содержание прекалликреина) до и после переливания свежесзамороженной плазмы, заготовленной стандартно и от доноров, принимавших биолан интраназально в дозе 3 мг в сутки в течение 3-х дней до кроводачи. **Результаты.** Результаты исследования показали, что у больных с послеоперационным перитонитом отмечается резкий дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы с преобладанием первых. На фоне переливания свежесзамороженной плазмы у больных перитонитом сохраняется дефицит α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина, что прогностически неблагоприятно. Переливание СЗП, заготовленной от доноров, получавших биолан, приводит к мобилизации адаптивно-компенсаторных возможностей организма и увеличению антипротеиназного потенциала крови. **Заключение.** Делается вывод о том, что в патогенезе послеоперационного перитонита существенную роль играет нарушение динамического равновесия между протеиназами и их ингибиторами, а определение активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина в сыворотке крови может использоваться в качестве информативных критериев системной воспалительной реакции и эффективности терапии. **Ключевые слова:** послеоперационный перитонит, калликреин-кининовая система, протеиназы, ингибиторы, биолан.

Objective: to develop approaches to therapy for postoperative peritonitis on the basis of an analysis of changes into some indices of the kallikrein-kinin system, such as the key plasma proteolytic system and the blood proteinase potential, in this complication. **Subjects and methods.** The indices of the blood kallikrein-kinin system (the activities of kallikrein, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, total arginine-esterase activity, and the level of prekallikrein) were determined in 22 patients diagnosed, as having postoperative peritonitis, before and after transfusion of the fresh frozen plasma (FFP) prepared in the standard fashion and from the donors intranasally receiving biolan in a daily dose of 3 mg within three days before blood donation. **Results.** The studies have shown that the patients with postoperative peritonitis have a drastic imbalance in the proteinase inhibitor system with a preponderance of the former. After FFP transfusion, α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin deficiencies persist in patients with peritonitis, which is prognostically poor. Transfusion of the FFP taken from the donors taking biolan results in mobilization of the body's adaptive and compensatory capacities and causes an increase in the blood antiproteinase potential. **Conclusion.** Dynamic imbalance between proteinases and their inhibitors is of considerable importance in the pathogenesis of postoperative peritonitis; the estimation of the serum activities of α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin may be used as informative criteria for a systemic inflammatory reaction and therapeutic effectiveness. **Key words:** postoperative peritonitis, kallikrein-kinin system, proteinases, inhibitors, biolan.

Проблема послеоперационного перитонита в настоящее время остается одной из самых актуальных в абдоминальной хирургии. Системная воспалительная реакция (СВР) является следствием повреждения тканей или инфекции и направлена на стабилизацию гомеостаза путем усиления противомикробной защиты. Обязательным компонентом СВР является участие системы эндотелия и медиаторный каскад с неадекватной продукцией белков острой фазы воспаления и других

биологически активных веществ [1]. Важную роль в развитии СВР играют каскадные системы плазмы крови: комплемента, коагуляции, фибринолиза, контактной активации коагуляции [2].

Особая роль в процессе адаптации организма в критических состояниях принадлежит протеолитическим системам организма. Ретроспективный анализ отечественной и зарубежной медицинской литературы свидетельствует о высокой информативной ценности

оценки состояния протеолиза, особенно при заболеваниях воспалительной природы.

Калликреин-кининовая система (ККС) является ключевой протеолитической системой, участвующей в регуляции широкого спектра физиологических функций организма и развитии многих патологических состояний: воспаления, нарушения гемостаза и сосудистой проницаемости, шока различной этиологии, злокачественных новообразований и т. д. ККС — система убиквитарных коротких пептидных медиаторов, которой принадлежит центральная роль в регуляции активных каскадных протеолитических систем плазмы крови: кининогенеза, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма, особенно в условиях стресса [3]. Калликреин — полифункциональная протеиназа, контролирующая множество биологических процессов, в том числе, конвертирует белок-предшественник кининоген в брадикинин — «медиатор» боли и воспаления.

Цель исследования — разработать патогенетические подходы к терапии послеоперационного перитонита на основе анализа изменений некоторых показателей ККС — ключевой протеолитической системы плазмы и протеиназного потенциала крови при этом осложнении.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального Независимого Этического Комитета Рост ГМУ (Протокол № 52 от «11» мая 2006 г.).

Материалы и методы

Нами обследовано 22 пациента (12 мужчин в возрасте от 34 до 71 года и 10 женщин в возрасте от 46 до 68 лет) с диагнозом послеоперационный перитонит (ПП), находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации клиники Ростовского государственного медицинского университета. У всех больных ПП развился после плановых хирургических вмешательств на органах брюшной полости. В 40,1% случаев выявлены признаки распространенного отграниченного перитонита, в 59,9% — распространенный неотграниченный (разлитой) перитонит. Все больные были оперированы и получали интенсивную терапию в соответствии со Стандартами (протоколами) диагностики и лечения при болезнях органов пищеварения, утвержденными Приказом Управления здравоохранения администрации г. Ростова-на-Дону № 08 от 22.01.2004.

Средний балл оценки тяжести состояния по системе APACHE II составил 60,4. Умерло 3-е больных (13,6 %). У всех пациентов развилось диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови различной степени тяжести, что явилось показанием для переливания свежезамороженной плазмы.

Заготовку СЗП проводили в отделении переливания крови Рост ГМУ. В исследовании принимали участие 12 добровольцев из числа кадровых доноров плазмы, прошедшие стандартную процедуру обследования согласно Приказа № 364 МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» и давшие добровольное информированное согласие согласно Приложению № 1 к Приказу № 175 Минздравсоцразвития России от 16 апреля 2008 г. «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001г. «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов». Доноры этой группы принимали биолан (ООО НТЦ «Юпитер», Санкт-Петербург) интраназально в дозе 3 мг в сутки в течение 3-х дней до кроводачи. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров, обследованных в установленном порядке. Полученная свежезамороженная плазма была карантинизирована от 90 до 180 суток с момента заготовки, согласно Приказу МЗ РФ № 193 от 07.05.2003 г. «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы».

Все больные были разделены на две группы: в I группе (10 пациентов) больным с послеоперационным перитонитом переливали свежезамороженную плазму (СЗП), полученную от доноров, принимавших биолан; группу сравнения составили 12 пациентов, которые получали СЗП, заготовленную от доноров без предварительной подготовки к кроводаче биоланом.

Определяли активность калликреина и содержание прекалликреина, общую аргинин-эстеразную активность по отношению к N- α -бензил-аргинин-этиловому эфиру (БАЭЭ) (Sigma, USA), активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) спектрофотометрическими методами [4, 5] в сыворотке крови у больных с послеоперационным перитонитом до, через 1 и 3 суток после переливания СЗП.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента с разными дисперсиями и коэффициента корреляции Пирсона в среде «Excel 2003». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали (см. таблицу), что у больных с послеоперационным перитонитом отмечается резкое — в 4,3 раза ($p < 0,001$) увеличение актив-

Показатели калликреин-кининовой системы крови при послеоперационном перитоните в динамике лечения, $M \pm m$

Группы	Значения показателей калликреин-кининовой системы крови				
	Активность К, Мед/мл	Содержание ПК, Мед/мл	БАЭЭ — эстеразная активность, Мед/мл	Активность α_2 -МГ, ИЕ/мл	Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл
Контрольная группа (n=10)	15,50±1,91	357,90±8,35	225,20±10,32	4,20±0,21	27,70±3,59
Больные с п/о перитонитом (n=22)	66,65±5,54 ^a	295,96±11,64 ^a	166,89±16,70 ^a	2,64±0,22 ^a	17,99±3,94 ^a
1-е сутки после переливания СЗП					
Группа сравнения (n=12)	38,32±5,42 ^{ab}	286,69±15,19 ^a	160,45±3,33 ^a	3,93±0,27 ^b	15,94±3,56 ^a
I группа (n=10)	27,52±5,10 ^{ab}	277,44±16,98 ^a	162,12±4,30 ^a	2,19±0,23 ^{ac}	37,34±5,31 ^{abc}
3-и сутки после переливания СЗП					
Группа сравнения (n=12)	34,16±5,47 ^{ab}	338,64±13,78 ^b	126,75±9,81 ^{ab}	3,30±0,22 ^a	18,11±2,01 ^a
I группа (n=10)	37,13±6,22 ^{ab}	359,57±19,46 ^b	97,02±7,90 ^{abc}	2,84±0,44 ^a	46,90±5,64 ^{abc}

Примечание. ^a — достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе, $p < 0,001$; ^b — достоверность различий изучаемых показателей с таковыми до переливания СЗП, $p < 0,001$; ^c — достоверность различий изучаемых показателей между группами на одинаковых этапах исследования, $p < 0,001$.

ности калликреина на фоне снижения содержания его профермента — прекалликреина на 17,31% ($p^e < 0,001$) по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Об уменьшении антипротеолитического потенциала крови при перитоните свидетельствует снижение активностей α_1 -макроглобулина и α_2 -протеиназного ингибитора на 37,14% ($p^e < 0,001$) и 35,06% ($p^e < 0,001$), соответственно. Снижение суммарной активности сериновых протеиназ крови на 25,89% ($p^e < 0,05$) связано, по-видимому, со специфической терапией перитонита, направленной на снижение протеолитического потенциала крови (контрикал, гордокс).

Обращает на себя внимание отсутствие сильных и средних коррелятивных связей между изучаемыми показателями крови при послеоперационном перитоните, в то время как в контрольной группе отмечена прямая коррелятивная связь между активностью калликреина и содержанием его профермента прекалликреина ($r=0,7099$, $p < 0,05$), обратная коррелятивная связь между содержанием прекалликреина и БАЭЭ-эстеразной активностью сыворотки крови ($r=-0,7008$, $p < 0,05$) и между активностью калликреина и суммарной активностью сериновых протеиназ крови (БАЭЭ-эстеразная активность крови) ($r=-0,6154$, $p < 0,05$). Все это свидетельствует о дезадаптивных нарушениях в системе протеиназы-ингибиторы при развитии послеоперационного перитонита.

Через сутки после переливания СЗП у больных группы сравнения сохранился дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы, БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови, активность α_1 -протеиназного ингибитора и содержание прекалликреина не изменились. Однако, наметилась и положительная динамика изменения некоторых показателей ККС крови. Так, активность калликреина снизилась на 42,51% ($p^b < 0,001$), а активность α_2 -макроглобулина увеличилась на 48,86% ($p^b < 0,001$) по сравнению с таковыми до переливания СЗП.

Только на 3-и сутки после переливания СЗП у больных группы сравнения отмечена нормализация содержания прекалликреина. Об истощении адаптивных возможностей калликреин-кининовой системы крови свидетельствует сохранение дефицита α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина, активность которых, соответственно, оставалась на 34,62% ($p^e < 0,001$) и 21,43% ($p^e < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание снижение суммарной активности сериновых протеиназ крови — на 24,05% ($p^b < 0,05$) по сравнению с таковой через сутки после переливания СЗП. О сохранении дисбаланса в системе протеиназы-ингибиторы у больных группы сравнения свидетельствует отсутствие средних и сильных коррелятивных связей между изучаемыми показателями на всех этапах исследования.

Значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в установлении механизмов регуляции физиологического гомеостаза, стали основой изыскания нового класса средств, функционально и химически соответствующих естественным эндогенным биорегуля-

торам. Разработка препаратов на основе природных биологически активных пептидно-белковых молекул, занимающих важное место в регуляции основных физиологических функций организма, дополняет арсенал лекарственных средств и значительно расширяет возможности медиков в лечении ряда заболеваний. Сохраняющаяся необходимость использования аллогенной донорской крови требует совершенствования методов хранения и разработки новых критериев оценки эффективности проводимой гемотранфузионной терапии.

В связи с этим наше внимание привлёк адаптоген нового поколения «Биолан» (Регистрационное удостоверение МЗ РФ № 001774.Р.643.06.2000 от 22 июня 2000 года) представляющий собой комплекс полипептидов — биорегуляторов и аминокислот, обладающих антирадикальным, мембрано-стабилизирующими, нейрорепротекторным, стресс-лимитирующим действием.

Нами установлено, что у доноров прием биолана повлиял на активность протеиназного звена ККС. Так, суммарная активность трипсиноподобных протеиназ крови (БАЭЭ-эстеразная активность) снизилась на 24,42% ($p < 0,001$) по сравнению с таковой до приема биолана, что, по-видимому, в процессе карантинизации СЗП может обеспечить «сохранность» и других компонентов калликреин-кининовой системы крови за счет снижения протеолитического потенциала заготавливаемой донорской плазмы. Механизм действия биолана может быть связан с ингибирующим влиянием аминокислот, входящих в его состав на сериновые протеиназы крови.

Через сутки после переливания СЗП, заготовленной от доноров, получавших биолан, активность калликреина, содержание его профермента — прекалликреина и суммарная активность сериновых протеиназ крови у больных I группы не отличались от таковых в группе сравнения. Однако, обращает на себя внимание сохранение низкой активности α_2 -МГ и увеличение в 2,07 раза ($p^e < 0,001$) активности α_1 -протеиназного ингибитора — белка острой фазы воспаления, по сравнению с таковым до переливания СЗП.

К третьим суткам после переливания СЗП у больных I группы нормализовалось содержание прекалликреина, в 1,72 раза ($p^e < 0,001$) снизилась суммарная активность трипсиноподобных протеиназ крови, а активность α_1 -ингибитора протеиназ увеличилась в 2,6 раза ($p^e < 0,001$) по сравнению с таковыми до переливания СЗП, заготовленной от доноров, получавших биолан, что свидетельствует о мобилизации адаптивно-компенсаторных возможностей организма и об увеличении антипротеиназного потенциала организма.

О восстановлении регуляторных связей в ККС крови под влиянием СЗП, заготовленной от доноров, получавших биолан, свидетельствует появление сильных и средних коррелятивных связей между показателями калликреин-кининовой системы. Так, уже через сутки после переливания СЗП у больных с послеоперационным перитонитом I группы отмечена отрицательная коррелятивная связь между активностью α_1 -проте-

иназного ингибитора и суммарной активностью трипсиноподобных протеиназ крови ($r=-0,8128$, $p<0,05$), между активностью α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина ($r=-0,7539$, $p<0,05$), а к 3-м суткам после переливания СЗП — между активностью калликрина и БАЭЭ-эстеразной активностью сыворотки крови ($r=-0,8079$, $p<0,05$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об исходно сниженном уровне протеолитической активности крови при перитоните, что может быть следствием санирующей операции, как причины активизации системной воспалительной реакции, соответственно, и процессов протеолиза и антипротеолиза с потреблением их основных компонентов. Можно полагать, что обнаруженные нами изменения калликреин-кининовой системы и антипротеиназного потенциала плазмы крови могут использоваться в клинике для оценки тяжести послеоперационного перитонита и его динамики. В наибольшей степени этому соответствует α_1 -протеиназный ингибитор — «белок острой фазы воспаления», снижение активности которого свидетельствует о декомпенсации протеолиза и является неблагоприятным прогностическим признаком, наличие которого требует переливания свежезамороженной плазмы наряду с назначением ингибиторов протеолиза.

Анализируя полученные данные, следует отметить сниженную активность α_2 -МГ в динамике лечения послеоперационного перитонита у больных обеих групп, что свидетельствует о снижении цитотоксической активности плазмы крови по отношению к бактери-

альным протеолитическим ферментам у больных с гнойными заболеваниями брюшной полости и является фактором риска развития послеоперационных критических состояний. Дефицит α_2 -МГ, связан, вероятно, с удалением активированных ферментов протеолиза из кровотока, что документируется снижением суммарной активности протеиназ крови в обеих группах на всех этапах исследования. Отсутствие компенсаторного увеличения активности α_2 -МГ даже к 3-м суткам после переливания СЗП связано, по-видимому, и с более медленной реакцией этого естественного ингибитора протеолиза в сравнении с α_2 -антиплазмином.

Заключение

Таким образом, нарушение динамического равновесия между протеолизом и его ингибиторами играет существенную роль в патогенезе послеоперационного перитонита, а определение активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина в сыворотке крови может использоваться в качестве информативных лабораторных показателей системной воспалительной реакции у больных, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Переливание СЗП заготовленной от доноров, получавших биоплан, больным с послеоперационным перитонитом, приводит к мобилизации адаптивно-компенсаторных возможностей организма и увеличению антипротеиназного потенциала крови, что позволяет значительно повысить эффективность проводимой гемотрансфузионной терапии.

Литература

1. Чурляев Ю. А., Григорьев Е. В., Шестобитов А. В. и соавт. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 2: 31–33.
2. Наджар М. Х., Матвеев Ю. Г., Долгов В. А. и соавт. Лабораторные маркеры системного воспалительного ответа при оптимизации искусственного кровообращения. *Клиническая лабораторная диагностика* 2007; 1: 19–22.
3. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор). *Вопросы медицинской химии* 2001; 47 (1): 20–42.
4. Пасхина Т. С., Кринская А. В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликрейна в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях. *Вопросы медицинской химии* 1974; 20 (6): 660–663.
5. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Унифицированный метод определения активности 1-антитрипсина и 2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии* 1979; 25 (4): 494–502.

Поступила 17.07.07