

УДК

ВЛИЯНИЕ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ У СЕПТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ткачук Сергей Александрович
к.м.н., заведующий отделением реанимации Ленинградское ЦРБ, врач высшей категории, анестезиолог-реаниматолог

Голубцов Владислав Викторович
д.м.н., заведующий отделением, руководитель центра гравитационной хирургии крови, врач-трансфузиолог высшей категории

Кулич Елена Николаевна
заведующий отделением переливания крови Перинатального центра, врач-трансфузиолог II категории

Антиоксидантная, энергопротекторная и иммунокорректирующая терапия реамберин и циклоферон положительно влияет на тканевое дыхание и снижает уровень эндотоксикоза, стимулирует противовоспалительные и репаративные процессы в условиях гипоксии у септических больных, что значительно повышает качество лечения, сокращает сроки пребывания больных в стационаре и снижает уровень летальности

Ключевые слова: РЕАМБЕРИН, ЦИКЛОФЕРОН

UDC

INFLUENCE OF OPTIMIZED INFUSION THERAPY ON TISSUE BREATH AT SEPTIC PATIENTS

Tkachuk Sergey Aleksandrovich Cand.Med.Sci., manager of resuscitation branch of Leningrad CRH, the doctor of the highest category, the anesthesiologist-resuscitator

Golubtsov Viktorovich
Dr.Sci.Med., manager of a branch, the head of the centre of gravitational surgery of blood, the doctor-transfusiologist of the highest category

Kulitch Elena Nikolaevna
manager of the branch of blood transfusion of Perinatal centre, the doctor-transfusiologist of II category

Antioxidant, energy-saving and immune-resolving therapy of reamberin and cycloferon positively influences on tissue breath and reduces level of endotoxiosis, stimulates anti-inflammatory and reparative processes in conditions of hypoxia at septic patients, that considerably raises quality of treatment, reduces terms of stay of patients in a hospital and reduces level of lethality

Keywords: REAMBERIN, CYCLOPHERONE

Актуальность. Сепсис продолжает оставаться одной из ведущих причин летальности в медицине критических состояний, несмотря на современные открытия, касающиеся патогенеза этого заболевания и перспективы принципов его лечения. Сегодня сепсис рассматривается как синдром системной воспалительной реакции (ССВР) на инвазию микроорганизмов. В патогенезе ССВР большое значение придается молекулярным медиаторам, в том числе цитокинам, продуктам метаболизма арахидоновой кислоты и активированным формам кислорода [1, 2, 6, 17, 19, 20, 23]. Успешное решение этой проблемы стало возможно с появлением новых средств с детоксицирующими и антиоксидантными свойствами, к которым относятся полиионные растворы с добавлением янтарной кислоты, снижающие концентрации лактата, пирувата и цитрата, улучшающие условия образования АТФ, увеличивающие потребление кислорода тканями и

улучшающие тканевое дыхание, а также принимающие участие в ресинтезе ГАМК [1, 2, 11, 14, 15].

Кроме того, в условиях вторичного иммунодефицита при сепсисе, наиболее актуальным, с позиции современных взглядов, учитывая устойчивость большинства микроорганизмов к антибактериальным химиопрепаратам, является использование индукторов синтеза интерферонов, обладающих противовоспалительным, репаративным, мембранстабилизирующим и антиоксидантным эффектом [9, 13, 17, 20, 25].

Материал и методы исследования. Настоящая работа основана на клинических исследованиях, проведенных у 181 пациента в возрасте от 18 до 84 лет. Из них 84 человека – основная группа, получавшая оптимизированное лечение, сочетающее традиционную терапию с применением препаратов янтарной кислоты и циклоферона. В качестве контроля использовалась группа из 97 рандомизированных по возрасту, полу и патологии больных.

Основной нозологией в группах являлась патология панкреатобиллиарной зоны. Более чем у половины пациентов (n=147) имел место абдоминальный сепсис различного генеза. В 19 случаях септическое состояние развилось вследствие деструктивного панкреатита и в 15 случаях гангрены нижних конечностей, инфицированного ножевого ранения, обширных флегмон, отогенного менингита, ожоговой болезни.

Лечение в обеих группах проводилось согласно рекомендациям РАС-ХИ 2004 года [19], дополнительно в основной группе с антиоксидантной и энергопротекторной целью применялись: реамберин в дозировке 400-800 мл/сутки или цитофлавин по 10 мл на 200 мл 5% глюкозы в течение 5-10 суток. С иммунокорригирующей, противовоспалительной и репаративной целью применялся циклоферон в виде 12,5% раствора по 2,0 мл. Вводился внутривенно один раз в сутки по схеме: на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 23, 26, 28 день.

Сравнительная оценка изменений гомеостаза проводилась по колебаниям индекса оксигенации и уровня лактата, молекул средней массы (МСМ), диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в крови септических больных в сравнении с уровнем летальности и сроками пребывания больных в стационаре.

Статистический анализ производили вычислением медианы (Me) и перцентиля (P₂₅, P₇₅), а для оценки достоверности различий использовали критерии Z и Крускала-Уоллиса [7].

Результаты и их обсуждение. Больные основной и контрольной групп различались по клиническому течению основного патологического процесса, т.к. под действием оптимизированной терапии у пациентов основной группы значительно быстрее восстанавливались клинические и биохимические показатели, маркерами которых служили, в нашем исследовании: индекс оксигенации, уровень лактата крови, молекулы среднего молекулярного веса (МСМ), диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА).

Оптимизация терапии критических состояний при сепсисе невозможна без динамического определения и коррекции газового гомеостаза.

Интегральный индекс оксигенации определялся отношением PaO_2/FiO_2 с первых минут поступления больных в ОРИТ, и на этапе поступления в группах сравнения был практически одинаковым (рис.1).

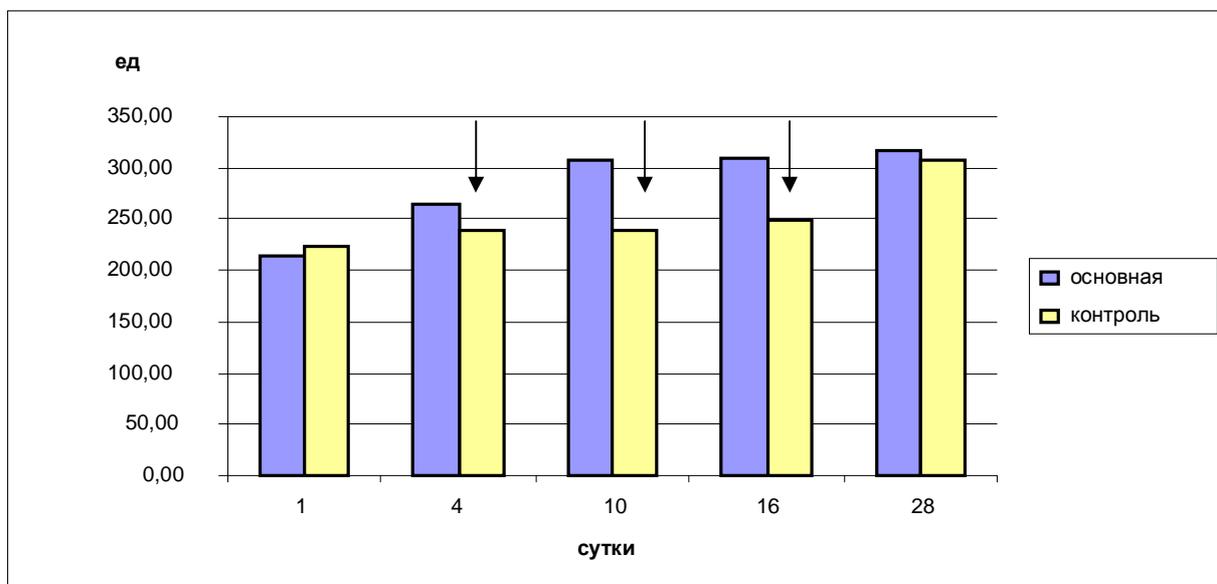


Рисунок 1 - Колебания изменений уровня индекса оксигенации у септических больных ($\downarrow - p < 0,05$)

Однако, уже на 4-е сутки наблюдения, в период разгара «цитокиновой бури», когда включались механизмы защиты оптимизированной терапии, повышающей углеводный обмен и окислительное фосфорилирование, индекс оксигенации у пациентов опытной группы достоверно превышал показатели в контрольной и эта динамика сохранялась и на последующих двух этапах, соответственно: 264(231,5/315) ед. на 4-е сутки, 306,6(288,33/330) ед. на 10-е сутки и 310(293/330) ед. на 16-е сутки в основной группе; 240(172/290,84) ед. на 4-е, 240(193,285/296,9) ед. на 10-е и 248(215,75/300,83) ед. на 16-е сутки в контрольной группе ($p < 0,05$). На 28-е сутки наблюдения в период выписки больных из стационара или перевода из ОРИТ, показатели индекса оксигенации в обеих группах выравнивались.

Аналогичную картину мы наблюдали и в динамике колебаний уровня лактата крови. Если на первом этапе, при поступлении больных в стационар, показатели были практически одинаковыми, то на последующих этапах уровень лактата в крови пациентов из основной группы снижался быстрее.

Янтарная кислота, ускоряя оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), снижает концентрацию лактата, который накапливается в клетках во время гипоксии, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях [1, 2, 17], кроме того, циклоферон, оказывая противовоспалительное действие, положительно влияет на процессы перекисного окисления липидов, а также улучшает тканевое дыхание у септических больных [3, 4, 6, 9].

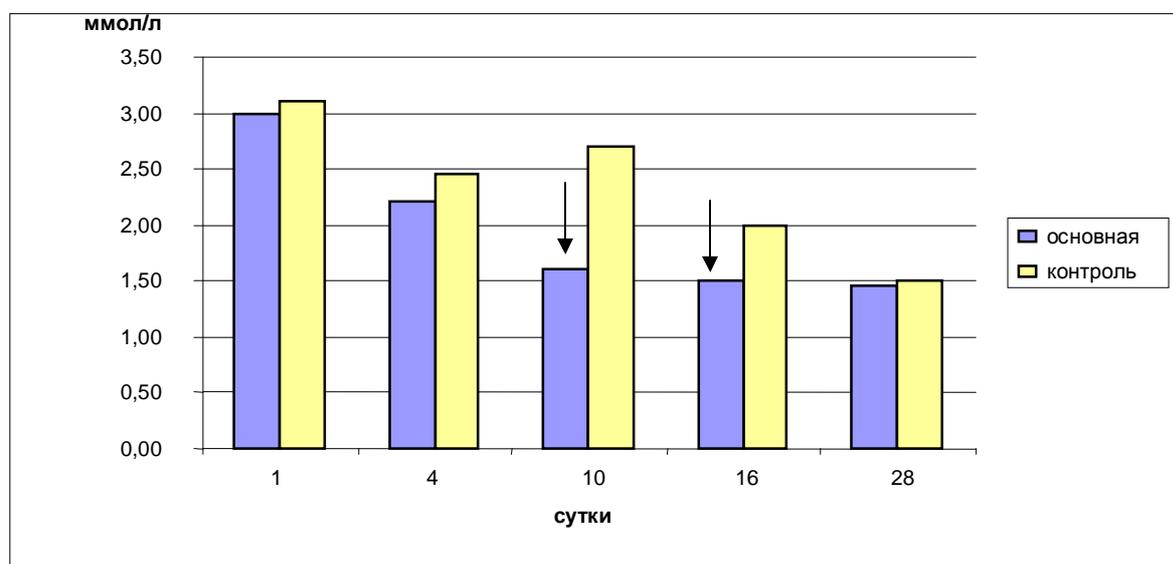


Рисунок 2. Динамическое колебание уровня лактата крови ($\downarrow - p < 0,05$)

В основной группе на 4-е сутки наблюдения уровень лактата в венозной крови имел стойкую тенденцию к снижению и соответствовал $2,2(1,9/3,5)$ ммоль/л, а в контрольной группе снижение этого показателя проходило медленнее, достигнув уровня $2,45(2,025/3,9)$ ммоль/л., что соотносилось с показателями летальности в этот период наблюдения. Достоверное положительное влияние оптимизированного лечения мы наблюдали и на последующих этапах, где в основной группе лактат венозной крови снижался на 10-е сутки – $1,6(1,1/2)$ ммоль/л и на 16-е сутки – $1,5(1/1,8)$ ммоль/л, а в контрольной группе на 10-е сутки – $2,7(2/3)$ ммоль/л и на 16-е сутки – $2(1,6/2,8)$ ммоль/л ($p < 0,05$). На 28-е сутки уровень лактата в сравниваемых группах практически выравнялся (рис.2).

Другим критерием, позволяющим в динамике оценить состояние тканевого дыхания, является метод определения среднемoleкулярных олигопептидов и перекисного окисления липидов.

При различных критических состояниях в плазме крови повышается концентрация молекул средней массы (МСМ), охватывающих диапазон с молекулярной массой 300-5000 Да, которые представляют собой продукты распада белков и их комплексов, играют роль эндотоксинов. МСМ, нарушая физико-химические свойства клеточных мембран, делают их более доступными для разного рода повреждающих воздействий, включая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16, 22, 27].

Все больные при поступлении имели крайне высокие значения МСМ, практически в два раза превышающие нормальные показатели, что свидетельствовало о тяжелой тканевой гипоксии и эндотоксикозе у пациентов обеих групп. В то же время на 4-е сутки наблюдения, картина существенно отличалась.

Отмечался рост МСМ в обеих группах, и это соответствовало клинической картине, свидетельствующей о кризисе органов естественной детоксикации [5, 8, 26], однако, в основной группе рост значений МСМ был достоверно ниже и это соотношение сохранялось до конца наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 1 - Динамическая оценка колебаний маркеров эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов

сутки	МСМ (абс.ед.) <i>Me (P25/P75)</i>	МДА (нМ/л) <i>Me (P25/P75)</i>	ДК (мэкв/мг) <i>Me (P25/P75)</i>
ГРУППА ОСНОВНАЯ			
1	390 (345/412)	1,9 (1,75/2,2)	0,98 (0,6/1,55)
4	415 (280/657)*	4,13 (2,28/4,74)*	0,95 (0,85/1,4)
10	235 (230/240)*	1,71 (1,65/2,76)*	0,56 (0,45/1,69)*
16	235 (230/245)*	1,66 (1,65/2,76)*	0,52 (0,45/1,74)*
28	228 (222,25/259,75)	1,4 (1,25/1,55)	0,52 (0,48/0,73)
ГРУППА КОНТРОЛЬНАЯ			
1	370 (290/450)	2,13 (1,8/2,4)	0,95 (0,78/1,48)
4	450 (250/562)	4,62 (2,7/5,25)	0,99 (0,92/2,7)
10	290 (260/667)	2,62 (2,38/4,84)	1,16 (0,74/2,66)
16	345 (283,75/462,5)	2,58 (1,72/3,63)	0,90 (0,60/2,25)
28	235 (220/250)	1,55 (1,4/1,9)	0,65 (0,43/1,83)

* - $p < 0,05$ между группами сравнения

Оценивая тканевое дыхание, посредством сравнения колебаний уровня первичных продуктов перекисидации – диеновых конъюгат (ДК), значения которых исходно были повышены более чем в два раза, мало отличались в обеих группах. На 10-е и 16-е сутки наблюдения антиоксидантная защита (АОЗ) в основной группе была эффективнее, и уровень ДК в контрольной группе достоверно превышал аналогичный показатель в основной группе ($p < 0,05$), на 28-е сутки наблюдения тенденция сохранялась, и это соответствует приводимым литературным данным [5, 21].

Вторичный продукт перекисидации – малоновый диальдегид (МДА), исходно имевший практически одинаковые значения в группах сравнения, начиная с 4-х суток наблюдения, значительно рос, однако в основной группе достоверно медленнее и эта тенденция сохранялась до 16-х суток наблюдения, подтверждая преобладание АОЗ в основной группе ($p < 0,05$). К концу исследования значения МДА в обеих группах восстанавливались до нормальных значений (табл.1). Сравнивая летальность в группах наблюдения, мы отмечаем, что имелась тенденция к ее снижению в основной группе.

Таблица 2 - Летальность на этапах наблюдения

Сутки наблюдения	1	1-4	4-10	10-16	16-28	общая
Основная группа	0%	7.1%	8.3%	4.7%	5,9%	26.1%
Контрольная группа	0%	10.3%	12.3%	4.1%	2%	28.8%

Из приведенной таблицы видно, что самая высокая летальность отмечалась с первых по 10-е сутки среди больных контрольной группы, где не применялась предложенная нами схема оптимизации традиционного лечения сепсиса, и это соответствует приведенным выше колебаниям биохимических показателей (табл.2).

Кроме того, летальность соотносится со сроками пребывания больных в стационаре, и если в основной клинической группе средняя продолжительность лечения одного больного в стационаре составила 17,1 суток, то в контрольной она удлинялась до 19,5 суток.

Прослеживается зависимость между колебаниями лабораторных показателей и сроками выписки больных из стационара.

Таблица 3 - Сроки выписки больных из стационара

Сутки	1	4-10	10-16	16-28	28 и более	всего
Основная группа	0	16(19%)*	30(35.7%)	10(11.9%)*	6(7.1%)	62(73.8%)
Контрольная группа	0	8(8.2%)	28(28.8%)	24(24.7%)	9(9.2%)	69(71.1%)

* - $p < 0,05$

Из представленной выше таблицы становится очевидным, что с 4-х по 16-е сутки наблюдения в основной группе выписано больных в 2 раза больше, чем в контрольной. Обратную картину мы наблюдали с 16-го по 28-е сутки наблюдения, когда количество больных, выписанных из стационара в контрольной группе, вдвое превышало количество больных вы-

писанных из основной группы, и это соответствует предыдущим лабораторным данным, показателям уровня летальности и срокам пребывания больных в стационаре, а также указывает на достоверно положительную роль оптимизированной терапии в лечении больных клинической основной группы (табл.3).

Таким образом, можно заключить, что изменения лабораторных показателей объективно указывают на наличие достоверных отличий у пациентов из сравниваемых групп. Оптимизированная терапия, применяемая в лечении больных из основной группы, положительно влияет на тканевое дыхание и снижает уровень эндотоксикоза, стимулирует противовоспалительные и репаративные процессы в условиях гипоксии у септических больных, что значительно повышает качество лечения, сокращает сроки пребывания больных в стационаре и снижает уровень летальности.

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. – СПб, 2005. – 43с.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. – СПб, 2005. – 36с.
3. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса. // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 1. – С. 59-66.
4. Бурданова Т.М. Эпидемиологический и клиникопатогенетический аспект рецидивирующей рожи: Автореферат Дисс. ... к.м.н.(14.00.10; 14.00.30). – Иркутск, 2007. – 20с.
5. Вавин В.Г, Григорьев Е.В., Разумов А.С. Патогенетическое обоснование интенсивной коррекции липопероксидазного статуса у пострадавших с политравмой. // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №5. – С. 106-109.
6. Васильков В.Г., Сафронов А.И., Купцова М.Ф., Филиппова Л.А., Чернова Т.В., Осинькин Д.В., Атанов Ю.А. Интенсивная терапия разлитого гнойного перитонита в современных условиях. // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №5. – С. 130-133.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.:Практика, 1999. – 459с.
8. Голубцов В.В., Прогнозирование, профилактика и упреждающая интенсивная терапия полиорганной недостаточности при постгеморрагических и септических состояниях: Автореферат Дисс. ... д.м.н.(14.00.27; 14.00.37). – М., 2005. – 46с.
9. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. – М., 2001. – 251с.
10. Заболотских И. Б., Голубцов В. В. Развитие полиорганной дисфункции при сепсисе. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – №6. – С. 20-24.
11. Клигуненко Е.Н. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях. Методические рекомендации. – Днепропетровск, 2004. – 22с.

12. Корячкин В.А., Страшнова В.И. Интенсивная терапия угрожающих состояний. – СПб., 2002. – 288с.
13. Кардаш О.Ф., Шумовец В.В., Мороз-Водоляжская Н.Н., Островский А.Ю., Жушма Н.Е. Применение циклоферона после операций на открытом сердце. // Новые технологии, метод диагностики, лечения и профилактики. – 2006. – №3. – С. 84 -87.
14. Лазарев В.В, Лекманов А.У., Михельсон В.А.. Применение реамбирин – 1,5% раствора для инфузий при интенсивной терапии и анестезии у детей. – М.,2003. – 32с.
15. Мазина Н.К., Сухоруков В.П., Гоголев Н.В., Булдаков А.В. Клинико-фармакологическая оценка эффектов реамбирин в комплексе периоперационного обеспечения резекции печени. // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №5. – С. 19-22.
16. Парфенова Г.А., Чернядыва И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы - маркер эндогенной интоксикации. // Врачебное дело.– 1987.– № 4.– С. 72-77.
17. Применение иммуномодуляторов в хирургической клинике: Методическое пособие. // Под редакцией В.А.Ступина, И.Е. Гридчик, А.Л.Коваленко. – М., 2005. – 56с.
18. Применение цитофловина при токсической и гипоксической энцефалопатии. Пособие для врачей. Ливанов Г.А. и соавт.– СПб.,2004.– 44 с.
19. Руднов В.А., Винницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века. // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 64-69.
20. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. // Под редакцией Савельева В.С – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004. – 130с.
21. Саушев И.В., Власов А.П., Шишарин Н.В., Власова В.П., Тарасова Т.В. Мембранопротекторы в коррекции липидных дестабилизаций легких при эндотоксикозе. // Вестник интенсивной терапии. – №5. – 2006. – С. 337-340.
22. Тупикова З.А. Влияние молекул средней массы, выделенных из сыворотки крови обожженных пациентов, на состояние процессов перекисного окисления липидов в тканях животных. Вопросы медицинской химии. – 1990. – №3. – С. 24 -26.
23. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. Профилактика и лечение инфекционных осложнений в практике врача-анестезиолога и хирурга. Методические рекомендации. – Днепропетровск, 2004. – 40с.
24. Ушакова Н.Д. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия циклофероном как вариант патогенетической иммуноориентированной терапии уросепсиса. // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 5. – С. 156-157.
25. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации. // Под редакцией Исакова В.А. – СПб., 2003. – 56с.
26. Федоровский Н. М. Комбинированная эфферентная детоксикация в комплексном лечении эндотоксикоза. // Материалы 4-го Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – М., 1994. – С. 73.
27. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии. Патологическая физиология. – 1991. – № 4. – С. 13-14.