



Влияние непрямого электрохимического окисления на показатели токсичности крови у больных в токсической фазе перитонита, обусловленного панкреанекрозом

З.А. Достиева, А.М. Мурадов, О.В. Шумилина

Кафедра эфферентной медицины и интенсивной терапии ТИППМК

Раствор гипохлорита натрия 0,06%-ной концентрации является мощным окислителем токсических компонентов крови, в первую очередь амфифильных, гидрофильных и гидрофобных метаболитов, находящихся, в основном, в низко- и среднемoleкулярных токсических фракциях, а также липидных структур клеточных мембран, вследствие изменения их проницаемости и режима работы К-, Na-, АТФ-ного насоса. Его применение у больных в токсической фазе перитонита, обусловленного панкреанекрозом, через 6 часов значительно снижает показатели эндотоксикоза и улучшает детоксикационную функцию лёгких, особенно после повторного применения.

Ключевые слова: панкреатит, панкреанекроз, перитонит, эндотоксикоз, эндотоксины, не прямое электрохимическое окисление крови

Актуальность. Проблема лечения острого панкреатита и его осложнений является сложной и актуальной проблемой современной панкреатологии. Несмотря на определённые успехи в консервативном и хирургическом лечении панкреатита и его осложнений, летальность остаётся на достаточно высоком уровне – в пределах 10-40% [1]. В 70-90% случаев, обуславливающих развитие панкреатогенного шока или полиорганной недостаточности при перитоните, является синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) [2,3]. Эндотоксикоз при остром панкреатите развивается вследствие поражения естественных систем детоксикации организма, чему способствует выброс в кровеносное русло липолитических ферментов в высоких концентрациях, кининов, продуктов извращённого обмена и перекисного окисления липидов, иммунных комплексов, продуктов клеточной и белковой дегградации, медиаторов системного воспаления, а также продуктов нормального обмена веществ в аномально высоких концентрациях [3,4]. Следовательно, своевременное удаление из циркуляторных систем компонентов эндотоксикоза является одним из обязательных условий эффективной интенсивной терапии.

Фундаментальные разработки в моделировании детоксикационной функции печени с помощью непрямого электрохимического окисления крови (НЭХО), а также успешное применение этого метода в различных областях медицины [2, 3, 5] указали на

возможность его использования с целью прямого воздействия на факторы эндотоксикоза. В основе указанной методики лежит моделирование механизмов естественной (окислительной) детоксикации в печени, происходящей на цитохроме Р-450 в присутствии атомарного кислорода.

Изучению влияния НЭХО крови на состояние одного из звеньев естественной детоксицирующей системы организма – детоксикационной функции лёгких – посвящено настоящее исследование.

Цель исследования. Оценить влияние непрямого электрохимического окисления крови на состояние детоксикационной функции лёгких больных в токсической фазе перитонита, обусловленного панкреанекрозом.

Материал и методы. Объектом исследования послужил 21 больной с панкреанекрозом, осложнённым токсической фазой перитонита, находящихся на лечении в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи, Городской клинической больнице №5 и Городском научном Центре реанимации и детоксикации города Душанбе, в возрасте от 27 до 84 лет (в среднем 41,6 года). Мужчин было 15 (71,7%), женщин – 6 (28,3%).

Классификацию перитонита проводили по Симоняну К.С. (1971). Для определения стадий СЭИ и наруше-



ния детоксикационной функции лёгких (ДФЛ) мы пользовались критериями, разработанными Федоровским Н.М. (1993) и Мурадовым А.М. (1999). Для изучения ДФЛ сравнивалась смешанная венозная кровь (СВК) правого желудочка сердца и оттекающая артериальная кровь (ОАК), взятые одновременно, с вычислением веноартериальной (В-А) разницы между ними.

Для оценки степени токсичности крови использовали определение концентрации мочевины, креатинина, молекул средних молекулярных масс (СММ) с помощью спектрофотометрии, определение токсичности крови методом параметрий. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по Владимирову Ю.А. и Арчакову А.И. (1972), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по Кальф-Калифу Я.Я. в модификации Рейса А.И. (1983), индекс интоксикации (ИИ) – по Гринёву М.В. (1989), некротические тела сыворотки крови (НТ) – флуоресцентным способом. Общую концентрацию альбумина (ОКА) определяли биуретовым методом. Эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) определяли флуоресцентным методом на приборе «АКЛ-ЗОНД-1» (Москва, НИИ ФЭМ). Индекс токсичности (ИТ) рассчитывали по Добрецову Г.Е., Грызуну Ю.А. (1994).

НЭХО крови осуществляли путём внутривенного введения 0,06 % раствора гипохлорита натрия (NaClO), получаемого экстракорпорально в электрохимической установке ДЭО-01-«МЕДЭК» путём электролиза 0,9% раствора NaCl. Для проведения НЭХО крови использованы медико-технические рекомендации, представленные Федоровским Н.М. и соавт. [3].

Инфузия 400-500 мл раствора гипохлорита натрия осуществлялась в центральные вены (подключичные или яремные, бедренные) через пластиковый катетер со скоростью 40-60 капель/мин.

Для профилактики осложнений и достижения лечебного эффекта инфузируемого раствора NaClO мы предельно старались выполнить условия для внутривенного введения, которые заключаются в восстановлении достаточного венозного кровотока, т.е. нормоволемии (под контролем ОЦК (ОЦП), Нв, предварительно осуществив гемодилюцию Нт 36-40%, ЦВД 4-8 см. водн. ст.). С целью обеспечения адекватной белковой защиты форменных элементов крови перед инфузией NaClO проводили коррекцию гипопропротеинемии альбумином, протеином, свежемороженой плазмой крови, хотя бы до уровня нижней границы физиологической нормы. Обязательным был динамический контроль, а также коррекция гликемии и гемостаза на этапах до и после инфузии. Учитывая относительно малую продолжительность антикоагуляционного эффекта NaClO, во избежание «рикошета» между сеансами НЭХО крови проводили

антикоагулянтную терапию гепарином.

Для изучения ДФЛ сравнивались пробы СВК и ОАК через 1 и 4-6 часов после инфузии 0,06% NaClO. Также проводилось сравнение с данными показателями токсичности крови при поступлении больных до инфузии гипохлорита натрия (табл.).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью стандартного пакета прикладных программ (STATISTICA для Windows) на персональном компьютере «Pentium IV» с вычислением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Как видно из показателей токсичности СВК и ОАК (табл.), у больных в токсической фазе перитонита с субкомпенсированной стадией ДФЛ, после введения 0,06 % NaClO отмечается снижение показателей как в притекающей, так и оттекающей от лёгких крови по мочеvine, креатинину, МСМ, НТ и другим показателям через 1 час после инфузии, этот процесс интенсивно продолжается спустя 6 часов (табл.). Низкомолекулярная фракция токсических веществ имела тенденцию к снижению: мочевины – на 9%, креатинина – на 10%, через 1 час после процедуры; через 6 часов отмечается достоверное их снижение: на 39,2% ($p < 0,001$) и 38,8% ($p < 0,05$) в СВК и в ОАК по мочеvine, и на 43-46% ($p < 0,001$) – по креатинину; при этом В-А разница снизилась на 14% и 17,8% по мочеvine, а по креатинину – на 2,6% и 7,7%, соответственно, через 1 и 6 часов по сравнению с этими данными до инфузии гипохлорита натрия, что указывает на снижение этих показателей в крови и улучшение ДФЛ по ним. Необходимо отметить, что наивысший эффект наступает более чем через 6 часов, снижаясь до показателей нормы.

У больных с токсической фазой перитонита, находящихся, судя по показателям В-А разницы, в субкомпенсированной стадии детоксикационной функции лёгких, исследование МСМ при $\lambda=254$ и 280 нм выявило, что отмечается увеличение этой фракции более чем в 3-3,5 раза от нормы как в притекающей, так и в оттекающей от лёгких крови, при этом лёгкие частично детоксицируют фракцию средних молекул, однако их возможности в этой фазе перитонита значительно истощены, по сравнению с нормой (табл.). После инфузии уже через 1 час отмечается значительное снижение этих показателей на 23,3% ($p < 0,001$) и 27,4% ($p < 0,001$) в СВК, на 24,6% ($p < 0,001$) и 26,2% в ОАК по обоим спектрам, а через 6 часов – на 42% ($p < 0,001$) и 44% ($p < 0,001$) в СВК и на 57% ($p < 0,001$) и 59% ($p < 0,001$) в ОАК, также подтвержденные при $\lambda=254$ и 280 нм, соответственно (табл.). При этом В-А разница через 1 час достоверно снизилась на 6,5% ($p < 0,001$) при $\lambda=254$ нм, без её наличия при $\lambda=280$ нм, а через 6 часов – на 28,6% ($p < 0,001$) в обоих спектрах.



Полученные цифры указывают на значительное восстановление детоксикационной способности лёгких у этой категории больных, но изученная фракция средних молекул ещё остаётся в высоких концентрациях, по сравнению с нормой, и требует дальнейших инфузий раствора гипохлорита натрия.

Подтверждающие данные получены по показателям ЦИК и НТ, которые отражают общую тенденцию их снижения как в СВК, так и в ОАК, по сравнению с нормой и до инфузии гипохлорита натрия. Так, количество НТ в 1 мл недостоверно снизилось через час после инфузии на 13% и 15%, а ЦИК – на 10% и 13% условных единиц, соответственно, по СВК и ОАК, при этом через 6 часов снижение уже достоверное: на 56% ($p < 0,001$) и 59% ($p < 0,001$) по показателям НТ и на 20% ($p < 0,05$) и 29% ($p < 0,01$) – по ЦИК.

Как видно из полученных данных, 0,06%-ный раствор гипохлорита натрия, активно детоксицируя эти вещества, способствует разгрузке общей токсичности крови и даёт возможность лёгким, как детоксицирующей системе, время для восстановления и реабилитации субкомпенсированной функции.

Так как у части больных на фоне перитонита отмечался гепаторенальный синдром с повышением уровня билирубина и печёночных ферментов более чем в 2,5 – 3 раза, по сравнению с нормой, мы также выявили значительное и достоверное снижение их концентрации как в притекающей, так и оттекающей от лёгких крови. Через 1 час концентрация билирубина снизилась на 18% и 20% в СВК и ОАК, а через 6 часов – более чем на 51% ($p < 0,001$) в СВК и на 61% ($p < 0,001$) – в ОАК. В-А разница имеет тенденцию к снижению на 6,7% через час после инфузии и на 16,2% – через 6 часов, при этом печёночные показатели снизились до нормальных величин.

Проведённые нами исследования подтверждают высокую активность данного препарата не только в отношении вышеперечисленных токсических лигандов, но и продуктов перекисного окисления липидов на примере МДА, увеличение концентрации которого отмечается при всех фазах перитонита. Так, до инфузии гипохлорита натрия концентрация МДА в СВК была $119,8 \pm 3,6$, в ОАК – $118,2 \pm 9,4$ нм в мл, после инфузии через час отмечалось её снижение на 23% ($p < 0,001$) в притекающей и оттекающей от лёгких крови, а через 6 часов – уже на 70% ($p < 0,001$) и 74% ($p < 0,001$), соответственно (табл.). При этом В-А разница уменьшилась на 14,5%, являясь ещё одним доказательством частичного восстановления ДФЛ у этого контингента больных.

Если произвести расчёт интегральных показателей токсичности – ИТ, ИИ и ЛИИ, которые имеют досто-

верную тенденцию к приближению к нормальным величинам после инфузии препарата, то это также подтверждает значительное снижение токсичности крови в СВК и ОАК и улучшение детоксикационной функции лёгких.

В нашем исследовании клинический маркёр эндотоксемии и эффективности детоксикации – альбумин плазмы крови, который контролировался по показателям общей и эффективной концентраций (ОКА и ЭКА), – показал, что уже через час после инфузии, несмотря на изначальный дефицит общего альбумина, ЭКА достоверно повышалась на 33% ($p < 0,05$) и на 36% ($p < 0,01$), а к 6 часу – на 51% ($p < 0,01$) и 63% ($p < 0,001$), соответственно, в СВК и в ОАК (табл.).

Полученные данные указывают, что гипохлорит натрия окисляет значительную часть низкомолекулярных, среднемолекулярных и олигопептидов высокой массы, амфифильные метаболиты (жирные кислоты, билирубин), ферменты и продукты перекисного окисления липидов, т.е. как гидрофобные, так и гидрофильные токсические вещества, увеличивает концентрацию ЭКА, что повышает резервные возможности этого уникального белка для транспортировки токсических продуктов в печень и почки для их последующей инактивации этими органами, также улучшается транспортная функция по переносу лекарственных препаратов, компонентов эндо- и экзотоксемии, обеспечивается поддержание 80% собственно онкотического давления крови.

Таким образом, у больных в токсической фазе перитонита с проявлениями субкомпенсированной стадии ДФЛ после введения 0,06% раствора NaClO отмечается значительная тенденция к снижению показателей токсичности в первые часы, а в последующие 4-6 часов – их статистически достоверное снижение, что положительно влияет на восстановление детоксикационной функции лёгких. Однако этот процесс требует повторного применения в течение 24 часов для перевода эндогенной интоксикации из 2-3 степеней – в 1, когда детоксикационные возможности организма будут в состоянии справиться с патологией самостоятельно.

Как показали полученные данные, через 1 час после инфузии 0,06% раствора NaClO наблюдалась нормализация показателей кислотно-основного состояния крови, снижалась концентрация глюкозы, удлинялось время свёртывания крови, однако показатели, отражающие токсичность крови и степень интоксикации, имели только тенденцию к снижению, а окисление токсических метаболитов происходило в течение 4-6 часов после инфузии NaClO, о чём свидетельствует снижение концентрации этих ксенобитов, подробно рассмотренных выше.

ТАБЛИЦА. ПОКАЗАТЕЛИ ТОКСИЧНОСТИ СВК И ОАК У БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКОЙ ФАЗОЙ ПЕРИТОНИТА С СУБКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФАЗОЙ НАРУШЕНИЯ ДФЛ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 0,06% РАСТВОРА ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ (M±m) (n=21)

Показатели	До инфузии			После инфузии через 1 час			После инфузии через 6 часов		
	СВК	ОАК	В-А, %	СВК	ОАК	В-А, %	СВК	ОАК	В-А, %
Мочевина, ммоль/л	14,8±1,2	12,1±1,8	-18,2	12,8±1,2	11,0±0,8	-14,0	9,0±0,8***	7,4±0,6*	-17,8
Креатинин, мкмоль/л	190,5±11,3	185,4±12,1	-2,9	171,4±10,2	166,9±11,3	-2,6	108,6±10,5***	100,2±8,4***	-7,7
Билирубин, ммоль/л	34,5±2,1	32,2±2,2	-6,7	28,3±2,2	26,4±1,8	-6,7	16,9±1,7***	14,2±1,5***	-16,2
МСМ: λ= 254 нм λ= 280 нм	0,6±0,022 0,62±0,02	0,57±0,02 0,61±0,02	-5,0 -1,6	0,46±0,02*** 0,45±0,02***	0,43±0,015*** 0,45±0,02***	-6,5	0,35±0,018*** 0,35±0,02***	0,25±0,016*** 0,25±0,02***	-28,6 -28,6
МДА, нм в мл	119,8±3,6	118,2±4,4	-1,4	92,2±3,2***	91,0±3,4***	-1,3	35,9±2,1***	30,7±2,2***	-14,5
НТ, ед в 1 мл	43,2±2,2	44,4±2,5	+2,8	37,6±2,1	37,7±2,3	+0,3	19,0±2,1***	18,2±2,2***	-4,2
ЦИК, усл. ед.	92,8±6,2	91,5±7,2	-1,4	83,5±4,3	79,6±4,1	-4,7	74,2±3,8*	65,9±4,0**	-11,2
ЭКА, г/л	21,0±2,5	20,0±1,4	-4,8	27,9±1,5*	27,2±1,8**	-2,5	31,7±1,8**	32,6±2,0***	+2,8

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 (статистическая значимость определена в сравнении с данными до инфузии)



ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов П.И. Оценка информационного потенциала шкал оценки тяжести состояния у пациентов тяжёлым острым панкреатитом / П.И. Миронов, И.И. Лутфарахманов, Р.А. Шаипов // Вестник интенсивной терапии.- М.- 2006.- №5.- С. 25-28
2. Шумилина О.В. Непрямое электрохимическое окисление в комплексном лечении детоксикационной функции лёгких у больных перитонитом: дис...канд. мед. наук/О.В. Шумилина. ТИППМК.- Душанбе, 2012. -156 с.
3. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: пособие для последипломной подготовки врачей / Н.М. Федоровский.- М.: Медицина, 2004. - 144с.
4. Charlleux H.A. A propos de la non fermeture parietal dans la chirurgie des peritonitis / H.A. Charlleux // Chirurgie.- 2010.- V. 106, №1. - P 63-65
5. Алиева Л.М. Программированный плазмаферез и непрямо электрохимическое окисление крови и плазмы в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита: дис...канд. мед. наук/ Л.М. Алиева. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.- М., 2004.- 128 с.

Summary

Effect of indirect electrochemical oxidation on blood toxicity in patients with toxic stage of peritonitis due pancreatic necrosis

Z.A. Dostieva, A.M. Muradov, O.V. Shumilina

Chair of Efferent Medicine and Intensive Care of TIPMT

Sodium hypochlorite 0.06% concentration is a powerful oxidant toxic blood components, especially amphiphilic, hydrophilic and hydrophobic metabolites are primarily in low-and medium weight of toxic fractions, and lipid structure of cell membranes, as a result of changes in their permeability and mode of operation of K⁻, Na⁻, ATF-pump. Its use in patients in the toxic phase of peritonitis caused pancreatic necrosis, after 6 hours significantly reduces the indicators of endotoxemia and improves detoxification lung function, especially after repeated use.

Key words: pancreatitis, pancreatic necrosis, peritonitis, endotoxemia, endotoxins, indirect electrochemical oxidation of blood

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мурадов Алишер Мухтарович – заведующий кафедрой эфферентной медицины и интенсивной терапии ТИППМК; Таджикистан, г.Душанбе, пр. И.Сомони, 59
E-mail: www.tippmk.tj