

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ НА ЦИРКУЛЯЦИЮ МИКРОБНОГО ЭНДОТОКСИНА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А. Ю. Яковлев, А. А. Ниязатов, Н. В. Заречнова, Р. Р. Зайцев,
Н. В. Емельянов, К. В. Мокров, А. С. Чичканова¹

Изучали динамику эндотоксемии в зависимости от тактики инфузионной терапии у больных с механической желтухой. С помощью диагностического набора МАЧ-endotox.spp.теста проведено периоперационное исследование зависимости динамики микробной эндотоксемии от периоперационной тактики инфузионной терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой. Периоперационный период у больных с механической желтухой осложняется значительным повышением липополисахаридемии вследствие транслокационных механизмов и нарушения детоксицирующей функции печени. Включение в состав инфузионной терапии стерофундина-Г-5 и в большей степени ремаксола снижает в раннем послеоперационном периоде степень декомпенсации и сокращает сроки восстановления детоксицирующей функции клеток Купфера по отношению к эндотоксину.

Ключевые слова: механическая желтуха; липополисахарид; инфузионная терапия; ремаксол; малат; сукцинат

ВВЕДЕНИЕ

Современными исследователями эндотоксин, или липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, являющийся одним из самых древних антигенов биологической природы, рассматривается как важнейшее инициирующее звено поддержания гомеостатического равновесия и стимуляции иммунных реакций [2]. ЛПС, высвобождаясь при гибели грамотрицательной флоры кишечника, проникает через слизистую кишечника, воротную вену в печень и далее в общую циркуляцию [1, 6], где активизирует ряд биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови — моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также эндотелиоциты с инициированием выхода множества медиаторов.

Массивная неконтролируемая транслокация эндотоксина приводит к дисбалансу провоспалительных/противовоспалительных реакций с развитием “цитокинового взрыва”, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности [9, 16].

Длительная системная липополисахаридемия может приводить и к связыванию ЛПС со специфическими антителами с образованием нерастворимых циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), способных вызывать острую местную воспалительную реакцию и развитие аутоаллергических процессов в органах-мишенях, в том числе и в стенке кишечника (феномен Санарелли-Шварцмана). Захваченные макрофагами нерастворимые ЦИК не могут метаболизироваться за короткое время и поэтому остаются источником посто-

янного активирующего стимула, который вызывает высвобождение цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , что еще более усиливает повреждение тканей. Постоянно усиливающийся прессинг иммунной системы в кишечнике приводит к активации патогенной микрофлоры, что способствует дальнейшему нарастанию транслокации через кишечный барьер [1]. В настоящее время общепризнано, что успех лечения заболеваний с доказанной эндотоксиновой агрессией зависит от поддержания кишечного барьера и функции макрофагов печени (клеток Купфера) [4].

В последние годы активно изучаются транслокационные процессы и функциональная активность клеток Купфера при различных заболеваниях печени [3, 8, 15]. При оперативном лечении больных с механической желтухой на фоне резких перепадов давления в желчевыводящих путях последовательно развиваются функциональные и морфологические изменения печени с прогрессированием острой печеночной недостаточности. В этих условиях создаются дополнительные предпосылки для усиления гиперлипополисахаридемии и декомпенсации детоксицирующей функции печени [1, 6].

Цель исследования — изучить динамику эндотоксемии в зависимости от тактики инфузионной терапии у больных с механической желтухой.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое проспективное рандомизированное исследование содержит анализ динамики микробной эндотоксемии у 149 пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой (МЖ), с уровнем билирубинемии при поступлении в интервале 130 – 300 мкмоль/л. Продолжительность желтухи у больных, вошедших в исследование, составляла

¹ ГБУЗ “Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко”, 603126, Н. Новгород, ул. Родионова, 190.

38,6 ± 2,8 сут. В зависимости от используемой инфузионной тактики больные были разделены на 3 группы. Активную инфузионную терапию проводили в течение пяти суток предоперационной подготовки и восьми суток после операции. Средний объем инфузионной терапии во всех группах больных не превышал 1600 мл/сут. В 1-й группе у 47 пациентов состав инфузионной терапии включал раствор Рингера и 10% раствор глюкозы в соотношении 1:1. Во 2-й группе 55 больным инфузионную терапию проводили только раствором стерофундин-Г-5, содержащим в качестве субстратного антигипоксанта малат в количестве 1,7 г/л. 47 больным 3-й группы в состав инфузионной терапии (растворы Рингера и глюкозы 10%) включен ремаксол в дозе 800 мл/сут. Ремаксол — многокомпонентный инфузионный препарат, содержащий активные метаболические компоненты: сукцинат, метионин, рибоксин, никотинамид.

Определение уровня ЛПС в венозной крови проводили с помощью диагностического набора МАЧ-endotox.spp.теста (ГОУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, ООО НПФ «РОХАТ», Россия). Принцип метода основан на иммобилизации на поверхности полимерных химических микросфер с размером частиц 0,62 – 0,68 мкм моноклональных антител субкласса JqG 3 и JqG 2a, специфичных к общему эндотоксину грамотрицательных бактерий. Изучение влияния состава инфузионной терапии на эндотоксемию проводили на следующих этапах исследования: при поступлении, через 5 дней предоперационной подготовки с помощью изучаемых инфузионных препаратов, по окончании операции, через 1, 3, 5 и 8 сут после операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили непараметрическими методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m). Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар повышение эндотоксемии выше верхней физиологической границы в 4 пкг/мл определено у всех пациентов, вошедших в

исследование. Значения гиперлипополисахаридемии в 32 пкг/мл и выше отмечены у 14 (29,8%) пациентов 1-й группы, 17 (30,9%) больных 2-й группы и 13 (27,7%) пациентов 3-й группы. Несмотря на столь высокие значения липополисахаридемии других лабораторных критериев, подтверждающих диагноз сепсиса у исследуемых больных, не было.

Предоперационная инфузионная подготовка к оперативному восстановлению желчеоттока позволила за пять суток снизить системную эндотоксемию у больных 3-й группы, получавших ремаксол, до значений достоверно отличающихся (на 27%) от таковых у больных 1-й группы исследования. У 16 (34,1%) больных 1-й группы, 13 (23,6%) пациентов 2-й группы и 8 (17%) больных 3-й группы уровень эндотоксемии составил 32 пкг/мл и выше (таблица).

Операция значительно повлияла на проницаемость желудочно-кишечного тракта и детоксицирующую функцию печени. У всех больных, вошедших в исследование, значения ЛПС в раннем послеоперационном периоде значительно выросли. В 1-й группе рост липополисахаридемии относительно дооперационного уровня превысил 300%. Во 2-й и 3-й группах исследования метаболически активная инфузионная терапия оказала сдерживающее влияние на интраоперационный рост эндотоксемии. Это обеспечило достоверность отличий относительно значений 1-й группы больных у пациентов 2-й группы на 31,8%, а 3-й группы — на 48%. При этом значения эндотоксемии у больных 3-й группы были достоверно ниже таковых во 2-й группе исследования.

Через сутки после операции уровень липополисахаридемии снизился относительно значений раннего послеоперационного периода. Но при этом у больных 1-й группы она в 2 раза превышала исходные значения и была достоверно выше значений пациентов 2-й и 3-й групп, получавших стерофундин-Г-5 и ремаксол. У 26 (55,3%) больных 1-й группы, 21 (38,2%) пациента 2-й группы и 15 (31,9%) больных 3-й группы эндотоксемия была ≥ 32 пкг/мл.

На третьи сутки после операции только у больных 3-й группы на фоне продолжающейся инфузионной терапии ремаксолом сохранялась тенденция к снижению гиперлипополисахаридемии, которая уже не имела достоверных отличий от исходных дооперацион-

Динамика липополисахаридемии у больных исследуемых групп

Группа больных	Значения на различных этапах исследования						
	Исходно	Перед операцией	После операции	После операции, сут			
				1	3	5	8
1-я	15,2 ± 2,1	15,9 ± 1,8	47,5 ± 5,9 ⁰	30,5 ± 3,3 ⁰	34,5 ± 2,9 ⁰	23,9 ± 3,7 ⁰	13,3 ± 2,0
2-я	16,0 ± 3,0	13,9 ± 1,1	32,4 ± 4,5 ⁰¹	24,7 ± 3,5 ⁰¹	25,2 ± 3,3 ⁰¹	15,1 ± 2,2 ¹	10,0 ± 1,2 ⁰¹
3-я	14,7 ± 3,5	11,6 ± 2,2 ¹	24,7 ± 4,0 ⁰¹²	20,9 ± 2,6 ⁰¹	17,4 ± 3,0 ¹²	9,7 ± 2,5 ⁰¹²	6,8 ± 1,4 ⁰¹²

Примечание. ⁰ — достоверность относительно значений первых суток после дренирования; ^{1,2} — достоверность относительно значений 1-й и 2-й групп соответственно.

ных значений. В 1-й группе эндотоксемия повысилась относительно предыдущего этапа исследования, что совпадало по срокам с прогрессированием острой печеночной недостаточности. На этом этапе исследования липополисахаридемия ≥ 32 пкг/мл зарегистрирована у 29 (61,7 %) больных 1-й группы, 20 (36,4 %) пациентов 2-й группы и 13 (27,6 %) больных 3-й группы.

На 5-е сутки послеоперационного периода эндотоксемия у больных 1-й группы по-прежнему превышала исходные значения, в то время как значительное увеличение темпов коррекции липополисахаридемии у больных 3-й группы позволило уменьшить ее значение ниже уровня исходных величин. В этот период исследования только у 3 (6,4 %) больных 3-й группы значения эндотоксемии были ≥ 32 пкг/мл, в то время как во 2-й группе — у 10 (18,2 %), а в 1-й группе — у 18 (38,3 %) пациентов.

8-е сутки после операции характеризовались продолжающимся снижением эндотоксемии. У пациентов, получавших метаболически активную инфузионную терапию, она была достоверно ниже исходных значений, а у больных 1-й группы не отличалась от них. На этом этапе исследования системная эндотоксемия была ≥ 32 пкг/мл у 9 (19,1 %) больных 1-й группы, 4 (7,2 %) — 2-й группы. У больных, получавших ремаксол, липополисахаридемия у всех пациентов была ниже этого уровня.

В условиях недостаточности барьерной функции печени роль кишечной микрофлоры в развитии неспецифического воспаления и эндотоксемии известна давно [10, 11].

Принято считать, что 95 % эндотоксина в физиологических условиях элиминируется из портальной крови Купферовскими клетками печени, являющимися резидентами иммунной системы в этом органе [14]. Однако ситуация может значительно меняться при нарушении функций системы фиксированных макрофагов печени в условиях энергодефицита и их длительной и интенсивной перегрузки эндотоксином и лекарственными веществами [10]. Именно такая ситуация складывается при длительном прекращении поступления желчи в просвет кишечника и реализации ее мощного бактерицидного воздействия на микрофлору тонкой кишки. В этих условиях быстрая колонизация тонкой кишки толстокишечной микрофлорой создает условия для прогрессирования дисбиоза и транслокации. Идентичность микрофлоры кишечника и желчи у больных с МЖ свидетельствует в пользу именно транслокационного характера инфицирования с развитием системной эндотоксемии [6].

Клетки Купфера быстро активируются в ответ на бактериальный эндотоксин, но при длительной гиперактивации могут необратимо повреждаться. Вследствие этого выделяемые в синусоидальное пространство разнообразные по своей химической природе медиаторы могут вызывать альтерацию и гибель окружающих их гепатоцитов [17, 18], тем самым вызывая прогрес-

сирование цитолитического синдрома острой печеночной недостаточности и активацию замещения поврежденных гепатоцитов соединительной тканью. Длительная системная гиперлиполисахаридемия, а также поступающий в желчь эндотоксин и липополисахарид-позитивные полиморфноядерные лейкоциты на фоне гибели гепатоцитов могут стать дополнительной причиной холестаза, воспалительных процессов в желчевыводящих путях и желчном пузыре [12, 13].

Положительное влияние инфузионных антигипоксантов на элиминацию эндотоксина, на наш взгляд, может быть связано с несколькими факторами. Важную роль играет непосредственное влияние применяемых антигипоксантов на метаболизм гепатоцитов и клеток иммунной системы печени, ответственных за инактивацию эндотоксина. Кроме того, положительное действие инфузионных препаратов стерофундина-Г-5 и ремаксола может быть связано и со снижением влияния на печеночный метаболизм продигозан-зависимого комутона — регулятора с молекулярной массой 617 кДа, обладающего способностью тканеспецифически дезэнергизировать митохондрии гепатоцитов [7]. Описанный ранее значительный желчегонный эффект стерофундина-Г-5 и ремаксола может способствовать в послеоперационном периоде уменьшению дисбиоза и ликвидации гиперколонизации микрофлорой тонкой кишки [5]. Повышение функциональной активности клеток Купфера по отношению к эндотоксемии и устойчивости к операционно-анестезиологическим рискам ее нарастания обусловили, на наш взгляд, эффекты от применяемых метаболически активных препаратов. Косвенным подтверждением этого является отсутствие летальных исходов от декомпенсации послеоперационной печеночной недостаточности у больных 2-й и 3-й групп. Летальность от печеночной недостаточности у больных 1-й группы составила 4,25 % (2 больных).

ВЫВОДЫ

1. Периоперационный период у больных с механической желтухой осложняется значительным повышением липополисахаридемии вследствие транслокационных механизмов и нарушения детоксицирующей функции печени.

2. Включение в состав инфузионной терапии стерофундина-Г-5 и в большей степени ремаксола снижает в раннем послеоперационном периоде степень декомпенсации и сокращает сроки восстановления детоксицирующей функции клеток Купфера по отношению к эндотоксину.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Алешукина, *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, 3, 74 – 78 (2012).
2. В. М. Бондаренко, В. Г. Лихолед, *Иммунология*, 5, 317 – 320 (2009).

3. Д. В. Гарбузенко, А. А. Микуров, *Рос. мед. журн.*, **6**, 47 – 49 (2011).
4. Л. Ф. Панченко, С. В. Пирожков, Н. Н. Теребилина и др., *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, **3**, 62 – 69 (2012).
5. В. Б. Семенов, А. Ю. Яковлев, Р. М. Зайцев и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, **2**, 58 – 61 (2012).
6. С. В. Фиалкина, С. А. Бекбауов, Д. А. Мазница, *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, **3**, 61 – 64 (2012).
7. Г. М. Элбакидзе, *Вестн. РАМН*, **5**, 48 – 54 (2012).
8. M. Antonelli, R. Fumagalli, D. N. Cruz, et al., *Contrib. Nephrol.*, **167**, 83 – 90 (2010).
9. S. Assimakopoulos, C. D. Scopa, C. Vagianos, *R World J. Gastroenterol.*, December 28; **13**(48), 6458 – 6464 (2007).
10. J. A. Vaughn, R. Bucala, *Crit Care Med.*, **30**, 27 – 35 (2002).
11. U. Baumgarthner, J. Scholmerich, J. Karsch, et al., *Gastroenterology*, **100**, 1054 – 1061 (1991).
12. W. D. Clements, P. Erwin, M. D. McCaigue, et al., *Gut.*, **42**, 293 – 299 (1998).
13. E. J. Dial, J. J. Romero, X. Villa, et al., *Shock.*, **17**(1), 77 – 80 (2002).
14. Z. Knies, *Adv. Anat. Embriol. Cell Biol.*, **161**, 3 – 13 (2001).
15. I. Koutelidakis, B. Papaziogas, E. Giamarellos-Bourboulis, et al., *Journal of Surgical Research*, **113**(2), 243 – 247.
16. G. Monti, M. Bottiroli, G. Pizzilli, et al., *Contrib. Nephrol.*, **167**, 102 – 110 (2010).
17. R. A. Roberts, P. E. Ganey, C. Ju, et al., *Toxicol. Sci.*, **96**(1), 2 – 15 (2007).
18. H.-W. Yao, J. Li, J.-Q. Chen, S.-Y. Xu, *World J. Gastroenterol.*, **10**(11), 1608 – 1611 (2004).

Поступила 27.08.12

EFFECT OF ANTIHYPOXANT INFUSION ON MICROBIAL ENDOTOXIN CIRCULATION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE PATIENTS

A. Yu. Yakovlev, A. A. Niyazmatov, N. V. Zarechnova, R. R. Zaitsev, N. V. Emel'yanov, K. V. Mokrov, and A. S. Chichkanova

Nizhni Novgorod Regional Clinical Hospital, ul. Rodionova 190, Nizhni Novgorod, 603126, Russia

The dynamics of microbial endotoxemia in group of 149 patients with cholelithiasis complicated by obstructive jaundice has been studied as dependent on the perioperative tactics of infusion therapy. The perioperative period in obstructive jaundice patients is complicated by a significant increase in lipopolysaccharidemia caused by translocation mechanisms and disorders of the liver detoxification function. In Group 1, 47 patients received infusion therapy including Ringer's solution and 10% glucose solution at a 1 : 1 ratio. In group 2, 55 patients received infusion therapy with only Sterofundin G-5 solution. In Group 3, 47 patients received the infusion therapy with remaxol in a dose of 800 ml/day. It is established that the infusion of Sterofundin G-5, and to a greater extent the infusion of remaxol, reduces the early postoperative degree of decompensation and accelerates recovery of the detoxifying function of Kupffer cells with respect to microbial endotoxin.

Keywords: obstructive jaundice; lipopolysaccharide; infusion therapy; remaxol; malate; succinate