

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ИНФУЗИИ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 616.381—002—08:616—008

Поступила 26.09.2011 г.



Р.А. Млинник, зав. ОРИТ хирургического профиля;
О.В. Военнов, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии;
С.А. Тезяева, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии

Городская клиническая больница №5, Нижний Новгород

Цель исследования — оценка эффективности различных методов детоксикации при распространенном перитоните, осложненном синдромом полиорганной недостаточности, и разработка нового способа использования плазмафереза.

Материалы и методы. Обследовано 111 больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности. В соответствии с применяемыми методами детоксикации больные распределены на 4 группы: 1-я группа (n=26) — в комплексе интенсивной терапии применялось не прямое электрохимическое окисление крови в виде внутривенной инфузии гипохлорита натрия; 2-я (n=29) — использовался стандартный плазмаферез; 3-я (n=31) — сочетание мембранного плазмафереза с гипохлоритом натрия по оригинальной методике; 4-я (n=25) — методы детоксикации не применялись. Эффективность детоксикации оценивали по общеклиническим и биохимическим показателям крови, содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы в средах организма.

Результаты. Сочетание плазмафереза с инфузией гипохлорита натрия, осуществляемой до плазмодифильтера, приводит к усилению детоксицирующего эффекта стандартной манипуляции плазмафереза, а также способствует восстановлению детоксицирующей функции почек, что отчетливо отражает динамика маркеров эндогенной интоксикации в сравниваемых группах.

Ключевые слова: распространенный перитонит, полиорганная недостаточность, плазмаферез, гемосорбция, гипохлорит натрия.

English

Combinative use of plasmapheresis and sodium hypochlorite infusion in patients with general peritonitis complicated by multiple organ failure

R.A. Mlinnik, Head of Surgical Resuscitation and Intensive Care Unit;
O.V. Voennov, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Anesthesiology and Resuscitation;
S.A. Tezyaeva, PhD, Associate Professor, the Department of Anesthesiology and Resuscitation

City Clinical Hospital No.5, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to assess the efficacy of various detoxication techniques in general peritonitis complicated by multiple organ failure and develop a new way of using plasmapheresis.

Materials and Methods. There were studied 111 patients with general peritonitis complicated by multiple organ failure. According to the detoxication techniques used, the patients were divided into 4 groups: in the 1st group (n=26) in complex intensive care there were used indirect electrochemical oxidation of blood in the form of intravenous infusion of sodium hypochlorite; in the 2nd group (n=29) standard plasmapheresis was used; in the 3rd group (n=31) there was used combination of membrane plasmapheresis and sodium hypochlorite according to an original technique; and in the 4th group (n=25) no detoxication was used. The efficacy of detoxication was assessed by general clinical and biochemical blood values, the content of substances of low and medium molecular mass in internal environment.

Results. The combination of plasmapheresis and sodium hypochlorite infused before plasmapheresis leads to detoxication effect enhancement of standard plasmapheresis procedure, as well as contributes to the recovery of renal detoxicating function; and it is proved by the dynamics of endogenous intoxication markers in the compared groups.

Key words: general peritonitis, multiple organ failure, plasmapheresis, hemosorption, sodium hypochlorite.

Для контактов: Млинник Роман Александрович, тел. моб. +7 920-012-54-31; e-mail: Romanmlinnik@rambler.ru

Распространенный перитонит относится к тяжелым инфекциям с неудовлетворительным прогнозом: летальность составляет от 25 до 50% [1, 2]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с разлитым перитонитом и абдоминальным сепсисом в значительной степени определяются тяжестью синдрома системного воспалительного ответа и формированием полиорганной недостаточности [3]. Наиболее многообещающим из направлений интенсивной терапии у данной категории больных является применение экстракорпоральных методик детоксикации [4–7]. Одними из наиболее часто используемых методов эфферентной терапии являются различные варианты лечебного плазмафереза (ПА). В хирургической практике показаниями к его проведению служат все гнойно-септические и некротические заболевания брюшной полости, осложненные эндогенной интоксикацией. ПА не только способствует механическому удалению из кровеносного русла эндотоксинов, микробных клеток, иммунных комплексов, но и улучшает реологию крови и микроциркуляцию, способствует «деблокированию» естественных органов детоксикации; кроме того, реинфузируемые эритроциты подвергаются фотомодификации под действием дневного света [8–12]. Недостатками стандартной процедуры ПА, снижающими, по нашему мнению, его ценность, являются следующие:

отсутствие «очищающего» действия на гликокаликс эритроцитов, что присуще сорбционным методикам;

опасность заражения пациента инфекциями, переносимыми с кровью, даже при самом строгом уровне контроля на станциях переливания крови;

большой объем реинфузируемой плазмы проводится от разных доноров, что теоретически может привести к антигенному конфликту.

Идея сочетания различных методик эфферентной терапии, в частности «механических» и окислительных, много лет обсуждается в научной литературе. Некоторые авторы считают, что инфузия гипохлорита натрия (ГХН) потенцирует эфферентные возможности в отношении именно тех эндотоксинов, которые являются «приоритетными» для данной методики [13, 14]. Те же авторы предлагают сочетать инфузию ГХН и ПА, гемосорбцию и другие методики, но проводить их в различное время в течение одних суток.

Цель исследования — оценка эффективности различных методов детоксикации при распространенном перитоните, осложненном синдромом полиорганной недостаточности, и разработка нового способа использования плазмафереза.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено на базе Городской клинической больницы №5 Н. Новгорода. Выбраны 111 пациентов с распространенным гнойным перитонитом различной этиологии. Диагноз перитонита подтверждался интраоперационно. Возраст пациентов варьировал от 18 до 74 лет (средний возраст — 59,5±17,5 года), из них 71 мужчина и 59 женщин.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента распространенного гнойного перитонита; полиорганная дисфункция по шкале SOFA при

поступлении в стационар — не менее 5,1 балла; наличие синдрома системной воспалительной реакции. Критериями исключения являлись: летальный исход вследствие прогрессирующей полиорганной недостаточности в первые сутки послеоперационного периода; невозможность радикальной хирургической санации брюшной полости.

Хирургическая тактика и объем оперативного вмешательства были у всех больных однотипны и направлены на удаление первичного очага инфекции, эвакуацию экссудата, одномоментный лаваж и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде интенсивная терапия проводилась в условиях реанимационного отделения. Она включала в себя комплекс антибактериальной химиотерапии, поддержание центральной гемодинамики, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, реокорректирующую и респираторную терапию, нутритивную поддержку, профилактику ДВС-синдрома и тромбоэмболических осложнений, противоязвенную терапию, анальгезию и седацию по показаниям. По характеру базовой интенсивной терапии в послеоперационном периоде все пять групп были сравнимы. Различие заключалось только в применяемых методах эфферентной терапии. Использовались следующие методы: ПА, непрямого электрохимического окисления крови в виде инфузии ГХН, сочетанное применение ПА и непрямого электрохимического окисления крови (ПА+ГХН).

Приготовление раствора ГХН осуществлялось на аппарате «ЭДО-04» по методике Н.М. Федоровского (1991). ГХН применяли в виде внутривенной медленной капельной инфузии, концентрация раствора — 0,06%, суточная доза — 400 мл. Скорость введения — 80–100 мл/ч. Длительность применения препарата — от 3 до 5 сут, за исключением тех случаев, где отмечены нежелательные реакции во время инфузии.

Плазмаферез у всех пациентов выполнялся с помощью мембранных плазмодифильтров ПФМ-800 на перфузионном блоке БП-03. Скорость перфузии через плазмодифильтр составляла от 80 до 120 мл/мин, объем эксфузируемой за 1 сеанс плазмы — от 800 до 1200 мл. По окончании сеанса объем удаленной плазмы замещался свежезамороженной донорской плазмой и альбумином.

Нами была предложена оригинальная методика сочетания мембранного ПА и инфузии ГХН (см. рисунок). В отличие от стандартной манипуляции ПА выполняли по следующему принципу: вместо кристаллоидных растворов в магистраль префильтрации до плазмодифильтра осуществляли инфузию 400 мл ГХН в концентрации 400–600 мг/л. Процесс непрямого электрохимического окисления крови в этом случае происходит экстракорпорально. Поверхность эритроцитов до плазмодифильтра освобождается от эндотоксинов и пациенту проводится реинфузия уже очищенных эритроцитов. ГПХ и продукты окисления поступают в системный кровоток в минимальном количестве, сразу элиминируясь с удаляемой плазмой (удостоверение на рац. предложение №2020 от 19.03.09 г., Н. Новгород «Способ сочетанного плазмафереза и инфузии гипохлорита натрия»).

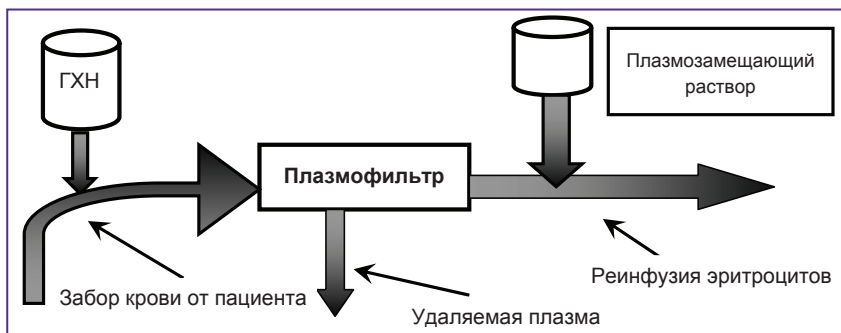


Схема проведения модифицированного плазмафереза

В зависимости от использования того или иного метода детоксикации пациенты разделены на пять групп:

1-я группа (n=26) — больные с распространенным перитонитом, которым в комплекс послеоперационной интенсивной терапии включали инфузию ГХН;

2-я группа (n=29) — больные в комплексе интенсивной терапии, получавшие ПА;

3-я группа (n=31) — всем в послеоперационном периоде применяли комбинированную методику: ПА + инфузия ГХН;

4-я группа (n=25) — методы детоксикации в послеоперационном периоде не применялись. Причины отказа: высокий риск кровотечения (недостаточный хирургический гемостаз, отказ пациента или его родственников от выполнения манипуляции, отсутствие технических возможностей и др.).

Основным лабораторным критерием эндогенной интоксикации мы считали уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в жидкостных средах организма [15]. Определение степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации осуществляли методами регистрации накопления и распределения ВНиСММ в различных биологических средах организма. С этой целью исследования проводили в трех средах организма: плазме, эритроцитах и моче с использованием метода осаждения ВНиСММ раствором трихлоруксусной кислоты с последующей спектрофотометрией супернатанта на спектрофотометре с шагом длины волн 4 нм в диапазоне длин волн от 246 до 310 нм [16]. С целью верификации сравнимости исследуемых групп проведен анализ тяжести состояния и полиорганной дисфункции по шкалам SAPS (Simplified Acute Physiology Score) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessments).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистических программ Excel, Statistica 6.0. С учетом разнородности групп по возрастному, половому признаку, а также принимая во внимание тот факт, что изучаемые группы малы по объему и требуется сравнение результатов внутри группы на этапах исследования, применение наиболее часто используемого параметрического метода с расчетом критерия Стьюдента было признано нецелесообразным. Для сравнения результатов каждого метода лечения внутри группы и результатов в разных группах на аналогичных этапах исследования исполь-

зован непараметрический критерий Вилкоксона. Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния пациентов во всех группах была сопоставима и составляла по критериям шкалы SAPS от $16,96 \pm 0,54$ до $18,13 \pm 0,92$ ($p > 0,05$). Определяемая по шкале SOFA исходная степень органной дисфункции у больных всех групп предполагала высокую вероятность ее прогрессирования и

возможного летального исхода. Исходные показатели ВНиСММ — маркеров эндотоксикоза — у всех групп пациентов с распространенным перитонитом превышали допустимые значения в 1,5–2,0 раза (табл. 1).

Из приведенных данных очевидно, что внутривенная инфузия ГХН статистически значимо снижает содержание ВНиСММ на поверхности эритроцитов. Концентрация ВНиСММ в плазме изменялась иначе: отмечен ее рост на 3-и сутки послеоперационного периода на 11,2%, и только к 5-м суткам после операции произошло снижение показателя на 21,5% по сравнению с исходным. Рост концентрации к 3-м суткам исследования связан, очевидно, с перемещением части ВНиСММ с мембран эритроцитов в плазму крови и замедленной элиминацией их, что подтверждается и динамикой содержания ВНиСММ в моче. На 3-и сутки количество ВНиСММ в моче увеличилось на 15% ($p > 0,05$) и только к 5-м сут-

Таблица 1

Динамика показателей ВНиСММ при различных методах детоксикации, усл. ед. (M±m)

Группа	Среда организма	Исходно	3-и сутки	5-е сутки
1-я, ГХН	Эритроциты	50,47±1,71	38,61±1,23 ^{0,4}	35,90±1,30 ^{0,2,4}
	Плазма	31,66±0,90	35,34±0,98 ^{0,2,3}	24,85±1,06 ^{0,2,3}
	Моча	35,34±1,02 ⁴	40,62±1,01 ^{0,3,4}	52,34±1,77 ^{0,4}
2-я, ПА	Эритроциты	50,20±1,44	49,50±1,16 ³	45,20±1,32 ^{0,1,3}
	Плазма	30,63±1,23	21,67±1,04 ^{0,1,4}	19,70±0,88 ^{0,1,4}
3-я, ПА+ГХН	Эритроциты	50,98±1,51	40,79±1,32 ^{0,2,4}	37,00±1,18 ^{0,2,4}
	Плазма	31,84±1,18	22,25±1,04 ^{0,1,4}	18,60±0,88 ^{0,1,4}
	Моча	32,36±1,00	52,57±1,61 ^{0,1,2,4}	46,53±1,17 ^{0,4}
4-я, контроль	Эритроциты	51,98±1,61	50,91±1,35 ^{1,3}	44,49±1,31 ^{0,1,3}
	Плазма	30,93±1,56	27,69±1,42 ^{0,2,3}	25,49±1,41 ^{0,2,3}
	Моча	32,09±0,75 ¹	35,53±1,50 ^{1,3}	39,27±1,19 ^{0,1,2,3}

Примечания: 0 — статистически значимые различия показателей в группе относительно исходного состояния ($p < 0,05$); 1, 2, 3, 4 — достоверные отличия показателей в сравниваемых группах на одинаковых этапах исследования ($p < 0,05$).

кам статистически значимо снизилось на 48% по сравнению с исходными данными. Данный факт объясняется тем, что почки являются основным выделительным органом, выводящим продукты распада эндотоксинов при внутривенном применении ГХН. Рост концентрации ВНиСММ в плазме на 3-и сутки исследования объясняется, скорее всего, недостаточным восстановлением экскреторной функции почек, что подтверждается медленным ростом уровня ВНиСММ в моче. Таким образом, ГХН, безусловно, является эффективным методом детоксикации, так как способен значительно снижать уровень основного маркера эндотоксикоза — МСиНММ. ГХН может с успехом применяться в послеоперационном периоде как самостоятельный метод детоксикации, поскольку не требует для проведения дорогостоящей аппаратуры, расходных материалов и прост в применении. Однако инфузия ГХН повышает «эндотоксиновую нагрузку» на основной орган элиминации токсинов из организма — почки, что требует дополнительных мер интенсивной терапии (сбалансированной инфузионной терапии, комплексного назначения диуретиков). Кроме того, при основной локализации ВНиСММ в плазме крови (стадия токсемии) эффект инфузии ГХН, видимо, будет недостаточным.

Эффективность изолированного ПА как метода детоксикации имеет свои особенности. Полученные данные демонстрируют отчетливую положительную динамику маркеров эндотоксикоза в плазме крови пациентов. Так, к 3-м суткам после проведенной манипуляции уровень их снизился на 29%, а к 5-м суткам — на 36%. Однако очевидны и недостатки изолированной процедуры ПА: уровень ВНиСММ на поверхности эритроцитов к 3-м суткам послеоперационного периода практически не меняется (снижение на 1,5%; $p > 0,05$), т.е. ПА практически не влияет на эту фракцию ВНиСММ. На 5-е сутки отмечено его достоверное снижение на 10%. Установлено статистически значимое повышение экскреции ВНиСММ с мочой на 25% к 3-м суткам и на 50,5% — к 5-м суткам послеоперационного периода. Следовательно, ПА — эффективный метод эфферентной терапии у больных с распространенным перитонитом в послеоперационном периоде, позволяющий снижать уровень ВНиСММ в плазме крови и восстанавливающий экскреторную функцию почек. Однако при высоком содержании ВНиСММ на мембранах эритроцитов методика не может быть признана достаточной, так как практически не влияет на эту фракцию ВНиСММ.

В 3-й группе (ПА+ГХН) динамика маркеров эндотоксикоза отличается от предыдущих данных. Отмечено

статистически значимое снижение ВНиСММ в плазме на 22,2% и 42% по отношению к исходным данным на 3-и и 5-е сутки исследования. Отчетливая динамика наблюдается и у ВНиСММ на мембранах эритроцитов: их содержание снижается на 41 и 28% на 3-и и 5-е сутки соответственно ($p < 0,05$). В то же время в этой группе зарегистрирована совершенно иная динамика ВНиСММ в моче: резкий рост на 3-и сутки — на 62% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным, что свидетельствует о повышении роли почечного механизма экскреции эндотоксинов при использовании данной методики. К 5-м суткам экскреция эндотоксинов уже менее выражена, показатель превышает исходные данные всего на 44%, что, по-видимому, объясняется снижением уровня ВНиСММ в плазме. Таким образом, комбинация ПА с ГХН по нашей методике не только позволяет устранить недостатки изолированного ПА как метода детоксикации, но и способствует усилению естественных механизмов детоксикации, в частности — экскреторной функции почек.

В контрольной группе, где по разным причинам методы эфферентной терапии не применялись, к 3-м суткам послеоперационного периода не отмечено существенной динамики содержания ВНиСММ на поверхности эритроцитов и в плазме, колебания составили 2 и 10% и расценены как несущественные. Только к 5-м суткам послеоперационного периода появляется умеренная положительная динамика: ВНиСММ в плазме и на эритроцитах снижаются на 17 и 15% соответственно (по отношению к исходным показателям). Отмечается статистически значимый рост их в моче на 22% только на 5-е сутки.

Отсутствие динамики показателей ВНиСММ в моче в раннем послеоперационном периоде свидетельствует о блокаде естественных механизмов детоксикации у больных с распространенным перитонитом и подтверждает тезис о необходимости включения методов эфферентной терапии в программу интенсивной терапии послеоперационного периода у пациентов данной категории.

Сочетанное применение ПА и ГХН позволяет добиться высокого детоксицирующего эффекта, несмотря на меньший объем удаляемой плазмы. Сокращение объема плазмозамещения, бесспорно, является положительным моментом, так как в данном случае требуется меньший объем донорской плазмы по окончании манипуляции (табл. 2). Это не только повышает безопасность жизни пациента, но и выгодно экономически для стационара. Из приведенных данных видно, что для достижения большего детоксицирующего эффекта

Таблица 2

Объемы плазмозамещения, плазмозамещения и уровень общего белка плазмы крови у больных при использовании ПА и ПА+ГХН (M±m)

Группа больных	Объем эксфузированной плазмы, мл	Объем перелитой после сеанса плазмы, мл	Общий белок до сеанса, г/л	Общий белок после сеанса, г/л
ПА+ГХН	1133±107	780±60	60,5±1,9	60,0±1,0
ПА	1263±88*	963±81*	63,6±4,3	59,0±3,1

* — статистически значимые различия результатов между группами.

в группе ПА+ГХН потребовалась эксфузия плазмы на 10% меньше, чем в группе с изолированным ПА. Плазмотрансфузия после окончания манипуляции в этой группе была на 19% ниже, чем в контроле. Разница полученных результатов статистически значима. В то же время уровень общего белка плазмы до и после манипуляции существенно не отличался.

Заключение. Сочетанное применение плазмафереза с инфузией гипохлорита натрия, осуществляемой до плазмофильтра, приводит к усилению детоксицирующего эффекта стандартной манипуляции плазмафереза (что отчетливо отражает динамика маркеров эндогенной интоксикации в сравниваемых группах) и способствует восстановлению детоксицирующей функции почек.

Предложенный нами способ позволяет сделать плазмаферез универсальной методикой, эффективной на любой стадии эндотоксикоза, снижающей уровень ВНиСММ как на поверхности эритроцитов, так и в плазме крови. Уменьшение объема эксфузируемой плазмы при комбинации методик без потери детоксицирующего эффекта позволяет по окончании сеанса возмещать удаленный объем меньшим количеством донорской плазмы, уменьшает опасность плазмотрансфузии и снижает экономические затраты стационара на проведение процедуры плазмафереза.

Литература

1. *Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л.* Перитонит. М: Медицина; 1992; 224 с.
2. *Ермоленко Е.А., Французов В.Н.* Инфекция в хирургии — проблема современной хирургии. В кн.: Труды III Всеармейской конференции с международным участием «Инфекция в хирургии — проблема современной хирургии». М; 2002; с. 4–6.
3. *Попов Т.В., Глушко А.В., Лукашин О.В.* Комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса у хирургических больных. Хирургия 2007; 3: 67–70.
4. *Гуревич К.Я., Костюченко А.Л.* Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенных интоксикациях. В кн.: Эндогенные интоксикации. Тезисы Междунар. симп. СПб; 1994; с. 89.
5. *Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Уткин А.К., Джаррар А.* Эфферентные методы в комплексном лечении полиорганной недостаточности. В кн.: Материалы Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М; 2004; с. 58–59.
6. *Asanuma Y., Sato T., Kotanagi H. et al.* Treatment of multiple organ failure through sepsis by blood purification. Ther Apher Dial 2004; 8(3): 185–189.
7. *Ronco C., Instini V., Bellomo R. et al.* Rationale for the of extracorporeal treatments for sepsis. Анестезиология и реаниматология 2005; 2: 87–90.
8. *Костюченко А.Л.* Эфферентная терапия. СПб: Фолиант; 2003; 353 с.
9. *Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г.* Детоксикационная терапия. СПб: Лань; 2000; 192 с.
10. *Verplot G.* Плазмаферез при сепсисе. Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии. В кн.: Материалы 5-й Международной конференции. М; 2006; с. 5–8.
11. *Busund R., Konkline V., Utrobin U., Nedashkovsky E.* Plasmopheresis in severe sepsis and septic shock in prospective randomised, controlled trial. Int Care Med 2003; 28: 1434–1439.
12. *Рагимов А.А., Порешина С.А. и др.* Плазмаферез при системном воспалительном ответе. М: Практическая медицина; 2008; 124 с.
13. *Панасенко О.М., Евгина С.А., Сергиенко В.И.* Исследование методом спиновых зондов изменения структуры липопротеинов крови человека под действием гипохлорита натрия. Бюлл экспер биол и мед 1993; 8: 153–155.
14. *Романчишен А.Ф.* Оптимизация непрямой электрохимической детоксикации при лечении различных эндогенных интоксикаций и синдрома ПОН в реаниматологической практике. Вестник хирургии 2001; 160(3): 64–67.
15. *Малахова М.Я.* Метаболический статус организма: метод регистрации, клиническое использование и интерпретация результатов. В кн.: Экстремальные состояния и постреанимационная патология. Тез. докл. Новосибирск; 1989; с. 89–91.
16. *Малахова М.Я.* Методы регистрации эндогенной интоксикации. СПб: Издательство МАПО; 1995.