

ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск

Изучалась клиническая эффективность препаратов кавинтон и цитофлавин при лапароскопической холецистэктомии, проведенной в условиях общей анестезии у 30 пациентов. 10 пациентов получали кавинтон в течение 7 дней, а у 10 применялся цитофлавин. Проводилась оценка показателя уровня средних молекул. Результаты исследования показали, что лапароскопическая холецистэктомия сопровождается образованием средних молекул (СМ). Для адекватной коррекции эндогенной интоксикации необходимо применение цитофлавина, так как он повышает доставку кислорода к тканям, улучшая тканевое дыхание.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, общая анестезия, кавинтон, цитофлавин, средние молекулы, эндогенная интоксикация.

Введение. За последние годы отмечается увеличение числа больных желчнокаменной болезнью, которым необходимо хирургическое лечение (Шалимов А.А. и соавт., 1993), и в настоящее время операции на желчном пузыре и протоках занимают первое место среди вмешательств на органах брюшной полости (Нестеренко Ю.А., 2003).

Любое оперативное вмешательство сопровождается повышением активности ферментов и образованием промежуточных метаболитов группы средних молекул (СМ) [9]. СМ, являясь продуктами распада белков, действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов.

Эндогенная интоксикация (ЭИ) является типовым системным динамически развивающимся патологическим процессом, склонным к прогрессированию. Может возникать вследствие сочетания нескольких факторов: усиленного образования продуктов тканевого распада с последующей их резорбцией, в результате смещения обмена веществ в сторону катаболизма и накопления в организме большого количества вторичных метаболитов; при подавлении функциональной активности систем естественной детоксикации; из-за затрудненного выведения и задержки тканевых экскретов, нарушения процессов элиминации из организма конечных продуктов метаболизма; как следствие накопления токсинов и продуктов жизнедеятельности инфекционных агентов [6, 9].

Универсальным биохимическим маркером ЭИ является увеличение концентрации «средних молекул» (СМ) [6, 9, 10]. СМ присутствуют в крови здоровых людей в небольшой концентрации (в количестве 0,250+-0,20 усл. Ед. оптической плотности) [4, 5, 7, 9], количество их несколько повышается с возрастом [2]. При развитии синдрома ЭИ содержание этих веществ возрастает значительно. Уровень СМ отражает степень патологического белкового метаболизма и коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями обменных нарушений [2, 6, 7, 9]. Для патологических состояний, характеризующихся повышенным уровнем СМ характерна активация протеиназ крови [6, 10]. Содержание СМ в крови зависит от интенсивности их образования в организме и от состояния

органов и систем, участвующих в их выведении и метаболизме, в основном от детоксикационной функции почек. СМ, нарушая физико-химические свойства клеточных мембран, делают их более доступными для различных повреждающих факторов, включая процессы перекисного окисления липидов [6].

Для диагностики ЭИ используется метод исследования концентрации среднемолекулярных комплексов в биологических жидкостях (Габриэлян, 1985; Молочный, 1988, и др.). Очевидно, повышение уровня СМ не является следствием патологических нарушений в отдельно взятой физиологической системе, а представляет собой проявление патологического процесса на уровне межсистемных связей. СМ обладают высокой биологической активностью [4].

ЭИ имеет значение в патогенезе осложнений оперативных вмешательств, что может быть субстратом для изменения когнитивных функций. Для уменьшения ЭИ применяются различные препараты, для чего может быть использован кавинтон и цитофлавин.

Кавинтон, представляет собой этиловый спирт аповинкаминовой кислоты, синтетическим производным винкамина, алкалоида, содержащегося в растениях семейства Барвинок малый (*Vinca minor*). В настоящее время показано, что Кавинтон обладает рядом эффектов, обеспечивающих защиту головного мозга от повреждений, связанных с расстройством церебрального кровотока [8]:

- Селективное увеличение церебральной циркуляции и утилизации кислорода;
- Повышение толерантности головного мозга к гипоксии;
- Улучшение реологических свойств крови, снижение агрегации тромбоцитов;
- Повышение ДЭ;
- Улучшение метаболизма глюкозы;
- Улучшение когнитивных функций.

Цитофлавин обладает [1, 3]:

- Антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке;
- Уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты;
- Снижает выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии;
- Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня аденозинтрифосфата;
- Стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата;
- Активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса;
- Способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата и других макроэргов;
- Обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови и стимулирует репаративные процессы.

Янтарная кислота увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, (Розенфельд А. Д., 1983), т. е. усиливает отдачу кислорода тканям, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты [11].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности применения кавинтона и цитофлавина для снижения ЭИ на уровень СМ в сыворотке крови у пациентов при лапароскопической холецистэктомии.

Основные задачи исследования:

1. Определить уровень СМ у пациентов в предоперационном периоде при ЛХЭ.
2. Сравнить результаты исследования уровня СМ у пациентов до и после операции, проведенной в условиях общей анестезии.
3. Определить тактику профилактики снижения уровня СМ в предоперационном периоде.

Материал и методы исследования. Нами проводилось исследование показателя уровня СМ в три этапа (I - за один день до операции, II - на следующие сутки после операции, III - на 7-е сутки после операции) у 30-ти пациентов, которым была проведена ЛХЭ в условиях общей анестезии. Всем пациентам проводилась комбинированная общая анестезия с использованием искусственной вентиляции легких через фарингиальный катетер I-gel. По общепринятым методикам за один день до операции и на следующие сутки после операции выполнялись клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние). В операционной обеспечивался доступ к периферической вене и налаживался неинвазивный газовый и гемодинамический мониторинг систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы (I-II стандартное отведение), пульсоксиметрии, парциального давления углекислого газа аппаратом «PHILIPS». Эпизодов гипоксии во время проведения анестезиологического пособия не отмечалось. Гемодинамические показатели во время проведения оперативного вмешательства оставались стабильными.

В 1-ю группу вошло 10 пациентов, которым Кавинтон и цитофлавин не назначался, 2-я группа - 10 пациентов, получавшие кавинтон по следующей схеме: внутривенно капельно по 2 мл, за один день до операции, периоперационно и на следующие сутки после операции, затем по 10 мг (1 таблетка кавинтон-форте) 3 раза в сутки в течение 4-х дней, и 3-я группа – 10 пациентов, получавшие цитофлавин по следующей схеме: внутривенно капельно по 10 мл (предварительно препарат разводили в 200 мл 5% раствора глюкозы), за один день до операции, периоперационно и в последующие сутки после операции, затем по 0,25 г (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 4-х дней.

По основным демографическим показателям, достоверных различий между группами не было.

В исследуемые группы включались пациенты с «гладким течением интра- и послеоперационного периода», т.е. те, у которых отсутствовали признаки неэффективной интраоперационной защиты, а при мониторинге в объёме Гарвардского стандарта не наблюдалось резких колебаний показателей гемодинамики.

Все полученные данные были обработаны методами вариационной статистики. Статистическая обработка результатов произведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0. Полученные данные проанализированы с вычислением среднеарифметической (M), стандартной ошибки (m). Для сравнения параметрических (количественно нормально распределенных признаков) в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение:

На первом этапе исследования уровень СМ в плазме крови пациентов исследуемых групп достоверной разницы не показал (табл. 1). У пациентов 1-й группы после проведения ЛХЭ, т.е. на II-м этапе исследования, установлено статистически значимое превышение нормального уровня СМ на 19%. У пациентов 2-й группы, принимавшей кавинтон не было выявлено статистически значимой разницы в плазменном уровне СМ ($p \geq 0,05$) на всех этапах исследования. У пациентов 3-й группы на II-м этапе исследования выявлена достоверная разница по сравнению с этапом до операции, наблюдалось снижение уровня СМ на 29%. Ко времени выписки показатели в этих группах уже достоверно не отличались друг от друга, кроме уровня СМ у пациентов 1-й группы, где уровень оставался несколько повышенным по сравнению с этапом до операции.

Таблица 1.

Динамика уровня молекул средней массы в плазме крови пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию

этап \ группа	Пациенты, не получавшие препараты	Пациенты, получавшие кавинтон	Пациенты, получавшие цитофлавин
	Уровень молекул средней массы, М±m		
1-й	0,272±0,0125	0,259±0,026	0,2315±0,0178
2-й	0,336±0,036*	0,252±0,016**	0,163±0,012*,***
3-й	0,323±0,024*	0,226±0,024**	0,237±0,022**

* $p < 0,001$ достоверные различия по сравнению с этапом до операции

** $p > 0,05$ различия недостоверны по сравнению с этапом до операции

*** $p > 0,05$ различия достоверны в группах с кавинтоном и цитофлавином

Было проведено исследование сравнения уровня СМ между 2-й и 3-й группами. На первом этапе исследования достоверной разницы не зафиксировано. Однако, после операции зафиксирована достоверная разница между этими группами. Так в группе, получавшей кавинтон, уровень СМ не изменялся, а в группе с цитофлавином наблюдалось снижение уровня СМ на 29%, что можно объяснить детоксицирующим и антигипоксическим действием цитофлавина.

Вывод. Для уменьшения проявлений ЭИ при ЛХЭ проведенной в условиях общей анестезии возможно применение цитофлавина, который повышает доставку кислорода к тканям и улучшает тканевое дыхание, тем самым снижая уровень СМ.

Литература

1. Агафьина, А. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) / А. Агафьина, А. Коваленко, С. Русянцева // Врач: ежемесячный науч.-практ. и публицистический журнал. М., 2006. № 1. С. 60–65.
2. Афанасьева, А. Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп / А. Н. Афанасьева // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 6. С. 11–12.

3. Багненко, С. Ф. Применение цитофлавина в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / С. Ф. Багненко // Вестник интенсивной терапии: науч.-практ. журнал. М., 2006. № 3. С. 29–32.
4. Габриэлян, Н. И. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных / Н. И. Габриэлян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 1985. № 1. С. 36–38.
5. Галактионов, С. Г. Пептиды группы средних молекул / С. Г. Галактионов [и др.] // Биоорг. химия. 1984. Т. 1. № 10. С. 5–7.
6. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3–8.
7. Кишкун, А. А. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кишкун [и др.] // Военно-медицинский журнал. 1990. № 2. С. 41–44.
8. Козловский, В. И. Кавинтон в клинической практике / В. И. Козловский. М., 2008. С. 9–10.
9. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 4. С. 3–14.
10. Парфенкова, Г. А. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации (обзор литературы) / Г. А. Парфенкова, Н. Ф. Чернядьева, В. К. Ситина // Врачебное дело. 1987. № 4. С. 72–77.
11. Синьков, С. В. Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях / С. В. Синьков, А. Ю. Миндияров // Вестник интенсивной терапии. 2006. № 4. С. 26–30.
12. Шепилова, Ж. И. Диагностическое значение определения средних молекул при некоторых деструктивных патологических процессах / Ж. И. Шепилова, С. О. Балякин. Лаб. дело. 1984. 9: 546–548.