

О.В. Кравець

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины», Днепр

Периоперационная динамика водных секторов при рестриктивном режиме инфузионной терапии у пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией

Цель — оценить эффективность рестриктивного режима инфузионной терапии у пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией на основании анализа периоперационной динамики водных секторов организма. **Объект и методы исследования.** Обследовано 30 пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией, оперированных urgently в объеме лапаротомии. Периоперационную инфузионную терапию проводили в рестриктивном режиме. Определяли показатели водных секторов организма методом неинвазивной биоэлектрической реографии. **Результаты.** Отмечено восстановление плазменного объема до нормы и дефицит интерстициального объема в 20,7% ($p < 0,05$) через 6 ч от начала лечения. В 1-е сутки выявлено полное восстановление и сохранение в границах нормы объема плазмы крови, увеличение объема интерстиция на 9,8% ($p < 0,05$) в сравнении с исходным, снижение степени объемного истощения до легкой — 8,6% ($p < 0,05$). Внутриклеточный жидкостный сектор достоверно не отличался от нормы и предыдущих этапов наблюдения. В течение 1–14 сут наблюдали нормальные значения исследуемых показателей. **Выводы.** Рестриктивный режим инфузионной терапии у пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией позволяет провести эффективную коррекцию объемного истощения путем восстановления внутрисосудистого объема через 6 ч от начала лечения, устранения дефицита интерстициального объема и восстановления общего объема жидкости к 3-м суткам.

Ключевые слова: ургентная лапаротомия, высокий хирургический риск, рестриктивный режим инфузионной терапии, водные сектора организма.

Введение

Степень тяжести пациентов, подлежащих хирургическому лечению, отличается и зависит от факторов, связанных как непосредственно с состоянием больного, так и с характером оперативного вмешательства (Vivekanand K.H. et al., 2015). Высокий хирургический риск (ВХР) совпадает с индивидуальным риском смерти $>5\%$ и/или проведением операции, ассоциированной с летальностью в $\geq 5\%$. Пациенты ВХР имеют ограниченный резерв жизненно важных систем организма, прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной. Это ассоциировано со снижением функциональных возможностей пациента в ответ на проводимую терапию и значительным риском смерти (Royal College of Anaesthetists, 2018).

Один из основных путей оптимизации лечения пациентов ВХР с острой абдоминальной патологией (ОАП) — качественное и безопасное восполнение исходного жидкостного дефицита и достаточное восполнение возникающих физиологических и патологических периоперационных потерь. Это обеспечивается инфузионной терапией (ИТ) (NICE, 2017). На сегодня известны несколько режимов ИТ, отличия которых заключены в объемном количестве используемых инфузионных сред. Рестриктивный (ограниченный) режим ИТ (РРИТ) позволяет избежать применения чрезмерного объема инфузии и накопления жидкости в тканях, что снижает риск развития интерстициального отека, периоперационных осложнений и улучшает прогноз заболевания (Boland M.R. et al., 2013).

Цель — оценить эффективность РРИТ у пациентов ВХР с ОАП на основании анализа периоперационной динамики водных секторов организма (ВСО).

Объект и методы исследования

Обследовано 30 пациентов с ОАП, оперированных urgently в объеме лапаротомии (16 (53%) мужчин, 14 (47%) женщин, средний возраст — 71 (60–75) год).

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000 г., с поправками 2008 г.), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997 г.), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997 г.). Письменное информированное согласие получено у каждого участника исследования. Приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Хирургическая патология включала острую кишечную непроходимость ($n=12$), перфоративную язву желудка и двенадцатиперстной кишки ($n=4$), ущемленную грыжу ($n=14$).

Критерии включения:

- ургентная лапаротомия;
- возраст >45 и <75 лет;
- степень объемного истощения (СОИ) 10–30% (Bereznytskiy Ya.S. et al., 2010);
- степень хирургического риска — высокая (прогнозируемый процент развития послеоперационных осложнений и летальности $\geq 50\%$ по шкале P-POSSUM) (Carlisle J.B., 2019);
- степень анестезиологического риска по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA) — III;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- плановые хирургические вмешательства;
- возраст <45 и >75 лет;
- СОИ <10 и $>30\%$;
- степень хирургического риска — легкая, средняя (прогнозируемая доля развития послеоперационных осложнений и летальности $<50\%$ по шкале P-POSSUM);

- желудочно-кишечное кровотечение;
- объем интраоперационной кровопотери > I уровня по Брюсову;
- степень анестезиологического риска по ASA I–II–IV;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Предоперационную подготовку пациентов проводили в условиях отделения интенсивной терапии согласно протоколу Министерства здравоохранения Украины от 02.04.2010 г. № 297 (Bereznytskiy Ya.S. et al., 2010). Объем ИТ в 1-е сутки периоперационного периода учитывал предоперационный дефицит жидкости и суточную физиологическую потребность в ней, травматичность операции, интра- и послеоперационные патологические потери (табл. 1) (Kravets O.V. et al., 2018). ИТ состояла из сбалансированных кристаллоидных растворов.

Таблица 1. Расчет объема инфузии при РРИТ

Режим ИТ	СОИ	Количество жидкости в сутки, мл/кг*сут	Средняя скорость введения жидкости, мл/кг*ч
РРИТ	20%	50±10	1,6–2,5

кг* – идеальная масса тела у пациентов.

Общий расчетный объем инфузии (РОИ) вводили согласно таким этапам: спасения, оптимизации и стабилизации (табл. 2) (Hoste E.A. et al., 2014). Этап спасения длился в течение 1-го часа, соответствовал времени предоперационной подготовки и составлял 25% РОИ. Этап оптимизации продолжался на протяжении последующих 2 ч и включал интраоперационный период. На этом этапе вводили 25% РОИ и восполняли интраоперационные потери. На этапе стабилизации проводили инфузию 50% расчетного объема жидкости до конца 1-х суток лечения. Увеличение объема последнего проводили согласно определяемым патологическим потерям.

Таблица 2. Расчет объема инфузии в зависимости от режима и этапа ИТ

Этап	РРИТ, мл/кг/ч
Спасение (25% РОИ, 1 ч)	10–15
Оптимизация (25% РОИ, 2 ч)	5–7,5
Стабилизация (50% РОИ до окончания 1-х суток)	1,6–2,0

Этап дезэскалации начинали со 2-х суток послеоперационного периода путем комбинирования внутривенного и энтерального путей введения жидкости. Суточный объем жидкости включал физиологическую потребность и фактические патологические потери. На 2-е сутки послеоперационного периода воду вводили энтерально со скоростью 20 мл/ч, с 3-х суток — до 40 мл/ч с максимальным объемом до 70 мл/ч. Объем внутривенной инфузии уменьшали соответственно тому же энтеральному. Противопоказание к введению жидкости энтерально — наличие остаточного объема желудка >300 мл за 6 ч.

Методом неинвазивной биоэлектрической реографии аппарата «Диамант» определяли показатели водных ВСО:

- объем внеклеточной жидкости (ОВнеЖ);
- объем внутриклеточной жидкости (ОВнуЖ);
- общий объем жидкости (ООЖ);
- объем плазмы крови (ОПК);
- объем внутрисосудистой жидкости (ОВСЖ).

Исходя из базовой физиологии распределения жидкости среди ВСО, объем интерстициального пространства (ОИП) вычисляли как разницу между ОВнеЖ и ОВСЖ.

Изучаемые показатели, измеренные на здоровых добровольцах (n=40), принимали за норму.

Точки контроля: до операции, 6-й час периоперационного периода, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е и 14-е сутки после операции.

Статистический анализ результатов проведен пакетом «Microsoft Excel» 2007, «Statistica 6». Результаты представлены в виде M±m, статистически достоверным считали уровень p<0,05.

Таблица 3. Показатели ВСО при РРИТ у пациентов ВХР с ОАП

Показатель	Норма (n=40)	Исходно (n=30)	6 ч (n=30)	1-е сутки (n=30)	2-е сутки (n=30)	3-е сутки (n=30)	5-е сутки (n=30)	7-е сутки (n=30)	14-е сутки (n=30)
ОВнеЖ, л	14,1	11,4±0,4*	11,8±0,2*†	12,8±0,2*†	12,6±0,2*	13,6±0,1†	13,1±0,2*	13,7±0,3†	13,5±0,2
ОВнуЖ, л	24,9	23,7±0,8	23,7±0,7	23,7±1,3	23,5±1,3*	24,5±0,9†	23,3±0,7*	24,3±0,4†	24,5±0,3
ООЖ, л	39,0	35,1±1,3*	35,5±1,4*†	36,5±1,1*†	36,1±0,6*	38,1±1,3†	36,4±0,9*	38,0±1,3†	38,0±1,0
ОПК, л	2,7	2,3±0,1*	2,6±0,2†	2,7±0,1	2,6±0,1	2,8±0,1	2,7±0,1	2,7±0,1	2,6±0,1
ОВСЖ, л	4,9	4,1±0,2*	4,5±0,3†	4,6±0,2	4,5±0,1	4,7±0,1	4,6±0,3	4,9±0,1	4,8±0,1
ОИП, л	9,2	7,3±0,4*	7,3±0,3*	8,2±0,3*†	8,1±0,2*	8,9±0,2†	8,5±0,3*	8,8±0,2	8,7±0,3

*p<0,05 в сравнении с нормой; † – p<0,05 в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

Результаты и их обсуждение

Анализ исходного состояния распределения жидкости в организме пациентов ВХР с ОАП на момент поступления в отделение интенсивной терапии установил снижение ООЖ на 10% (p<0,05) нормы на фоне преобладающих потерь из внеклеточного пространства (табл. 3). Так, ОВнеЖ был снижен на 19,1% (p<0,05), ОВнуЖ — на 4,9% (p<0,05). Сокращение объема внеклеточного пространства формировалось снижением как ОВСЖ на 16,4% (p<0,05) за счет дефицита плазмы крови, так и ОИП — на 20,7% (p<0,05) нормы. ОВнуЖ составлял 95,1% (p>0,05) нормы.

Через 6 ч от начала проведения РРИТ СОИ снижалась. Так, ОПК достоверно не отличался от нормы и составлял 96,2% (p>0,05), хотя ОИП оставался без динамики и был ниже нормы на 20,7% (p<0,05). ОВнуЖ также оставался без изменений в сравнении с исходным уровнем и составлял 95,1% (p>0,05) нормы на фоне незначительной компенсации дефицита ООЖ (табл. 3).

На 1-е сутки после операции отмечено восстановление ОПК до нормы и увеличение ОИП на 9,8% (p<0,05) в сравнении с исходным. Это позволяло снизить СОИ на 7,7% (p<0,05) от исходного. При этом ОВнеЖ составлял 91,4% (p<0,05), ОИП — 89,1% (p<0,05) нормы. Внутриклеточный жидкостный сектор достоверно не отличался от нормы и предыдущих этапов наблюдения.

На 2-е сутки послеоперационного периода отмечено уменьшение объемов всех ВСО без достоверных отличий в сравнении с 1-ми сутками наблюдения. Так, ОПК не отличался от нормы, составляя 96,2% (p<0,05) нормы. Легкая СОИ — ОВнеЖ 89,4% (p<0,05) нормы — совпадала с сохранением дефицита ОИП в 12% (p<0,05). Отмечено недостоверное в сравнении с предыдущими сутками снижение ОВнуЖ на 0,8%.

На 3-и сутки РРИТ отмечено восстановление ООЖ до нормы на фоне всех исследуемых показателей ВСО. Однако на 5-е сутки послеоперационного периода на фоне сохранения нормальных показателей ОПК у пациентов отмечено снижение ОВнеЖ за счет ОИП и ОВнуЖ. Изменения не имели достоверных отличий в сравнении с предыдущим этапом исследования и нивелировались к 7-м суткам наблюдения. С 7-х суток послеоперационного периода и до конца наблюдения все исследуемые ВСО достоверно не отличались от нормы.

Выводы

РРИТ у пациентов ВХР с ОАП позволяет провести эффективную коррекцию объемного истощения путем:

- восстановления внутрисосудистого объема через 6 ч лечения и поддержания его в границах нормы весь послеоперационный период;
- устранения дефицита ОИП к 3-м суткам после операции и предотвращения развития интерстициального отека на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения;
- восстановления до нормы ООЖ с 3-х суток лечения.

Список использованной литературы

- Bereznytskiy Ya.S., Boiko V.V., Brusnitsyna M.P. et al. (2010) Standards of organization and professionally oriented protocols of emergency care for patients with surgical abdominal pathology (departmental instruction). Dnipro, 256 p.
- Boland M.R., Noorani A., Varty K. et al. (2013) Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J. Surg.*, 37(6): 1193–1202.
- Carlisle J.B. (2019) Risk prediction models for major surgery: composing a new tune. *Anaesthesia*, 74: 7–12.
- Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S. et al.; ADQI XII Investigators Group (2014) Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br. J. Anaesth.*, 113(5): 740–747.

Kravets O.V., Klygunenko O.M., Sedinkin V.A. (2018) The method of perioperative infusion therapy in patients with urgent pathology of the abdominal cavity. Ukraine patent 128084.

NICE (2017) Intravenous fluid therapy in adults in hospital (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>).

Royal College of Anaesthetists (2018) Fourth Patient NELA Audit Report Published (<https://www.rcoa.ac.uk/news-and-bulletin/rcoa-news-and-statements/fourth-patient-nela-audit-report-published>).

Vivekanand K.H., Mohankumar K., Dave P. et al. (2015) Clinical outcome of emergency laparotomy: our experience at tertiary care centre (a case series). *Int. J. Biomed. Adv. Res.*, 6(10): 709–714.

Періопераційна динаміка водних секторів при рестриктивному режимі інфузійної терапії у пацієнтів високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією

О.В. Кравець

Резюме. *Мета* — оцінити ефективність рестриктивного режиму інфузійної терапії у пацієнтів високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією на підставі аналізу періопераційної динаміки водних секторів організму. *Об'єкт і методи дослідження.* Обстежено 30 пацієнтів високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією, оперованих ургентно в обсязі лапаротомії. Періопераційну інфузійну терапію проводили у рестриктивному режимі. Визначили показники водних секторів організму методом неінвазивної біоелектричної реографії. *Результати.* Зазначено відновлення об'єму плазми крові до норми та дефіцит інтерстиціального об'єму у 20,7% ($p < 0,05$) через 6 год від початку лікування. У 1-шу добу встановлено повне відновлення та збереження в межах норми обсягу плазми крові, збільшення об'єму інтерстицію на 9,8% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним, зниження ступеня об'ємного виснаження до легкого — 8,6% ($p < 0,05$). Внутрішньоклітинний рідинний сектор достовірно не відрізнявся від норми та попередніх етапів спостереження. Впродовж 1–14 діб спостерігали нормальні значення досліджуваних показників. *Висновки.* Рестриктивний режим інфузійної терапії у пацієнтів високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією дозволяє провести ефективну корекцію об'ємного виснаження шляхом відновлення внутрішньосудинного обсягу через 6 год від початку лікування, усунення дефіциту інтерстиціального та загального об'ємів рідини на 3-тю добу.

Ключові слова: ургентна лапаротомія, високий хірургічний ризик, рестриктивний режим інфузійної терапії, водні сектори організму.

Perioperative dynamics of water sectors at restrictive regime of infusion therapy in high surgical risk patients with acute abdominal pathology

O.V. Kravets

Summary. *The aim* is to evaluate the effectiveness of the restrictive regime of infusion therapy in high surgical risk patients with acute abdominal pathology on the basis of the analysis of perioperative dynamics of water sectors of the body. *Material and methods.* 30 patients of high surgical risk with acute abdominal pathology were examined, who were operated upon surgically in the volume of laparotomy. Surgical infusion therapy was performed in restrictive mode. Indicators of body water sectors were determined by the method of noninvasive bioelectric rheography. *Results.* The restoration of plasma volume to the norm and the deficit of interstitial volume in 20.7% ($p < 0.05$) in 6 hours from the start of treatment was noted. Full restoration and preservation of plasma volume within the normal limits, increase in the volume of interstitium by 9.8% ($p < 0.05$) in comparison with the initial one, decrease in the degree of volume exhaustion to a mild one — 8.6% ($p < 0.05$) were established in 1 day. Intracellular volume sector did not differ significantly from the norm and previous stages of observation. From 1 to 14 days observed normal values of the studied parameters. *Conclusions.* Restrictive infusion therapy regime in patients with high surgical risk with acute abdominal pathology allows to carry out effective correction of volume exhaustion by restoration of intravascular volume in 6 hours from the beginning of treatment, elimination of the deficit of interstitial volume and restoration of the total volume of liquid by 3 days.

Key words: urgent laparotomy, high surgical risk, restrictive regime of infusion therapy, water sectors of the body.

Адрес для переписки:

Кравець Ольга Викторовна
49044, Дніпро, ул. Владимира Вернадского, 8–43
ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
кафедра анестезиологии, интенсивной терапии
и медицины неотложных состояний
E-mail: 535951@ukr.net

Получено 28.07.2019

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Глікопептиди: еволюційний аспект біосинтезу та формування резистентності

У новій роботі співробітники кафедри біохімії та біомедичних наук Університету Макмастера (McMaster University), Канада, зосередили увагу на біосинтетичних генних кластерах, які кодуєть синтез глікопептидних антибіотиків (ГА). У дослідженні вперше процеси біосинтезу та формування антибіотикорезистентності розглянуто в еволюційному плані. Висновки проведеної роботи збагачують можливість подальших пошуків нових антибактеріальних препаратів чи альтернативних засобів, які є життєво необхідними з урахуванням неухильного зростання глобальної загрози резистентності до наявних протимікробних препаратів.

Глікопептиди — клас антибіотиків, представлений глікозилюваними циклічними чи поліциклічними нерибосомними пептидами. Механізм дії цих біоактивних речовин полягає у блокуванні синтезу пептидогліканів клітинної стінки чутливих мікроорганізмів. Окремими представниками цього класу препаратів є ванкомицин, тейкопланін, блеомицин. ГА продукуються актинобактеріями шляхом активації біосинтетичних генних кластерів, які здійснюють регуляцію їх синтезу, виведення, стійкості до умов середовища тощо. Біохімічне та біосинтетичне різноманіття глікопептидів є результатом складного еволюційного процесу. Зазначене утруднює відстеження подій у зв'язку з послідовностями геномних варіацій, враховуючи те, що збереження певних компонентів цих генних кластерів є мінливим і кожний окремих з них може мати свою траєкторію розвитку.

На початковому етапі роботи ідентифіковано послідовності геному актинобактерій, які кодуєть усі необхідні генетичні програми для синтезу ГА. Після цього простежено і складено графік змін цих

генетичних програм із врахуванням часу еволюції. Виявлено, що хоча попередники генів, відповідальних за продукцію антибактеріальних сполук, нараховують >1 млрд років, формування резистентності за часом збігається із синтезом перших попередників ванкомициноподібних засобів, а це відповідає періоду 350–500 млн років. Отже, властивості резистентності вдосконалювалися паралельно із синтезом як способом самозахисту і подальшого виживання бактеріальних мікроорганізмів. Зокрема встановлено, що біосинтез і резистентність до ГА у актинобактерій відповідає періоду розвитку 150–400 млн років тому. Водночас, за даними філогенетичного аналізу, попередники біосинтезу глікопептидів набагато старші за інші біоактивні компоненти, а це передбачає розвиток біосинтетичних генних кластерів із раніше існуючого пулу генів. Також доведено, що резистентність сформувалась одночасно з біосинтетичними генними кластерами. Це підвищує імовірність того, що механізм біологічного впливу глікопептидів став драйвером диверсифікації цих генних кластерів.

Отримані результати позиціонують параметри біосинтезу та резистентності до антибіотиків в еволюційному контексті. Такий ракурс може спрямовувати пошук та відкриття нових біоактивних сполук з альтернативним механізмом протимікробної дії, життєво необхідність яких вже нині важко переоцінити, оскільки ефективність доступних нині антибіотиків неухильно нівелюється діяльністю людини.

McMaster University (2019) Ancient natural history of antibiotic production and resistance revealed. *ScienceDaily*, Aug. 12.

Waglechner N., McArthur A.G., Wright G.D. et al. (2019) Phylogenetic reconciliation reveals the natural history of glycopeptide antibiotic biosynthesis and resistance. *Nat. Microbiol.*, Aug. 12.

Наталія Савельєва-Кулик