

Влияние селена на течение послеоперационного периода после трансплантации печени

М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, А.М. Талызин, В.В. Киселев, Е.Р. Дорофеева, Н.К. Кузнецова, А.В. Чжао

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Effect of selenium on the course of a postoperative period after liver transplantation

M.Sh. Khubutia, S.V. Zhuravel, A.M. Talyzin, V.V. Kiselev, Ye.R. Dorofeyeva, N.K. Kuznetsova, A.V. Chzhao

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Objective: to study the effect of selenium on the course of a postoperative period in patients after orthotopic liver transplantation (OLT).

Subjects and methods. The prospective controlled randomized study enrolled 30 patients after OLT. Selenium (Selenase, Biosyn) was administered in Group 1 ($n = 15$) within 5 days operatively. The agent was not used in complex therapy in Group 2 ($n = 15$).

Results. After OLT, the plasma levels of selenium were much more than the normal value. In Group 1, the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were significantly lower on day 3 after OLT and those of urea and creatinine significantly decreased by day 7. A significant difference was found in scores on day 7, as shown by the analysis of the patients' condition by the SOFA scale. The patients who needed venovenous hemodiafiltration (VVHDF) were more than in those who did not use selenium.

Conclusion. Selenium levels considerably decrease after liver transplantation. Selenase has a hepatoprotective effect, alleviates the manifestations of a systemic inflammatory response, and reduces the frequency of VVHDF use.

Key words: orthotopic liver transplantation, selenium level, selenase.

Введение

Инфекционные осложнения и сепсис являются причиной более 50% случаев всех летальных исходов в период между 2-й и 4-й неделями после трансплантации печени. Исходное тяжелое состояние пациента, иммуносупрессивная терапия, ишемические и реперфузионные повреждения трансплантата, продолжительное время оперативного вмешательства являются предрасполагающими факторами риска.

В связи с этим до настоящего времени актуальным остается поиск лекарственных препаратов, эффективных в терапии и профилактике септических осложнений после трансплантации печени.

В публикациях последних лет сообщается, что раннее включение в комплексную терапию тяжелого сепсиса селена позволяет снизить уровень 28-дневной летальности на 14,3%. Установлена высокая степень корреляции между снижением уровня селена в плазме крови и развитием сепсиса, полиорганной недостаточности и летальностью у пациентов в критическом состоянии. Механизм действия селена основан на защите эндотелия от повреждения агрессивными ионами пероксинитрита. Глутатионпероксидаза, в состав которой входит селен, является ферментом, инактивирующим органический пероксид и пероксинитрит [1]. В последние годы проводилось немало ис-

следований эффективности селена в различных областях медицины, однако в доступной литературе отсутствуют сведения о применении селена у больных после трансплантации печени.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния селена на течение послеоперационного периода у больных после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Материал и методы

В проспективное контролируемое рандомизированное исследование были включены 30 пациентов после ОТП.

В 1-й группе ($n=15$) в течение 5 послеоперационных суток применяли селен (селеназа, Biosyn). Селеназу вводили внутривенно, в первые послеоперационные сутки доза препарата составила 2000 мкг, в последующие сутки ее снижали до 1000 мкг. Во 2-й, контрольной группе ($n=15$) в комплексной терапии селен не применяли. Пациенты были сходны по возрасту, полу, весу, времени анестезии и тяжести исходного состояния, определяемой по шкалам Child-Pugh и MELD (табл. 1).

Всем больным в послеоперационном периоде назначали стандартную терапию. Антибактериальную профилактику начинали интраоперационно и продолжали в течение 7–10 дней после операции. С целью профилактики грибковой инфекции всем пациентам с первых суток

Таблица 1. Общая характеристика исследованных пациентов

Группа	Возраст, лет	Пол, м/ж	Масса тела, кг	Время анестезии, ч	Оценка по Child-Pugh	Оценка по MELD
1-я	45,3±11,2	8/7	62±8	11,6±1,8	8±2	18,1±8
2-я	42,3±12,2	7/8	59±8	11,2±1,9	9±2	20,1±8

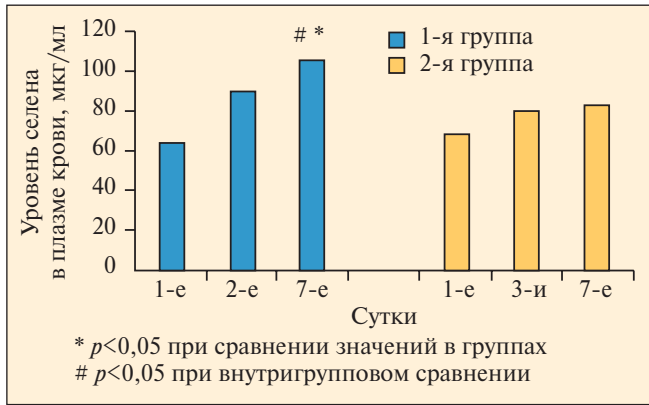


Рис. 1. Динамика содержания селена в плазме крови в послеоперационном периоде

после ОТП назначался внутривенно флуконазол в дозе 200—400 мг/сут, с 4—5-х суток пациентов переводили на пероральный прием препарата. После отмены антибактериальных препаратов флуконазол назначали 2 раза в неделю по 150 мг и отменяли через 3 мес после операции. Иммуносупрессия проводилась циклоспорином или такролимусом, препаратами микофеноловой кислоты и стероидами. Парентеральное питание (аминокислоты, растворы глюкозы, жировые эмульсии) применяли с первых послеоперационных суток. Энергетические потребности рассчитывали методом непрямой калориметрии. Энтеральное питание искусственными питательными смесями начинали со 2—3-х суток, постепенно увеличивали объем энтеральных смесей, снижая парентеральное введение питания. К 5—6-м суткам переводили пациента на полное энтеральное питание. Экстубацию проводили в ближайшие 4—8 ч после операции; искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) продолжали при дыхательной недостаточности или III—IV степени энцефалопатии. Дофамин применяли при артериальном давлении ниже 60 мм рт. ст.; если доза дофамина превышала 12 мкг/кг/мин, дополнительно назначали норадреналин или мезатон. Показаниями для проведения вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ) служили анурия, критическая гипергидратация (при неэффективности диуретической те-

рапии), сывороточный уровень мочевины более 30 ммоль/л или уровень креатинина более 300 мкмоль/л в сочетании с олигурией.

Уровень селена в плазме крови определяли флуориметрическим методом на 1, 3 и 7-е сутки после ОТП; анализ проводили в НИИ питания РАМН. Нормальная концентрация селена в плазме крови составляет 110—120 мкг/мл. Определяли показатели, входящие в шкалу SOFA, уровень лейкоцитов, количество незрелых лейкоцитов, уровень тромбоцитов, биохимические показатели крови, фиксировали все осложнения, в том числе бактериальные, летальность, необходимость использования ВВГДФ, вазопрессора, продленной ИВЛ.

Статистический анализ. Статистическая обработка производилась с использованием программы «Статистика 7» (Stat Soft, США). Результаты представлены в формате $M \pm \delta$ (M — средняя арифметическая, δ — стандартное отклонение) при нормальном распределении и в формате M (медиана) (25-й перцентиль, 75-й перцентиль) при распределении, отличном от нормального. При сравнении 2 независимых выборок применяли тест Манна — Уитни. Для выявления внутригрупповых различий использовали критерий Уилкинсона.

Результаты

В первые послеоперационные сутки у пациентов обеих групп уровень селена в плазме крови был значительно ниже нормы, составляя 64 ± 12 мкг/мл в 1-й группе и 68 ± 15 мкг/мл во 2-й. Последующая динамика концентрации селена в плазме крови отличалась в исследуемых группах. Введение исследуемого препарата в 1-й группе сопровождалось тенденцией к увеличению уровня селена к 3-м суткам и достоверному росту к 7-м суткам ($p < 0,05$). При этом уровень селена не достигал нормальных значений. Во 2-й группе определялась тенденция к увеличению уровня селена к 3-м послеоперационным суткам ($p > 0,05$), на 7-е сутки уровень селена достоверно не изменялся. На 7-е сутки уровень селена был достоверно выше в 1-й группе при сравнении со 2-й ($p < 0,05$) (рис. 1).

При анализе биохимических показателей крови в первые сутки после операции обращает на себя внимание значительное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), обусловленное

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови в послеоперационном периоде

Показатель	1-е сутки		Значение показателей 3-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	10,3±2,1	9,3±2,4	10,6 (6,2—14,4)	8,8 (5,6—12,3)	8,9 (5,5—12,5)	9,7 (5,3—13,0)
Палочкоядерные, %	13±3	15±3	8 (4—12)	11 (5—14)	5 (2—9)	7 (3—10)
Тромбоциты, $\times 10^9$ л	75±15	71±22	71±18	59±17	110±19	84 (68—100)
Общий билирубин, мкмоль/мл	73±15	50±18	58±14	65±13	57±12	58±13
Креатинин, мкмоль/мл	132±12	162±16	133±15	162±14	128±10	163±12*
Мочевина, ммоль/мл	20,6±7	22,7±6	29,9±5	30,2±6	20,7±4	32,3±6*
АЛТ, Ед/л	980 (600—1200)	1069 (520—1300)	592±40	1169±65*	205±15	210±24
АСТ, Ед/л	1023 (580—1250)	1087 (540—1350)	286±38	621±42*	83±15	67±13

* $p < 0,05$.

ишемически-реперфузионными повреждениями трансплантата. Было отмечено, что в группе пациентов, в которой применялась селеназа, уровни АЛТ и АСТ были достоверно ниже на 3-и сутки после операции, а к 7-м суткам достоверно снижались уровни мочевины и креатинина (табл. 2).

При оценке тяжести состояния пациентов по шкале SOFA в послеоперационном периоде определялось достоверное различие в числе баллов на 7-е сутки (рис. 2).

Различий в длительности проведения продленной вентиляции легких, введения вазопрессоров, а также в развитии пневмонии и 30-дневной послеоперационной летальности в сравниваемых группах выявлено не было. Однако пациентов, которым требовалось проведение ВВГДФ, было больше в группе, в которой селеназа не применялась (табл. 3).

Следует отметить, что в процессе исследования мы не отметили побочных эффектов при использовании препарата.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов после трансплантации печени существенно снижается концентрация селена в крови. По мнению специалистов, снижение селена связано с его интенсивным метаболизмом, особенно в случаях ишемически-реперфузионных повреждений, которые способствуют развитию системной воспалительной реакции. При этом низкая концентрация сывороточного селена ассоциируется с более частым развитием у пациентов нозокомиальной пневмонии, полиорганной недостаточности, а также увеличением летальности по сравнению с пациентами с нормальным или близким к нормальному уровню селена. По данным разных авторов, значительное снижение концентрации селена в крови было выявлено при обследовании пациентов в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии, с тяжелыми ожогами и сочетанной травмой [2–4].

Селен активно используется для синтеза селенознимоподобной глутатионпероксидазы — фермента, обеспечивающего защиту тканей от свободных радикалов, подавляющего гиперактивацию NF-κB, уменьшающего активацию комплемента. Селен действует как иммуномодулятор, антиоксидант и противовоспалительный агент, поддерживает утилизацию пероксидов, подавляет эндотелиальную адгезию (снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, P-селектина), защищает эндотелий от кислородных радикалов (при помощи селенопротеина Р, предотвращающего образование пероксинитрита из кислорода и оксида азота). Как показали результаты нашего исследования, применение селеназы способствует более быстрому снижению системной воспалительной реакции по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что введение селеназы в рекомендованных дозах сопровождалось увеличением уровня селена, однако его концентрация в плазме оставалась ниже нормальных значений. Можно предположить, что необходимая доза требует коррекции под контролем его концентрации в плазме крови.

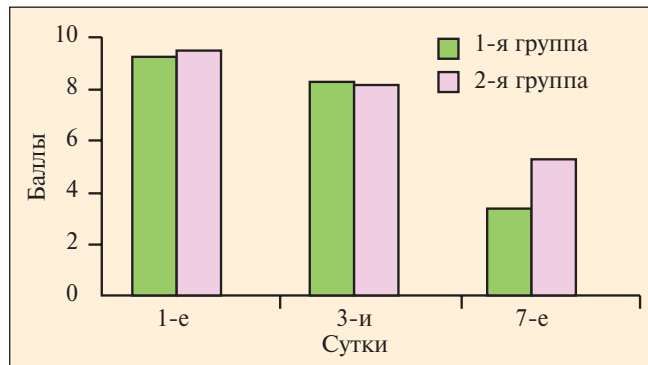


Рис. 2. Динамика изменений числа баллов по шкале SOFA в послеоперационном периоде

По сравнению с контрольной группой на фоне комплексной терапии, включающей селен, отмечено улучшение функции почек и снижение потребности в проведении ВВГДФ, что соответствует данным авторов других работ [1, 5].

В нашем исследовании отмечено более быстрое снижение уровня АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде. Исходя из этого, можно предположить, что селен обладает гепатопротекторным эффектом при ишемически-реперфузионных повреждениях трансплантата. Установлено, что длительная гипоксия трансплантата приводит к нарушению мембранного потенциала, дисбалансу распределения ионов, уменьшению текучести мембраны, способствует увеличению внутриклеточного объема жидкости и дезорганизации эндотелиальных клеток. Эти изменения сопровождаются уменьшением энергетических запасов, продукции одних биологически активных веществ (простаглицлин, оксид азота) и увеличением продукции других (тромбоксан А₂). В начальный период реперфузии быстро возникает тяжелая дисфункция эндотелиальных клеток, но она может протекать без явных морфологических признаков повреждения. Активированные нейтрофилы вырабатывают свободные радикалы, протеазы, способные разрушать любые компоненты базальной мембраны эндотелия. Лейкоциты, находящиеся в ишемизированной ткани, могут попадать во время реперфузии в системный кровоток в активной форме. Такие активированные лейкоциты рассматриваются как посредники дистантного повреждения органов, вызванного ишемией и/или реперфузией [6, 7]. Экспериментальные исследова-

Таблица 3. Интенсивная терапия в послеоперационном периоде

Параметр	1-я группа	2-я группа
Продленная вентиляция	n=2	n=2
Число суток	2 (1–4)	3 (2–6)
Продленное введение вазопрессоров	n=3	n=2
Число суток	2 (1–3)	3 (2–5)
Число пациентов, которым проводили ВВГДФ	n=2	n=6
Летальность	n=1	n=1
Пневмония	n=1	n=1

ния свидетельствуют об эффективности селена при ишемических повреждениях печени, отмечено улучшение микроциркуляции в печени у пациентов в группе, где использовалась селеназа, по сравнению с контрольной группой. Показано, что гепатопротекторный эффект селеназы связан с антиоксидантными свойствами селено-энзимов, проявляющимися в нейтрализации активных форм кислорода и контроле внутриклеточного редокс-потенциала [8].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности назначения селеназы пациентам после трансплантации печени.

Уровень селена значительно снижается после трансплантации печени. Селеназа обладает гепатопротекторным эффектом, уменьшает проявления системной воспалительной реакции, позволяет снизить частоту применения ВВГДФ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Angstwurm M.W.A., Engelmann L., Zimmenmann T. et al. Selenium in Intensive Care (SIC) study: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(1): 35—40.
2. Мухачева С.Ю., Руднов В.А., Галян С.Л., Кадочникова Т.Ю. Эффективность селена и α -токоферола в терапии больных с абдоминальным сепсисом. *Инфекции в хирургии* 2007;5(1):32—6.
3. Глушко А.В., Яковлева И.И., Гельфанд Б.Р. Опыт использования препарата Селеназа в комплексе интенсивной терапии больных с деструктивным панкреатитом. *Инфекции в хирургии* 2008;6(1):54—6.
4. Berger M.M., Eggmann P., Heyaland D.K. et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomized trials. *Crit Care* 2006;10:153.
5. Sakr Y. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesthesia* 2007;98(6):775—84.
6. Jaeschke H. Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5(4): 402—8.
7. Carden D., Granger D. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:256—66.
8. Zapletal C., Heyne S., Breitreutz R. The influence of selenium substration on microcirculation and glutathione metabolism after warm liver ischemia/reperfusion in a rat model. *Microvasc Res* 2008;76(2):1040—1.

Варианты реконструкции и наложения сосудистых анастомозов при родственной трансплантации почки с множественным кровоснабжением

С.Ю. Епифанов, О.Н. Ржевская, Н.В. Тарабарко, К.Е. Лазарева

Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Variants of reconstruction and application of vascular anastomoses in related kidney transplantation with multiple blood supply

S. Yu. Epifanov, O. N. Rzhetskaya, N. V. Tarabarko, K. E. Lazareva

Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Variants of vascular anastomoses in related donor kidney transplantation with multiple vascular blood supply and the parameters of intrarenal hemodynamics and renal graft function in this group of recipients in the postoperative period are described.

Key words: *related kidney transplantation, renal allograft, variant vascular pedicle, vascular anastomosis.*

Введение

Наиболее перспективным методом лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) на сегодняшний день остается аллотрансплантация почки (АТП), позволяющая не только сохранить жизнь пациентам на максимально длительный срок, но и наилучшим образом обеспечить их медицинскую и социальную реабилитацию [1—3]. Число реципиентов в «листе ожидания» трансплантации трупной почки и средняя продолжительность до-

операционного периода неуклонно растут, что обусловлено дефицитом трупного донорского материала в нашей стране [4]. Поэтому все более распространенной становится практика выполнения трансплантации почки от живых родственных доноров. В отделении пересадки почки и поджелудочной железы Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов родственная аллотрансплантация почки (РАТП) впервые была выполнена в 2003 г., к настоящему времени сделано 33 такие трансплантации. Донора-