

Мониторинг редокс-потенциала сыворотки крови для диагностики осложнений при лечении пациентов с трансплантированной печенью

М.Ш. Хубутия, А.К. Евсеев, А.В. Чжао, И.В. Александрова,
М.М. Гольдин, А.А. Салиенко
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва
Контакты: А.В. Чжао, chzhao@ixv.ru

Показано, что мониторинг редокс-потенциала сыворотки крови пациентов после трансплантации печени позволяет выявлять острую дисфункцию трансплантата. Представлены результаты исследований группы практически здоровых людей, выполненных по модернизированной методике измерений редокс-потенциала, позволившие установить корреляции между величиной и направлением сдвигов потенциала, а также развитие таких осложнений, как холестаз, пневмония, септические состояния, передозировка лекарственных препаратов. Обнаружена связь сдвигов величин редокс-потенциала с результатами противовоспалительного лечения.

Ключевые слова: редокс-потенциал, трансплантация печени, холестаз, септические состояния.

Monitoring of the redox potential of blood serum for the diagnosis of complications in patients with liver transplants

M.Sh. Khubutiya, A.K. Evseev, A.V. Chzhao, I.V. Aleksandrova, M.M. Goldin, A.A. Salienko
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

We have previously found that the monitoring of the redox potential of the blood serum of patients after liver transplantation can detect acute graft dysfunction. In this study, investigations were performed according to a modified method of measuring the redox potential. The values of the redox potentials of healthy people were investigated to identify the normal levels of the measuring values of the potentials. Monitoring of the redox potential of the blood serum of patients with liver transplants gave us a possibility to establish the correlation between the magnitude and direction of shifts of potential and the development of complications such as cholestasis, pneumonia, septic conditions, an overdose of drugs. The relation between the values of redox potential shifts and the results of anti-inflammatory treatment has been detected.

Key words: redox potential, liver transplantation, cholestasis, septic conditions.

Введение

Попытки оценить окислительно-восстановительные свойства крови, других биологических жидкостей, а также тканей с помощью измерения редокс-потенциала известны давно [1]. Обычно измерения в биологии и медицине производят на электродах из золота или, чаще, из платины [2, 3] в силу высокой коррозионной стойкости и химической инертности указанных металлов.

Необходимо подчеркнуть, что из-за сложности состава биологических систем период установления практически постоянного значения потенциала может занимать довольно длительное время, поэтому важно непрерывное достаточно длительное по времени измерение потенциала. Однако этот аспект, как правило, исчезал из поля зрения исследователей [5–7].

На протяжении ряда лет предпринимались многочисленные попытки использовать измерения редокс-потенциалов биологических жид-

костей для разработки диагностических критериев при различных патологических состояниях [4]. Основная часть таких попыток не привела к положительным результатам, хотя в отдельных работах были найдены корреляции между величинами редокс-потенциалов в крови, плазме и сыворотке крови и напряжением кислорода в крови [8], возрастом пациента [9]. При исследовании крови гипо- и гипертеродных больных была выявлена существенная разница в величинах РП [4]. В работе [10] показано влияние гипербарической оксигенации на редокс-потенциал, кроме того, была получена корреляция данных измерений с уровнем средних молекул [11].

Предложенная нами ранее стандартизованная методика измерения редокс-потенциалов на предварительно электрохимически обработанном платиновом электроде [12] позволила выявить диапазон величин редокс-потенциалов сыворотки крови, характерный для практически здоровых людей. Однако, как показали дальнейшие исследования, он слишком широк, поэтому одной из задач было исследование на расширенной контрольной группе практически здоровых людей.

Использование стандартизованной методики для исследования пациентов с черепно-мозговой травмой до и после проведения лечения с помощью гипербарической оксигенации показало, что сдвиги величин редокс-потенциалов сыворотки крови отражают результаты проведенного лечения [11].

Главной целью настоящей работы являлась разработка диагностических критериев выявления осложнений и мониторинга результатов лечения пациентов с трансплантированной печенью.

Материалы и методы

Произведены измерения редокс-потенциалов сыворотки крови у 50 добровольцев из контрольной группы практически здоровых людей.

Произведен мониторинг редокс-потенциала 32 пациентов после трансплантации печени за время пребывания их в стационаре. Всего проведено 303 исследования.

Измерения проводили с помощью платинового электрода ЭПЛ-02, в качестве электрода сравнения использовали хлорид-серебряный электрод. Величина потенциала платинового электрода измерялась с помощью потенциостата IPC Procompact (производство Volta) в течение

30 мин и сохранялась в памяти компьютера. Согласно разработанной ранее методике [13], величина редокс-потенциала определялась как потенциал электрода через 30 мин измерений. Зависимость потенциала от времени записывалась с помощью потенциостата и сохранялась в электронном виде.

Для исследований отбирали 5 мл крови пациента без добавления стабилизатора и для получения сыворотки подвергали центрифугированию при 1500 г в течение 15 мин на центрифуге CR 3.12 (Jouan).

Результаты и обсуждение

Прежде всего, были исследованы величины редокс-потенциалов группы практически здоровых людей ($n=50$). Полученные данные были объединены с результатами исследований другой группы практически здоровых людей ($n=23$), проведенных ранее [13]. Анализ полученных данных позволил сузить диапазон редокс-потенциалов практически здоровых людей до величин от -35 до -60 мВ (ранее он составлял от -23 до -56 мВ).

Затем был проведен мониторинг редокс-потенциала группы пациентов с трансплантированной печенью. Полученные данные показали, что развитие некоторых осложнений сопровождается смещением редокс-потенциала в положительную область. Такая картина выявлена у пациентов, лечение которых в послеоперационном периоде было осложнено пневмонией. Так, у пациента К. с указанным диагнозом (рис. 1а) величина редокс-потенциала действительно смещалась в положительную область. В тот же период у него отмечали повышение температуры, лейкопению, увеличение уровней креатинина и мочевины в крови. Мониторинг редокс-потенциала также позволил выявить последствия смены первоначально использованного антибиотика на специально подобранный. Смена антибиотика нашла отражение в динамике очередного по времени смещения величин редокс-потенциала. В этом случае потенциал смещается в отрицательную область (7-е и последующие сутки мониторинга). Улучшение клинического состояния пациента К. на 8–9-е сут совпадает со сменой препаратов: вначале меранем был заменен на инванз и через сутки был добавлен ванкомицин.

К началу лечения пациента К. величина редокс-потенциала сыворотки крови

$E_{исх} = -8,7$ мВ (2-е сут с момента трансплантации печени). Развитие пневмонии приходится с 3-х по 7-е сут, при этом величина потенциала возрастает до максимального значения $E_{макс} = +24,5$ мВ (абсолютная величина сдвига потенциала составила $\Delta E = E_{исх} + E_{макс} = 33,2$ мВ). Важно, что обнаруженный рост сдвига редокс-потенциала совпадает по времени с повышением уровня прокальцитонина до 12,3. Подобный резкий рост редокс-потенциала сыворотки крови в положительную область наблюдался нами ранее [14], что следует связывать с появлением и острым развитием осложнения. Важно также, что наблюдаемая далее картина мониторинга – постепенное возвращение величины редокс-потенциала к первоначальной области потенциалов ($E = -10,5$ мВ) – совпадает с клиническими данными об улучшении состояния пациента К.

Подобная картина имела место при лечении пациента С. (рис. 1б). Период развития осложнений: кандидоза, повышенной температуры и лейкоцитоза – сопровождался смещением величины редокс-потенциала в положительную область от исходного потенциала $E_{исх} = +17,2$ мВ до максимальной величины $E_{макс} = +42,5$ мВ, т.е. общий скачок потенциала составил $\Delta E = 25,3$ мВ. До 10-х суток пациент получал дифлюкан, максипим, после чего максипим был заменен намеранемом+ванкомицином. Замена максипима привела к улучшению клинической картины, что совпадает с постепенным спадом редокс-потенциала, величина которого на 15-е сут приблизилась к области значений, характерных для практически здоровых людей [13] ($E = -10,9$ мВ).

Таким образом, резкие сдвиги редокс-потенциалов в положительную область, вероятно, связаны с возникновением инфекционных осложнений. Напротив, смещения в отрицательную область указывают на гладкое течение.

Подчеркнем, что в современной литературе используются только величины редокс-потенциалов, определяемые из кривых зависимости потенциала от времени. Однако форма указанных зависимостей также может являться важным источником информации (рис. 2).

Как правило, указанные кривые могут быть описаны логарифмическими уравнениями с коэффициентом корреляции не хуже $R=0,9$: $y=a \cdot \ln x + b$.

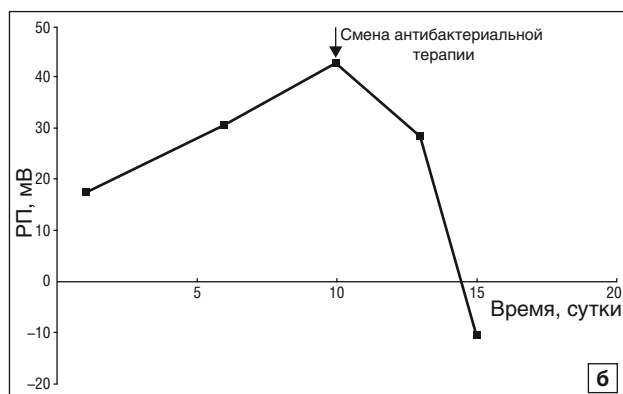
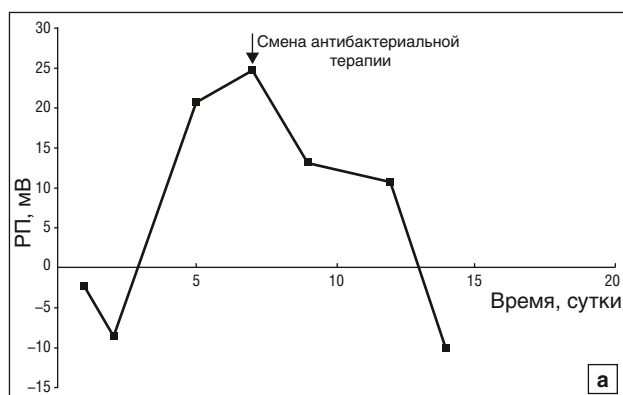


Рис. 1. Зависимость редокс-потенциала от времени у пациентов К. (а) и С. (б)

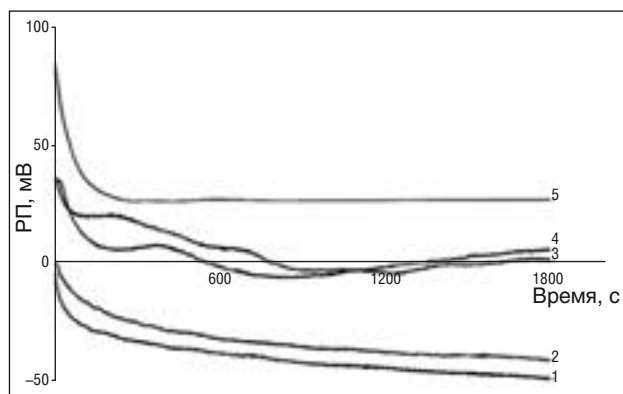


Рис. 2. Зависимость редокс-потенциала от времени практически здорового пациента (кривые 1, 2) и пациента Н. в септическом состоянии (кривые 3–5)

Логарифмический характер зависимости потенциал–время наблюдался не только в физиологическом растворе и в сыворотке крови здоровых людей, но также у пациентов с черепно-мозговой травмой [15]. Согласно

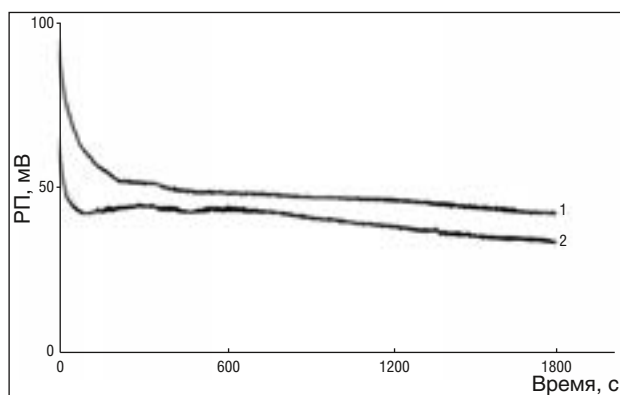


Рис. 3. Зависимость редокс-потенциала от времени у пациента Ш. с гепатитом С на 3-й (кривая 1) и 13-й день мониторинга (кривая 2)

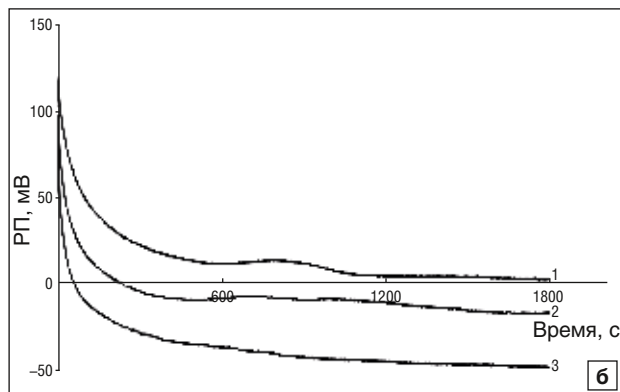
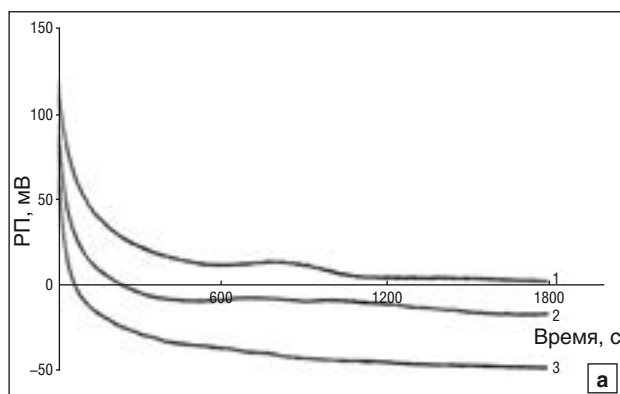


Рис. 4. Зависимость редокс-потенциала от времени у пациента С. с воспалительным осложнением (а) и пациента З. с пневмонией (б)

нашим наблюдениям, кривые потенциал–время в сыворотке крови пациентов с гепати-

том С и В, а также в послеоперационном периоде после трансплантации почки или печени при протекании этого периода без серьезных осложнений также являются логарифмическими. В качестве примера приводим пациента Ш. (рис. 3). Математическая обработка этих кривых с помощью компьютерного подбора функций позволила получить уравнения этих кривых, соответствующие указанным уравнениям. Коэффициенты корреляции составили 0,95 (кривая 1) и 0,97 (кривая 2).

Ранее, однако, у пациентов с септическими состояниями мы наблюдали вместо логарифмической зависимости наличие характерного волнообразного отрезка на платообразной части кривой (см. рис. 2, кривые 3–5).

Подобные волнообразные участки на кривых потенциал–время обнаружены нами при исследовании пациентов с трансплантированной печенью при развитии у них воспалительных осложнений (рис. 4а, кривые 1, 2). Например, у пациента З. (рис. 4б, кривая 2) форма кривой потенциал–время имеет выраженный волнообразный характер на платообразном участке. При разрешении пневмонии (37-е сут) кривые потенциал–время вновь приходят к классическому логарифмическому виду (рис. 4б, кривая 1).

Волнообразный участок указанной кривой отмечен также у пациента К. с бактериальной инфекцией (содержание прокальцитонина 12,3), пациентов с пневмонией (например, упомянутый выше пациент З.), а также с холестазом (пациенты Ш. и К.). Характерно, что кривые потенциал–время у указанных пациентов вновь приходят к нормальному логарифмическому виду после успешного лечения.

Выводы

1. Мониторинг редокс-потенциала сыворотки крови пациентов с трансплантированной печенью можно использовать для ранней диагностики воспалительных процессов, контроля и коррекции лечения.

2. Наличие волнообразных участков на кривых зависимости потенциал–время является диагностическим критерием воспалительных осложнений.

Литература

1. Polak, J. *Advances In Tissue Engineering* / J. Polak. – Imperial College Press: London, 2008.
2. Ziegler, E. *The Redox Potential of the Blood in Vivo and in Vitro* / E. Ziegler. – Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publ., 1965.
3. Кузнецова, И.Н. Динамика измеряемого окислительного потенциала в консервированной крови / И.Н. Кузнецова, А.А. Пендин // *Биофизика*. – 1976. – 21(5). – P. 867–870.
4. Marmasae, C. Direct Experimental Evidence of a Functionally Active Electron Transport System in Human Blood / C. Marmasae, H.J. Grosz // *Nature*. – 1964. – 202 (4927). – P. 94.
5. Injury severity and serum amyloid. A correlate with plasma oxidation-reduction potential in multi-trauma patients: a retrospective analysis / L.T. Rael [et al.] // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2009. – P. 17–57.
6. Ланда, В.А. О некоторых показателях окислительных процессов при переломах длинных трубчатых костей / В.А. Ланда, Е.В. Тюрина, И.С. Худайда-тов // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1989. – 3. – P. 17–20.
7. Yoshimura, N. Carbohydrate metabolism and insulin release during ether and halothane anaesthesia / N. Yoshimura, K. Kodama, J. Yoshitak // *British Journal of Anaesthesia*. – 1971. – 43 (11). – P. 1022–1026.
8. Grosz, H.J. Reduction–Oxidation Potential of Blood as a Function of Partial Pressure of Oxygen / H.J. Grosz, B.B. Farne // *Nature*. – 1967. – 213(5077). – P. 717–718.
9. Van Rossum, J.P. Oxidation-reduction (redox) potentiometry in blood in geriatric conditions: A pilot study/ J.P. van Rossum, D.H.J. Schamhar // *Experimental Gerontology*. – 1991. – 26 (1). – P. 37–43.
10. Redox Potentials of Blood Serum in Patients with Acute Cerebral Pathology / M.Sh. Khubutiya [et al.] // *ECS Transactions*. – 2010. – 25 (19). – P. 63–71.
11. Гольдин, М.М. Оценка эффективности использования гипербарической оксигенации при острой церебральной патологии с помощью электрохимической методики / М.М. Гольдин [и др.] // *Нейрохирургия*. – 2010. – 4. – P. 33–39.
12. Redox Potential Measurement in Aqueous Solutions and Biological Media / M.M. Goldin [et al.] // *ECS Transactions*. – 2008. – 11 (21). – P. 39–49.
13. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови / М.Ш. Хубутия [и др.] // *Электрохимия*. – 2010. – 46(5). – P. 569–573.
14. The attempt of diagnostics of rejection crisis by redox potential measurements / M.Sh. Khubutiya // 219th ECS Meeting. – 2011, May 1–6, Montreal, abs. 2119.
15. Редокс-потенциалы сыворотки крови больных с острой церебральной патологией при лечении методом гипербарической оксигенации/ М.Ш. Хубутия [и др.] // *Гипербарическая физиология и медицина*. – 2009. – 4. – P.12.