

УДК 616.36-008.6-099-085.246.9

ЗАКОТЯНСЬКИЙ О.П.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## ВПЛИВ КОНСЕРВАТИВНИХ МЕТОДІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

**Резюме.** У даній роботі подано результати впливу консервативних методів детоксикації на показники ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту у хворих з гострою печінковою дисфункцією як компонентом синдрому поліорганної дисфункції (СПОД). На основі отриманих даних показана доцільність включення консервативних методів детоксикації в комплексну терапію гострої печінкової дисфункції як компонента СПОД.

**Ключові слова:** гостра печінкова дисфункція, ентеросорбція, селективна деконтамінація кишечника, препарати, що знижують гіперамоніємію, інфузійна терапія з нутритивною підтримкою, синдром поліорганної дисфункції, ендогенна інтоксикація, антиоксидантний захист.

### Вступ

Проблема діагностики, профілактики та лікування печінкової дисфункції зберігає свою актуальність і в наші дні і є однією з важливих і складних проблем сучасної медицини. Згідно з аналізом публікацій, у світі спостерігається явна тенденція до щорічного зростання інтенсивності та тяжкості печінкової дисфункції у хворих із тяжким сепсисом і синдромом поліорганної дисфункції (СПОД), що пов'язано насамперед із розширенням показань до хірургічних втручань, спектра інвазивних діагностичних маніпуляцій, різними супутніми захворюваннями та ін. [2, 6, 15]. Гостра печінкова дисфункція (ГПечД) у хворих зі СПОД є провідною патогенетичною ланкою, що безпосередньо впливає на прогнозування перебігу захворювання [10]. Синдром ГПечД реєструється в 1/3 пацієнтів з абдомінальним сепсисом [12]. Відомо, що ГПечД при деструктивних формах гострого панкреатиту зустрічається у 18–83,9 % випадків, значно поглиблює тяжкість перебігу захворювання і в 40–90 % спостережень закінчується смертю хворого (як результат порушення компенсаторних механізмів печінки) [8]. Печінкова дисфункція у хворих з вторинним поширеним гнійним перитонітом діагностується в 39–56,7 % випадках. Показник летальності в цій групі хворих досягає 73 % і не має тенденції до зниження [11]. Незважаючи на успіхи сучасної інтенсивної терапії (ІТ), летальність пацієнтів із ГПечД (компонентом СПОД) залишається високою і становить 60–65 % [7].

З огляду на частоту виникнення ГПечД як компонента СПОД та велику летальність проблема ви-

вчення нових технологій інтенсивної терапії у даній категорії хворих залишається дуже актуальною.

### Мета дослідження

З огляду на вищенаведене метою даної роботи було вивчити вплив консервативних методів детоксикації на показники ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту у хворих з ГПечД (компонентом СПОД).

### Матеріали та методи

Діагностику ГПечД, визначення її тяжкості проводили згідно з раніше описаними критеріями [16]. 82 хворих зі СПОД, у яких були ознаки компенсованої ГПечД, були розподілені на дві групи (І група, 52 хворих, — контрольна, ІІ група, 30 хворих, — основна), які не відрізнялися між собою за такими показниками, як вік, стать, тяжкість стану, поліорганної дисфункції та її компонента — ГПечД. Причинами виникнення поліорганної дисфункції були: вторинні, поширені, фібринозно-гнійні перитоніти, гострі панкреатити/панкреонекрози. Всі хворі отримували лікування, що включало волемічну терапію, діуретики, гепатопротектори, за необхідності — інотропну й судинну підтримку, респіраторну терапію, антибіотикотерапію, антицитокінову терапію. У 30 хворих (ІІ група пацієнтів) в алгоритм ІТ було включено застосування ентеросорбції (ЕС),

© Закотянський О.П., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

селективної деконтамінації кишечника (СДК), препаратів для зниження гіперамоніємії (лактолоза) та інфузійної терапії з нутритивною підтримкою і переходом на раннє ентеральне харчування (ІфТНП/РЕХ) (СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ).

Рівень ендотоксемії оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) (Андрейчик М.А. і співавт., 1998; Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002), сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ) та проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ) (Михайлович В.А. і співавт., 1993). Активність ПОЛ оцінювали за рівнем їх первинних продуктів — дієнових кон'югат (ДК) та вторинних — малонового діальдегіду (МДА). Активність процесів ПОЛ визначали за Тімірбулатовим Р.А. (1981).

Антиоксидантну активність організму визначали за рівнем каталази крові (Чевари С., Андял Т., Штренир Я., 1991; Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002).

Для СДК використовували: поліміксини (поліміксин Е — 200 мг/добу), аміноглікозиди (гентаміцин — 320 мг/добу), протигрибкові препарати (ністатин — 2000 мг/добу, флуконазол — 150 мг/добу). Ністатин по 500 мг *per os* 4 рази на 24 год. Флуконазол по 150 мг *per os* 1 раз на 24 год. У вигляді суспензії суміш антибіотиків (10 мл) вводили через зонд у шлунок і кишку, добова доза була поділена на 4 введення через 6 год.

Для ЕС використовували атоксил. Необхідну кількість препарату ретельно розмішували в 50–100 мл склянки нейтральної негазованої або охолодженої кип'яченої води до утворення однорідної суспензії. Добова доза становила 12 г, вона була розподілена на 3–4 введення *per os* або через назогастральний зонд.

Як препарат для зниження гіперамоніємії застосовували лактулозу у вигляді сиропу: призначали у початковій дозі 40 мл 3 р/добу, потім переходили на підтримуючу дозу 10–25 мл, щоб випорожнення відбувалося максимум 2–3 р/добу.

Обстеження проводили в 1-шу ( $f_1$ ), 3-тю ( $f_3$ ), 5-ту ( $f_5$ ), 7-му ( $f_7$ ) і 10-ту добу ( $f_{10}$ ) лікування. Всі прилади, використані в процесі роботи, пройшли попередню метрологічну перевірку.

## Результати дослідження та їх обговорення

Лікування гострої печінкової дисфункції у даний час включає: усунення джерела ендогенної інтоксикації, корекцію тканинної гіпоксії й відновлення системного і тканинного метаболізму, елімінацію токсичних продуктів із внутрішніх середовищ організму, реабілітацію природних детоксикаційних систем, проведення еферентних методів терапії [7, 9]. У хворих із ГПечДу наслідок порушення функціонального стану печінки, обмінних процесів прогресує синдром ендогенної інтоксикації. Він характеризується накопиченням у крові молекул середньої маси та інших токсичних сполук, що здійснюють токсичний вплив на органи природної детоксикації, головний мозок [8, 14]. Мікрофлора шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і печінка постійно

взаємодіють у процесах детоксикації організму. Порушення цієї взаємодії призводить до функціональних та структурних змін обох органів. Дисбаланс мікроекології травного тракту, збільшення відсотка факультативної флори (грамнегативні бактерії) та їх продуктів життєдіяльності, зменшення кількості анаеробних представників (біфідум-лактобактерії) ведуть до накопичення в просвіті кишки патологічних бактерій та ендотоксинів [1, 3, 4]. Транслокація останніх у місцеву систему кровообігу та систему ворітної вени і печінку порушує функцію ретикулоендотеліальної системи та призводить до пошкодження гепатоцитів, стимуляції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та порушення в системі антиоксидантного захисту (АОЗ). Поруч із цим при порушенні детоксикаційної функції печінки і формуванні портокавальних анастомозів нейротоксичні сполуки (аміак), минаючи печінку, потрапляють у системний кровообіг та обумовлюють розвиток печінкової енцефалопатії [5, 13]. Дисфункція печінки патогенетично зумовлює ендотоксемию. Рівень ендогенної інтоксикації у хворих обох груп на момент їх надходження до стаціонару суттєво між собою не відрізнявся (табл. 1).

Зменшення ЛПІ, хоча і невірогідне ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи відбувалося вже на третю добу ІТ. У хворих I групи цей показник на третю добу захворювання залишався на попередньому рівні. Вірогідне зменшення ЛПІ ( $0,8 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ) у хворих II групи відбувалося на п'яту добу, у хворих I групи — лише на десяту ( $0,8 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Вірогідне зменшення рівня МСМ ( $0,31 \pm 0,10$  ум.од.,  $p < 0,05$ ) у хворих, яким проводилася СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ, наступало вже на третю добу ІТ, у хворих I групи цього вдалося досягнути тільки наприкінці 5-ї доби, хоча і на цей момент значення цього показника ( $0,395 \pm 0,113$  ум.од.,  $p < 0,05$ ) залишалося ще вірогідно вищим порівняно з хворими II групи ( $0,268 \pm 0,100$  ум.од.,  $p < 0,05$ ). Вихідні показники сорбційної здатності еритроцитів у хворих обох груп були підвищені й суттєво між собою не відрізнялися ( $49,6 \pm 1,3$  % і  $51,1 \pm 1,1$  %,  $p > 0,05$ ). На третю добу цей показник вірогідно знизився у хворих II групи (унаслідок зменшення рівня ендогенної інтоксикації) —  $42,6 \pm 1,2$  %,  $p < 0,05$ , а у хворих I групи залишався майже без змін ( $48,8 \pm 1,1$  %,  $p > 0,05$ ). З п'ятої доби у хворих, яким проводилася СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ, він знижувався до нормального значення ( $38,1 \pm 1,2$  %,  $p < 0,05$ ) і утримувався таким протягом усього періоду дослідження. У хворих I групи підвищений рівень СЗЕ залишався до 10-ї доби, коли вперше досягав значення верхньої межі норми ( $38,7 \pm 1,1$  %).

Між показниками ЛПІ, МСМ та СЗЕ нами встановлено прямий кореляційний зв'язок (відповідно  $r = 0,57$  при  $p < 0,05$  та  $r = 0,63$  при  $p < 0,05$ ), що свідчить про те, що всі три показники добре характеризують як рівень ендотоксикозу в організмі хворого, так і процес детоксикації.

Проникність еритроцитарних мембран у хворих обох груп на початку дослідження була вищою за

Таблиця 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації, системи ПОЛ-АОЗ у хворих із компенсованою ГПечД

Етапи дослідження	Група хворих	Показники ендогенної інтоксикації				Система ПОЛ-АОЗ		
		ЛІІ (N = 0,3–1,0)	МСМ (N = 240 ум.од.)	СЗЕ (N = 37,12 ± ± 3%)	ПЕМ (N = 18,0 ± ± 0,41 ум.од.)	МДА (N = 105 ± 10 мкмоль/мл)	ДК (N = 1,56 ± ± 0,5 ум.од)	Каталаза (N = 0,09–0,125 мкмоль/мл/год)
f <sub>1</sub>	1 (n = 52)	1,5 ± 0,3*	0,484 ± 0,110	49,6 ± 1,3*	21,7 ± 0,4*	175 ± 5*	2,9 ± 0,1*	0,08 ± 0,01*
	2 (n = 30)	1,5 ± 0,2*	0,495 ± 0,130*	51,1 ± 1,1*	22,3 ± 0,5*	176 ± 4*	2,8 ± 0,2*	0,085 ± 0,020*
f <sub>3</sub>	1 (n = 44)	1,5 ± 0,4	0,43 ± 0,10	48,8 ± 1,1	22,3 ± 0,3	170 ± 3	2,7 ± 0,2	0,085 ± 0,010
	2 (n = 26)	1,3 ± 0,2	0,31 ± 0,10	42,6 ± 1,2	21,3 ± 0,2	150 ± 2	2,1 ± 0,2	0,10 ± 0,01**
f <sub>5</sub>	1 (n = 35)	1,2 ± 0,3	0,395 ± 0,100	47,3 ± 1,1	21,3 ± 0,2	145 ± 5	2,4 ± 0,2	0,08 ± 0,01
	2 (n = 21)	0,8 ± 0,1**	0,268 ± 0,100	38,1 ± 1,2	17,8 ± 0,2	125 ± 5	1,45 ± 0,10**	0,125 ± 0,020
f <sub>7</sub>	1 (n = 23)	1,1 ± 0,1	0,294 ± 0,100	41,5 ± 1,1	20,2 ± 0,1	120 ± 5	2,15 ± 0,10	0,95 ± 0,01**
	2 (n = 12)	0,7 ± 0,1	0,24 ± 0,10**	37,4 ± 1,2**	17,1 ± 0,2	110 ± 5**	1,3 ± 0,2	0,12 ± 0,01
f <sub>10</sub>	1 (n = 14)	0,8 ± 0,3**	0,265 ± 0,100	38,7 ± 1,1	19,2 ± 0,1**	116 ± 10	1,6 ± 0,2	0,110 ± 0,015
	2 (n = 9)	0,4 ± 0,3	0,234 ± 0,100	36,7 ± 1,1	17,0 ± 0,1	100 ± 5	1,25 ± 0,20	0,125 ± 0,010

Примітки: \* – відмінності від норми при  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності від даних попереднього етапу дослідження при  $p < 0,05$ ; ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

норму ( $p < 0,05$ ) і відповідно становила  $21,7 \pm 0,4$  ум.од. і  $22,3 \pm 0,5$  ум.од. (табл. 1). На другому етапі дослідження (3-тя доба) у хворих основної групи було виявлено незначне зниження ПЕМ ( $21,3 \pm 0,2$  ум.од.,  $p > 0,05$ ), у хворих контрольної групи цей показник навіть дещо зріс порівняно з вихідним значенням ( $22,3 \pm 0,2$ ,  $p > 0,05$ ). На п'яту добу дослідження у хворих, яким у протокол ІТ було включено СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ, ПЕМ була в межах норми ( $17,8 \pm 0,2$  ум.од.,  $p < 0,05$ ), у той час як у хворих І групи вона досягала нормальних значень лише на 10-ту добу захворювання ( $9,2 \pm 0,1$  ум.од.,  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи систему ПОЛ-АОЗ у хворих з компенсованою ГПечД, треба сказати, що вихідні показники МДА, ДК та каталази у хворих обох груп були тотожними (табл. 1).

Рівень малонового діальдегіду був вищим за норму і становив відповідно  $175 \pm 5$  мкмоль/мл і  $176 \pm 6$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ). У процесі лікування у хворих ІІ групи відбувалося значно швидше зниження його рівня. На 5-ту добу захворювання рівень МДА у хворих основної групи був на верхній межі норми ( $125 \pm 5$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи він усе ще перевищував її ( $145 \pm 5$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ) і наближався до норми лише наприкінці 10-ї доби перебування хворого у відділенні АРІТ ( $116 \pm 10$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ).

У всіх хворих був вище норми і рівень дієнових кон'югат (відповідно  $2,9 \pm 0,1$  ум.од. і  $2,8 \pm 0,2$  ум.од.,  $p < 0,05$ ). Але вже на третю добу ІТ, в алгоритм якої було включено СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ, їх рівень знижувався до норми ( $2,1 \pm 0,2$  ум.од.,  $p < 0,05$ ), у хворих І групи він залишався вищим за норму ( $2,7 \pm 0,2$  ум.од.,  $p < 0,05$ ). У даній категорії хворих показник ДК досягав норми лише на 10-ту добу проведення інтенсивної терапії.

Включення СДК + ЕС + лактулоза та ІфТзНП/РЕХ у комплекс ІТ призводило до зростання рівня антиоксидантної активності сироватки крові хворих із компенсованою ГПечД. Так, рівень каталази у хворих обох груп на момент початку захворю-

вання був нижчий за норму і відповідно становив  $0,08 \pm 0,01$  і  $0,085 \pm 0,020$  мкм/мл/год ( $p < 0,05$ ). Але вже на третю добу захворювання у хворих основної групи рівень каталази зростав до  $0,10 \pm 0,01$  мкм/мл/год ( $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи він вірогідно зростав лише наприкінці 7-ї доби ІТ ( $0,95 \pm 0,01$  мкм/мл/год,  $p < 0,05$ ).

## Висновки

Інтенсивна терапія, спрямована на зменшення гнілісно-токсичних процесів у ШКТ, стимулює антиоксидантну систему організму, одночасно знижуючи активність перекисного окислення ліпідів, поліпшує функціональну спроможність печінки. Це можна пояснити тим, що в процесі інтенсивної терапії зменшується рівень ендотоксемії у хворих із компенсованою ГПечД та регресує сама ГПечД.

## Список літератури

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева. Б.Р. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 168 с.
2. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.27 «Хирургия» / И.В. Александрова. — Москва, 2009. — 52 с.
3. Беляева О.А. Энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени / О.А. Беляева, В.Г. Семенов // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 72-73.
4. Бердников Г.А. Кишечный лаваж в комплексной терапии деструктивного панкреатита: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / Г.А. Бердников. — М., 2008. — 21 с.
5. Бондар М.В. Сучасні аспекти інтенсивної терапії печінкової енцефалопатії з позиції доказової медицини / М.В. Бондар // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 6. — С. 14-19.
6. Гвоздик Т.П. Диагностика и коррекция печеночной дисфункции при абдоминальном сепсисе / В.С. Кононов, В.Д. Дорофеев, М.А. Нартайкалов // Анналы хирургической гепатологии. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 40-44.
7. Зайцев А.В. Полиорганная недостаточность у больных с абдоминальным сепсисом: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / А.В. Зайцев. — Ульяновск, 2008. — 17 с.

8. Ковальская И.А. Функциональная недостаточность печени при остром панкреатите / И.А. Ковальская // Вісник морської медицини. — 2001. — № 2. — С. 22-25.

9. Мусселиус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С.Г. Мусселиус. — М.: БИНОМ, 2008. — 200 с.

10. Плоткин Л.Л. Защита печени у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом / Л.Л. Плоткин, В.Н. Бордуновский, Е.Н. Базаров, Д.М. Смирнов // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 4. — С. 39-40.

11. Прогнозирование печеночной недостаточности у больных перитонитом / В.В. Украинский, С.В. Ярошак, А.О. Миминошвили, Е.П. Корчагин // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 373-375.

12. Толкач А.Б. Главные органы-мишени при абдоминальном сепсисе / А.Б. Толкач, В. Мороз, В.Т. Долгих [и др.] // Омский научный вестник. — 2006. — № 1. — С. 247-252.

13. Симпозиум «Острая печеночная недостаточность» / Ю.В. Думанский, Н.В. Кабанова, Н.А. Синепупов [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 6. — С. 85-93.

14. Юсуфов С.Г. Комплексная энтеральная деконтаминация и детоксикация у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Эндокринология» / С.Г. Юсуфов. — М., 1998. — 24 с.

15. Lever A. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis / A. Lever, I. Mackenzie // BMJ. — 2007. — V. 335. — P. 879-883.

16. Пат. 55912 Україна, МПК G 01 N 33/48/ Спосіб визначення тяжкості гострої печінкової дисфункції у хворих з синдромом поліорганної дисфункції / Я.М. Підгірний, О.П. Закотянський; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. — № u201008426; заявл. 05.07.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

Отримано 28.03.13 □

Закотянський О.П.

Львівський національний медичинський університет  
ім. Данила Галицького

#### ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАТИВНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

**Резюме.** В данной работе представлены результаты влияния консервативных методов детоксикации на показатели эндогенной интоксикации, процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с острой печеночной дисфункцией как компонентом синдрома полиорганной дисфункции (СПОД). На основе полученных данных показана целесообразность включения консервативных методов детоксикации в комплексную терапию острой печеночной дисфункции как компонента СПОД.

**Ключевые слова:** острая печеночная дисфункция, энтеросорбция, селективная деконтаминация кишечника, препараты, снижающие гипераммониемию, инфузионная терапия с нутритивной поддержкой, синдром полиорганной дисфункции, эндогенная интоксикация, антиоксидантная защита.

Zakotyansky O.P.

Lviv National Medical University named after Danylo  
Galytsky, Lviv, Ukraine

#### THE INFLUENCE OF CONSERVATIVE METHODS OF DETOXIFICATION ON PARAMETERS OF ENDOGENOUS INTOXICATION, PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH HEPATIC DYSFUNCTION

**Summary.** This paper presents the results of the effect of conservative methods of detoxification on parameters of endogenous intoxication, processes of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with acute hepatic dysfunction as a component of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). On the basis of obtained data we have shown the feasibility of inclusion of conservative methods of detoxification in the complex therapy of acute hepatic dysfunction as MODS component.

**Key words:** acute hepatic dysfunction, enterosorption, selective intestinal decontamination, drugs that reduce hyperammonemia, infusion therapy with nutritional support, multiple organ dysfunction syndrome, endogenous intoxication, antioxidant protection.