

УДК 616.36+616.61]-008.6-084

**МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АБДОМІНАЛЬНИМ СЕПСИСОМ****Сацута С.В., Бондарєв Р.В., Селіванов С.С.***Луганський державний медичний університет, кафедра анестезіології і медицини катастроф, кафедра хірургії, м. Луганськ*

**РЕЗЮМЕ:** проведено проспективне, рандомізоване дослідження у 30 хворих чоловічої статі з ризиком розвитку ГРС на тлі абдомінального сепсису. Авторами визначено ступінь впливу низьких доз дофаміну і добутаміну на функцію печінки і нирок і динаміку цитокінового статусу у пацієнтів з ризиком розвитку ГРС на тлі абдомінального сепсису в ранньому післяопераційному періоді. Вивчені стандартні клінічні і лабораторні показники септичного синдрому, функції печінки і нирок (креатинін, білірубін, АлТ сироватки крові, погодинний діурез), а також вміст у плазмі крові TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-4. Проведені дослідження показали, що використання дофаміну для профілактики і лікування ГРС показано у хворих зі знизеним діурезом, у той час як у хворих зі збереженим діурезом, але знизеною фільтраційною здатністю, обґрунтоване застосування добутаміну.

**Ключові слова:** гепаторенальний синдром, поліорганна недостатність, абдомінальний сепсис

**Вступ.** Гостра недостатність печінки і нирок або гепаторенальний синдром (ГРС) є дуже частим компонентом синдрому поліорганної недостатності (СПОН) у пацієнтів із сепсисом [5].

Експериментальні і клінічні дослідження дають підставу припустити, що виражена системна вазодилатація в сполученні з вазоконстрикцією спланхнічної області і наступною гіпоксією тканин може стимулювати гіпофільтрацію нирок і ретенцію рідини в паренхіматозних органах, порушення печінкового кровотоку з розвитком недостатності печінки [1]. Цей механізм є одним із ключових у патогенезі ГРС, що розвивається у пацієнтів з абдомінальним сепсисом. Один із основних шляхів профілактики і лікування цього синдрому, поряд з адекватною хірургічною санацією, антибактеріальною і інфузійною терапією – застосування засобів, які поліпшують системну гемодинаміку і спланхнічний кровоплин але не володіють протилежним ефектом щодо нирок і печінки. Традиційно найчастіше застосовуваним препаратом, який стимулює центральну гемодинаміку, поліпшує спланхнічний кровоплин і володіє діуретичним ефектом, є дофамін. Багато в чому саме завдяки цим його властивостям дофамін багато років рутинно застосовували і застосовують для профілактики і лікування СПОН у хворих із абдомінальним сепсисом. В той же час, накопичені за останні роки дані свідчать про наявність у дофаміну кумуляційних властивостей і про його неоднозначний вплив на ендокринний профіль у критичних хворих [2]. Як альтернативу дофаміну розглядають недопамінергічний інотропний препарат – добутамін [3]. При цьому, наявні в літературі дані свідчать про те, що відновлення спланхнічного кровоплину супроводжується синдромом постішемичної реперфузії-транслокації, що може призводити до генералізації медіаторів запалення, рецидиву системної запальної відповіді і розвитку СПОН [6].

**Мета дослідження** – визначити ступінь впливу низьких доз дофаміну і добутаміну на функцію

печінки і нирок і динаміку цитокінового статусу у пацієнтів із ризиком розвитку ГРС на тлі абдомінального сепсису в ранньому післяопераційному періоді.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне, рандомізоване дослідження у 30 хворих чоловічої статі з ризиком розвитку ГРС на тлі абдомінального сепсису (6-8 балів за шкалою SOFA). Сепсис у них розвинувся як генералізований процес, що ускладнив перебіг гострого гнійного панкреатиту. Ми не виділяли сепсис у окремий нозологічний діагноз, а розцінювали його як ускладнення клінічного перебігу основного захворювання. Середній вік пацієнтів склав 50 років. Хворі були розділені на 2 групи. У 1 групі пацієнтам у складі комплексної терапії (n=16) призначали дофамін у дозі 200мкг/хв, у 2 (n=14) – добутамін у дозі 175мкг/хв. Препарати вводили у перші три доби післяопераційного періоду.

Вивчали стандартні клінічні і лабораторні показники септичного синдрому, функції печінки і нирок (креатинін, білірубін, АлТ сироватки крові, погодинний діурез), а також вміст у плазмі крові рівнів TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-4 (тест системи ТОВ «Цитокін»). Ці параметри вивчали в 1, 2 і 3 доби післяопераційного періоду. Статистичний протокол – ліцензійний пакет Microsoft Excel.

У післяопераційному періоді пацієнти одержували інтенсивну терапію відповідно до сучасних протоколів, яка була незмінною протягом усього дослідження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Істотних і статистично значимих розходжень у клінічних і лабораторних показниках септичного синдрому у хворих обох груп не спостерігали на всіх етапах дослідження, за винятком показників температури тіла і лейкоцитозу. Температура тіла у деяких пацієнтів була близькою до або досягала гіперпіретичних цифр. Високій гарячці відповідала виражена інтоксикація (табл. 1).

Таблиця 1

## Динаміка клінічних і лабораторних показників септичного синдрому

Показники	Групи хворих	Етапи дослідження		
		1 доба	2 доба	3 доба
Число дихальних рухів за хв.	1	28±2	24±3	26±3
	2	27±2	23±2	27±3
Число серцевих скорочень за хв.	1	110±5	105±3	98±2
	2	108±4	103±4	97±2
Температура тіла, С <sup>0</sup>	1	39,9±0,15	37,6±0,12*	37,5±0,15
	2	39,7±0,13	37,7±0,11*	37,6±0,15
Кількість лейкоцитів в 1 літрі	1	18,5±2,1	16,7±1,1	16,5±1,5
	2	18,7±2,2	17,1±1,1	16,7±1,3
Незрілі форми, %	1	16,5±1,4	12,8±1,4	9,7±1,4*
	2	16,7±1,1	13,1±1,3	11,2±1,2*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з вихідними даними.

У всіх пацієнтів спостерігали порушення функції печінки і нирок, які проявлялися клінікою гіпербілірубінемії, підвищенням аланінаміно-трансферази і вмісту креатиніну (табл. 2).

Таблиця 2

## Динаміка клінічних і лабораторних показників гепато-ренальних функцій на етапах дослідження

Показники	Групи хворих	Етапи дослідження		
		1 доба	2 доба	3 доба
Білірубін, мг/дл	1	3,9±0,2	3,7±0,1	3,8±0,2
	2	4,0±0,2	3,9±0,2	3,7±0,2
Аланінаміно-трансфераза, ммоль/л	1	1,5±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1
	2	1,5±0,2	1,4±0,1	1,5±0,1
Креатинін, мг/дл	1	2,7±0,1	2,6±0,1	2,5±0,1
	2	2,6±0,3	2,0±0,2	1,6±0,1**
Діурез, мол/год	1	55±2	90±4*	115±10**
	2	68±4	74±5	75,7±5

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з вихідними даними,  
\*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні між групами.

У процесі проведення дослідження було встановлено, що дофамін стимулював діурез, але не змінював кліренс креатиніну. Навпаки, добутамін викликав значне збільшення кліренсу креатиніну, але без істотного підвищення діурезу. Достовірного як позитивного, так і негативного їхнього впливу на показники функцій печінки відзначено не було.

Проведені дослідження показали, що використання дофаміну для профілактики і лікування ГРС показано у хворих зі зниженим діурезом, у той час

як у хворих зі збереженим діурезом, але зниженою фільтраційною здатністю, обґрунтоване застосування добутаміну. Питання комбінованого їхнього застосування залишається предметом дискусій і вимагає подальших досліджень [3].

При дослідженні цитокінового фону було відзначено достовірне підвищення концентрацій протизапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і IL-1 і зниженням протизапального IL-4 в обох групах, що вказувало на розвиток феномену реперфузії (табл. 3).

Таблиця 3

## Динаміка цитокінового фону на етапах дослідження

Показники	Групи хворих	Етапи дослідження		
		1 доба	2 доба	3 доба
TNF- $\alpha$ , пг/мол	1	28,5	37,6	50,4*
	2	27,6	38,4	51,2*
IL-1, пг/мол	1	8,2	12,3	12,5
	2	7,9	11,4	12,1
IL-4, пг/мол	1	20,5	8,4	9,2
	2	19,8	7,9	9,1*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з вихідними даними,

Незважаючи на відносність в інтерпретації цих показників [4], аналізуючи отримані результати, можна відзначити, що і дофамін і добутамін викликали ознаки феномену реперфузії у вигляді зростання концентрації протизапальних цитокінів. При цьому, рутинні методи дослідження динаміки клінічних і лабораторних показників септичного синдрому вказували на зменшення його тяжкості. У той же час, не відзначали достовірної позитивної динаміки з боку функції печінки. З огляду на фізіологічні особливості порталльної системи можна припустити, що однією з важливих причин збереження печінкової дисфункції при відновленні спланхнічного кровоплину було вторинне цитокінове навантаження на її ретикулоендотеліальну систему. Отже, одним з основних шляхів профіла-

ктики виникнення і прогресування синдрому післяшемічної реперфузії-транслокації може бути відновлення або, як мінімум, оптимізація природної бар'єрної функції кишки.

#### **Висновки.**

1. Комплексна терапія гепаторенального синдрому у хворих із абдомінальним сепсисом повинна бути спрямована на профілактику виникнення і прогресування синдрому післяшемічної реперфузії-транслокації.

2. У пацієнтів із ГРС дофамін первинно діє як діуретик і не поліпшує кліренсу креатиніну.

3. Добутамін збільшує кліренс креатиніну без значних змін діурезу.

4. Обидва препарати викликають розвиток феномена післяшемічної реперфузії-транслокації.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Сепсис: епидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / под ред. чл.-корр. НАН и АМН Украины, проф. Л. В. Усенко. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 160 с.
2. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии / В.В. Мороз, В.Н. Лукач, Е.М. Шифман и др. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
3. Перитонит. Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева. – М.: Литтерра, 2006. – 208с.
4. Перспективные направления в анестезиологии и интенсивной терапии / под ред. чл.-корр. АМН Украины, проф. В.И. Черния. – К.: Здоров'я, 2004. – Т.5. – 355 с.
5. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis / E.Abraham // Intensive Care Med. – 1999. – №25. – P. 556-566.
6. Niels C. The enigma of sepsis / [C.Niels, R.Riedmann, Ren-Feng Guo, P.A.Ward] // J. Clin. Invest. – 2003. – № 12. – P. 460-467.

#### **SUMMARY**

POSSIBLE WAYS OF PROPHYLAXIS OF THE HEPATORENAL SYNDROME DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS

**Satsuta.S.V., Bondarev R.V., Selivanov S.S.**

The whole prospective is conducted, randomised and researched in 30 male patients with the risk of development of hepatorenal syndrome (HRS) on the background of abdominal sepsis. Authors took into consideration the effect of low doses of dopamine and dobutamine on the liver and kidney and dynamics of cytokinin status in patients with risk of development of HRS in the background of abdominal sepsis in the early stages of postoperative period. On studying the standard parameters of septic syndrome, functions of liver and kidney (s. creatinin, s. bilirubin, s. ALAT, and hourly urinary output), levels of X-TNF, IL1 & IL4 in blood plasma. The conduction of test showed: That the use of dopamine for prophylaxis and treatment of HRS is indicated in the patient with decreased urine output absolutely just like the patient with normal urine output but decreased filtration function particularly with use of dobutamine.

**Key words:** hepatorenal-syndrome, multiple organ deficiency, abdominal sepsis