© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.36-008.51-08

А.Ю. Яковлев[1], В.Б. Семенов[1], Н.В. Емельянов[1], К.В. Мокров[2], П.С. Зубеев[2], С.В. Акуленко[1], Н.В. Заречнова[1]

ИНФУЗИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЧЕОТТОКА И ЭНДОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

[1] ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (главврач — канд. мед. наук засл. врач РФ Р.М. Зайцев); [2] МЛПУ «Городская больница № 33» (главврач — д-р мед. наук проф. П.С. Зубеев), г. Нижний Новгород

Ключевые слова: *механическая желтуха, желчеотток, ремаксол, стерофундин-Г-5*

Введение. Основной причиной, ухудшающей прогноз хирургического лечения больных с механической желтухой (МЖ), является прогрессирующий эндотоксикоз с развитием тяжелой печеночно-клеточной недостаточности [2, 4]. Малоинвазивные технологии дренирования желчевыводящих путей способствовали в некоторой степени повышению безопасности подготовки к основному этапу хирургического лечения, но окончательного решения вопроса о профилактике печеночной недостаточности не произошло. Подготовка больного к этапу радикального хирургического восстановления желчеоттока включает не только малоинвазивные дренирующие операции, но и активную инфузионную и гепатотропную терапии.

В настоящее время остаются ряд важных нерешенных вопросов, касающихся оценки эффективности влияния дооперационной инфузионной терапии на желчевыделительную функцию печени и эндотоксикоз, что определило цель данного исследования.

Цель исследования — изучить влияние состава инфузионной терапии на желчевыделительную функцию печени и эндотоксикоз у больных с МЖ.

Материал и методы. Клиническое проспективное рандомизированное исследование содержит анализ динамики показателей желчеоттока и эндотоксикоза после УЗИ-контролируемого дренирования желчевыводящих путей у 139 пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы, осложненными МЖ, с уровнем билирубинемии при поступлении в интервале 130–300 мкмоль/л.

В зависимости от используемой инфузионной тактики больные были разделены на 3 группы. Средний объем инфузионной терапии во всех группах больных не превышал 1600 мл/сут. В 1-й группе у 54 пациентов состав инфузионной терапии включал раствор Рингера и 10% раствор глюкозы в соотношении 1:1. Во 2-й группе (37 больных) инфузионная терапия проводилась раствором стерофундин-Г-5, содержащим в качестве субстратного антигипоксанта малат в количестве 1,7 г/л. 48 больным 3-й группы в состав инфузионной терапии (растворы Рингера и глюкозы 10%) включен ремаксол в дозе 800 мл/сут. Ремаксол — полиионный инфузионный гепатотропный препарат, содержащий в своем составе в качестве специфических компонентов сукцинат, метионин, рибоксин и никотинамид. Влияние состава инфузионной терапии на исследуемые показатели оценивали в течение 10 сут после дренирующей малоинвазивной операции. Оценку эндотоксикоза осуществляли по методике С.В.Оболенского и соавт. [3] с расчетом индекса синдрома эндогенной интоксикации (ИСЭИ), как отношение произведения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) плазмы и эритроцитов к ВНиСММ мочи [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m).

Результаты и обсуждение. В 1-е сутки после УЗИ-контролируемого дренирования желчевыводящих путей средние значения желчеоттока были ниже физиологических значений и не отличались у больных исследуемых групп. Через 2 сут и 3 сут соответственно определились преимущества инфузионной терапии ремаксолом и стерофундином-Г-5 с повышением количества дренируемой желчи до уровня должных величин. В последующем скорость желчеоттока у больных этих групп прогрессивно возрастала, в большей степени у пациентов, получавших ремаксол. Достоверность отличий относительно больных 2-й группы определялась в интервале 2–8 сут после дренирования. Средний суммарный желчеотток за первые 5 сут после УЗИ-контролируемого дренирования желчевыводящих путей составил в 1-й группе больных 2272 мл, во 2-й группе — 2804 мл, в 3-й группе — 3419 мл. Следует отметить, что у больных 1-й группы в этот период наблюде-

ния желчеотток оставался неизменным на уровне исходных значений.

Известно, что желчеобразование — сложный метаболический процесс, зависящий от секреции желчи паренхиматозными клетками печени (гепатоцитами), проницаемости плотных соединений между ними для воды и электролитов, экскреции гепатоцитами органических и неорганических компонентов желчи, секреции желчи (водного раствора электролитов) эпителиальными клетками желчных протоков, а также реабсорбции воды из первичной желчи в желчных протоках [1, 5].

Развивающийся после применения стерофундина-Г-5 и особенно ремаксола холеретический эффект связан, на наш взгляд, с улучшением внутрипеченочного метаболизма и рециркуляции желчных кислот. Одним из механизмов терапевтического действия метионин-содержащего раствора ремаксол является активное участие метионина во внутрипеченочных белоксинтетических процессах. Метионин либо встраивается во вновь синтезируемые белки, либо подвергается метаболизму с образованием активной формы S-аденозил-L-метионина. Известно, что данное соединение играет важную роль в образовании сульфатированных желчных кислот и биосинтезе фосфолипидов в клетках с образованием мицеллярно-лимеллярных структур, состоящих из фосфолипидов и желчных кислот. Образование этих структур позволяет нейтрализовать токсическое действие избыточных желчных кислот. Кроме того, встраиваясь в клеточные мембраны, вновь синтезируемые фосфолипиды могут повышать их гидрофильность, улучшая, тем самым, процесс переноса желчных кислот из гепатоцита в желчный капилляр. Энергозависимое сульфатирование и глюкуронирование желчных кислот, перевод их во вторичные и третичные желчные кислоты, с одной стороны, уменьшает их токсические свойства, а с другой стороны — увеличивает их экскрецию с желчью, в свою очередь, улучшая ее реологические показатели [7–9].

Развивающаяся под влиянием ремаксола гиперхолия сопровождалась прогрессивным снижением уровня таких маркёров холестаза, как щелочная фосфатаза и гамма-гутамилтранспептидаза, что должно рассматриваться как безусловный положительный эффект метаболически направленной инфузионной терапии.

Об этом свидетельствует и сокращение средних сроков полного купирования кожного зуда после дренирующей малоинвазивной операции. У больных 1-й группы они составили 4,9 сут, 2-й группы — 3,1 сут, 3-й группы — 2,2 сут.

Восстановление и стимуляция процессов желчеобразования и желчевыделения внесли свой вклад в купирование эндогенной интоксикации у больных МЖ (таблица).

При поступлении у больных регистрировались декомпенсированные показатели эндотоксикоза, которые в процессе терапии изменялись в сторону субкомпенсации у пациентов 2-й и 3-й группы. Изменения коснулись, прежде всего, роста ВНиСММ мочи со снижением содержания

Динамика показателей эндотоксикоза у исследуемых больных (M±m)

Показатель	Группа больных	Этапы исследования	
		Исходно	Через 5 сут после дренирования
ВНиСММ плазмы, у. е.	1-я	27,43±0,31	27,73±0,30
	2-я	27,58±0,94	28,10±1,02
	3-я	28,03±0,35	28,11±1,17
ВНиСММ эритроцитов, у. е.	1-я	29,62±0,16	29,63±0,14
	2-я	30,31±0,43	30,17±0,47
	3-я	30,36±0,21	$29,65±0,16^{0}$
ВНиСММ мочи, у. е.	1-я	41,20±0,75	41,54±0,57
	2-я	40,13±0,90	$44,41±0,84^{0,\ 1}$
	3-я	38,21±0,45	$47,68±0,63^{0,\ 1,\ 2}$
ИСЭИ, у. е.	1-я	20,10±0,47	20,06±0,39
	2-я	20,97±0,80	$19,09±0,65^{0}$
	3-я	21,56±0,50	$17,02±0,33^{0,\ 1,\ 2}$
$ВНиСММ_{238–258\ нм}$ плазмы, у. е.	1-я	14,10±0,32	14,41±0,28
	2-я	14,67±0,40	14,42±0,38
	3-я	14,51±0,33	$13,76±0,30^{0,\ 1,\ 2}$

[0] Достоверность относительно значений 1-х суток после дренирования;

[1, 2] достоверность относительно значений 1-й и 2-й группы соответственно.

РЕМАКСОЛ®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

НТФФ
“ПОЛИСАН”

www.polysan.ru

ВОССТАНАВЛИВАЯ УТРАЧЕННОЕ

- **Первый нормоосмолярный, сбалансированный по ионам Na, K, Mg и Cl комплексный инфузионный гепатопротектор**
- **Восстанавливает энергетический, пигментный и белковый баланс гепатоцитов**
- **Снижает цитолиз, нормализует детоксицирующую и пигментообразующую функции печени**
- **Рекомендуется применение при синдроме холестаза и цирротическом поражении печени**
- **Производится в соответствии с международными стандартами GMP**

Форма выпуска: стеклянные флаконы по 400 мл

Регистрационный номер: ЛСР - 009341/09

Показания к применению:

При нарушениях функции печени вследствие острого или хронического её повреждения:
вирусные гепатиты,
токсические (лекарственные) поражения печени
с холестазом

ВНиСММ эритроцитов и ИСЭИ. Компенсация эндотоксикоза происходила в первую очередь за счет почечной экскреции эндотоксинов с низкой молекулярной массой. У пациентов 3-й группы, получавших ремаксол, эти процессы были более выражены. Следует отметить, что у больных, получавших ремаксол в составе инфузионной терапии, при сохранении исходных значений ВНиСММ плазмы отмечалось снижение $ВНиСММ_{238–258нм}$, относящихся к катаболическому пулу эндотоксинов плазмы. Уменьшение циркуляции $ВНиСММ_{238–258нм}$ плазмы напрямую связано с их биотрансформацией в низкомолекулярные гидрофильные вещества и последующим выведением с мочой. Почечная экскреция $ВНиСММ_{238–258нм}$ в неизмененном виде затруднена из-за их высокой молекулярной массы и гидрофобных свойств. Другим механизмом удаления $ВНиСММ_{238–258нм}$ является экскреция особо крупных молекул с желчью, но в настоящее время исследовать это не представляется возможным из-за отсутствия разработанной методики определения ВНиСММ в желчи.

Выводы. 1. Инфузионная терапия в составе растворов Рингера и 10% глюкозы не оказывает значимого влияния на темпы желчеотделения и коррекцию эндотоксикоза в раннем периоде после УЗИ-контролируемого дренирования желчевыводящих путей.

2. Включение в инфузионную программу стерофундина-Г-5 или ремаксола способствует компенсации эндотоксикоза за счет восстановления желчевыделительной функции печени.

3. Использование ремаксола в дозе 800 мл/сут имеет преимущества в отношении коррекции желчеоттока и эндотоксикоза по сравнению с инфузией стерофундина-Г-5 в дозе 1600 мл/сут.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ганиткевич Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма (экспериментальное исследование).—Киев: Наукова думка, 1980.—179 с.
2. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Руководство для врачей.—СПб.: СпецЛит, 2000.—575 с.
3. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир.—1991.—№ 3.—С. 95–100.
4. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения.—М.: МИА, 2009.—232 с.
5. Решетняк В.И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз.—М.: Изд. дом «Красная площадь», 2003.—144 с.
6. Шукевич Л.Е., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Новый подход к диагностике синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе // Материалы 4-й Межд. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии».—М., 2004.—С. 94–95.
7. Alme B., Bremmelgaard A., Sjovall J., Thomassen G. Complexity of the bile acid mixture in human urine // Advances in bile acid research / Ed. Matern S., J.Hackenschmidt, P.Back, W.Gerok.—Stuttgart.—New-York, 1974.—P. 145–148.
8. Freedman M., Holzbash R.T., Ferguson D.R. et al. Pruritus in cholestasis: no direct causative role for bile acid retention // Am. J. Med.—1981.—Vol. 70.—P. 1011–1014.
9. Stiehl A. Disturbances of bile acid metabolism in cholestasis // Clin. Gastroenterol.—1977.—Vol. 6.—P. 45–67.

Поступила в редакцию 15.09.2011 г.

A.Yu. Yakovlev, V.B. Semenov, N.V. Emelianov, K.V. Mokrov, P.S. Zubeev, S.V. Akulenko, N.V. Zarechnova

INFUSION CORRECTION OF BILE OUTFLOW AND ENDOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE

The investigations were performed in 139 patients divided into 3 groups and who were given similar volume of infusion therapy (1600 ml/day). In the first group consisting of 54 patients the solution of infusion therapy included the Ringer solution and 10% of glucose solution in the ratio 1:1. In the second group (37 patients) the infusion therapy was performed with a solution of sterofundin-G-5. In the third group (48 patients) remaksol in dose 800 ml/day was included in infusion therapy. The inclusion of sterofundin-G-5 and remaksol in the infusion therapy increased the rate of bile outflow at the early postoperative period as compared with the solutions of Ringer and 10% of glucose. Remaksol is better for arresting endotoxicosis and bile excreting function of the liver as compared with infusion of sterofundin-G-5.