

УДК 615.2:616-001.17

РОЛЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ОБШИРНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖОГОВ ПРЕПАРАТОМ С ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

К.Н.Мовчан, Д.К.Якимов, О.В.Чичков, А.В.Коваленко, Е.В.Зиновьев, А.В.Шуткин, А.В.Прохоренко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Кафедра хирургии им. Н.Д.Монастырского

THE ROLE OF PARENTERAL SUPPORT SUFFERED FROM EXTENSIVE DEEP BURNS WITH HEPATOPROTECTIVE DRUG

K.N.Movchan, D.K.Yakimov, O.V.Chichkov, A.V.Kovalenko, E.V.Zinoviev, A.V.Shutkin, A.V.Prokhorenko

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Department of surgery named N.D.Monastyrski

© Коллектив авторов, 2011 г.

Изучено влияние препарата аминокислот, обладающего метаболическим, гепатопротективным, дезинтоксикационным действием, на функциональное состояние печени и тяжесть дисфункции органа у 44 пострадавших от обширных глубоких ожогов. Установлено, что использование препарата аминокислот с гепатопротекторным эффектом оказывает существенное положительное влияние в виде купирования явлений цитолитического и гепатодепрессивного синдромов у тяжелообожженных. При инфузии препарата отмечено достоверное снижение уровня билирубинемии на 70% и содержание трансаминаз в крови на 150–200% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ожоговая болезнь, обширные глубокие ожоги, токсический гепатит, печеночная недостаточность, аминокислоты, гепатопротекторы.

The influence of a preparation of the amino acids, having metabolic, gepato-protective, detoxification by action on functional from a liver and weight of dysfunction of body at 44 suffered from extensive deep burns is studied. It is established that the use of this preparation has a significant positive impact in the form of reduction of cytolytic and hepatoprive syndromes in the severely burnt. Infusion of the preparation showed a significant decrease in bilirubinemia at 70% and the content in the blood transaminases at 150–200% ($p < 0,05$).

Key words: burn disease, extensive deep burns, toxic hepatitis, liver failure, cytolytic syndrome, amino acids, hepatoprotectors.

Введение. Обширные глубокие ожоги нередко сопровождаются значительными нарушениями функции печени, при этом лабораторные признаки гепатодепрессивного синдрома (печеночно-клеточной недостаточности) регистрируются уже в первые сутки после таких травм [1–4]. В начальном периоде ожоговой болезни у пострадавших из-за нарушений центральной и периферической гемодинамики, реологических свойств крови развиваются блок печеночной циркуляции, ишемия и последующая реперфузия органа — основная причина свободнорадикального поражения клеточных мембран как гепатоцитов, так и других тканей организма [5, 6]. Гибель клеток печени при обширных ожогах происходит и при индукции апоптоза [7]. Нарастающая ожоговая токсемия приводит к подавлению желчеобразующей функции печени, синтеза в ней протеинов, глюконеогенеза, микросомального окисления, а в 30–40% случаев — к развитию токсического гепатита [1, 8]. В гепатоцитах уменьшается количество АТФ, снижается активность АТФ-азы и цитохромоксидазы, уменьшается содержание макроэргических соединений, происходит разобщение окислительного фосфорилирования на фоне изменения дыхания и газообмена. Вследствие последнего,

у пострадавших выражены нарушения белкового [9], углеводного [10] и липидного обменов [5, 11], метаболизма ксенобиотиков, в т.ч. фармакокинетики и фармакодинамики большинства лекарств [12]. Клинические проявления печеночной недостаточности при ожоговой болезни можно условно разделить на ранние, (к которым относят гепатомегалию, цитолитический и гепатодепрессивный синдромы) и поздние, проявляющиеся холестатическим синдромом [13, 14].

Одним из путей снижения тяжести печеночной недостаточности в этих условиях является использование гепатопротекторных препаратов. Особое внимание привлекает комбинированный препарат аминокислот, обладающий метаболическим, гепатопротективным, дезинтоксикационным действием. Его энергетическая ценность — 1344 кДж/л (320 ккал/л); теоретическая осмолярность — 770 мОсм/л; pH — 5,7–6,3.

Препарат позволяет корректировать аминокислотные нарушения при печеночной недостаточности, а также значительно улучшить переносимость белков у больных циррозом печени, гепатитом и уменьшить выраженность симптомов печеночной энцефалопатии.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования комбинированного аминокислот-

ного препарата в составе инфузионной терапии у пострадавших от обширных глубоких ожогов.

Материал и методы. Осуществлено проспективное, контролируемое рандомизированное исследование. Рандомизацию проводили по дню поступления (четный/нечетный), методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 50 лет; площадь глубоких ожогов более 20% поверхности тела; индекс тяжести поражения 70–120 ед.; адекватная противошоковая терапия на догоспитальном этапе, доставка в ожоговый центр в первые 8 ч после травмы.

Критерии исключения из исследования: заведомо прогностически благоприятный или неблагоприятный исход ожоговой болезни (индекс тяжести поражения менее 70 и более 120 ед.), отсрочка проведения противошоковой терапии свыше 8 ч после травмы; существенно отягощенный преморбидный фон — органическая патология ЦНС, почек, печени, сердца, легких; сахарный диабет; онкологические заболевания.

Комбинированный препарат, представляющий собой раствор аминокислот (L-валин 10,08 г, L-изолейцин 10,4 г, L-лейцин 13,09 г, L-лизин 6,88 г, (соответствует L-лизина моноацетату) 9,71 г, L-метионин 1,1 г, L-треонин 4,4 г, L-фенилаланин 0,88 г, L-триптофан 0,7 г, L-аланин 4,64 г, L-аргинин 10,72 г, глицин 5,82 г, L-гистидин 2,8 г, L-пролин 5,73 г, L-серин 2,24 г, L-цистеин 0,52 г, (соответствует N-ацетил L-цистеину) 0,7 г; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная 4,42 г; вода для инъекций до 1000 мл; энергетическая ценность — 1344 кДж/л (320 ккал/л); теоретическая осмолярность — 770 мОсм/л; pH — 5,7–6,3), использовали для лечения 18 пострадавших с обширными глубокими ожогами, госпитализированных в ожоговый центр Ленинградской областной клинической больницы с июня по декабрь 2007 г. Контрольную группу составили 26 пациентов с аналогичной по тяжести травмой, получавших во время проведения инфузионной терапии глюкозо-солевые растворы с нативными коллоидами, растворы аминокислот.

Во всех случаях пациентам проводили интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, направленную на купирование расстройств гомеостаза в остром периоде ожоговой травмы и в период острой ожоговой токсемии. Оценка эффективности лечения осуществлялась путем клинико-инструментального обследования, изучения в динамике клинических и биохимических анализов крови, параметров гемостаза. Для оценки функционального состояния печени исследовали количество общего белка сыворотки крови, его фракций, содержание альбумина, концентрацию билирубина, аспартат- и аланинаминотрансферазы (АсТ и АлТ), фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ₅), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины и креатинина спектрофотометрически. Определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику.

Критериями печеночной дисфункции считали: гепатомегалию (увеличение первого размера печени по Курлову на 3 см и более); повышение уровня билирубина до 30 мкмоль/л и более; ферментемию (АсТ и АлТ

до 80 ед./л и более, фракции ЛДГ₅ до 640 нмоль/л и более, ЩФ до 700 ед./л и более); гипопроотеинемию (общий белок 45–50 г/л); протромбин по Квику менее 60%; повышение уровня мочевины (до 15 ммоль/л и более) и креатинина (до 200 мкмоль/л и более).

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Введение тяжелообожженным раствором аминокислот проводили внутривенно капельно со скоростью 1,0–1,25 мл/кг/ч (30–35 кап./мин), то есть 0,08–0,1 г аминокислот/кг/ч, начиная с 2–3 суток после травмы на протяжении 10 суток, что соответствовало периоду острой ожоговой токсемии у обожженных.

Данные исследований позволяют считать, что обширные глубокие ожоги сопровождаются развитием у пострадавших цитолитического и гепатодепрессивного синдромов уже к 2–3 суткам после травмы. Установлено, что к исходу 72 ч после травмы у 38 из 44 (86,4%) пациентов, включенных в исследование, при биохимическом исследовании констатировано повышение активности ферментов в плазме крови — АлТ до $66,4 \pm 7,1$ нмоль/л, АсТ до $70,7 \pm 8,3$ нмоль/л, ЛДГ (изофермента ЛДГ₅) до $688 \pm 7,1$ нмоль/л; гипербилирубинемия (преимущественно прямая реакция) — до $33,5 \pm 5,1$ ммоль/л на фоне снижения уровня общего белка до $56,3 \pm 4,5$ г/л и величины ПТИ до $81,8 \pm 5,9\%$ (см. табл.).

По результатам исследования можно заключить, что инфузии предлагаемого аминокислотного препарата удовлетворительно переносятся пациентами и не сопровождаются развитием осложнений, побочных эффектов и токсического воздействия при пролонгированном использовании. Клинико-лабораторная эффективность препарата аминокислот с гепатопротекторным эффектом в виде уменьшения или исчезновения симптомов интоксикации, купированием клинико-лабораторных проявлений цитолитического и гепатодепрессивного (печеночно-клеточной недостаточности) синдромов определялась уже к исходу первой недели после травмы.

В частности, к 7 суткам после травмы у 18 тяжелообожженных на фоне инфузий препарата отмечали снижение общего билирубина на 34% ($p < 0,05$), АлТ и АсТ на 43% ($p < 0,05$), а ЛДГ₅ на 127% ($p < 0,05$) от уровня, констатированного при обследовании пациентов группы, не получавших препарат.

На 10 сутки после получения обширных глубоких ожогов продолжение инфузии данного аминокислотного лекарственного средства сопровождалось дальнейшим снижением содержания в плазме общего билирубина на 33% ($p < 0,05$), АлТ и АсТ на 43% ($p < 0,05$), ЛДГ₅ на 27% ($p < 0,05$) по сравнению с параметрами, отмеченными среди тяжелообожженных, включенных в контрольную группу. К этому сроку достоверно улучшались показатели, свидетельствующие о восстановлении белоксинтетической функции печени, при этом содержание общего белка достигало $54,2 \pm 7,5$ г/л (в контрольной группе — на 8% меньше, $p > 0,05$). Протромбиновый индекс достигал $84,8 \pm 9,5\%$, что на 9,5% выше, чем среди тяжелообожженных, не получавших препарат.

**Лабораторные показатели пострадавших от обширных глубоких ожогов
(индекс тяжести поражения 71–120 баллов)**

Анализируемые показатели	Средние значения показателей			
	при поступлении	через 3 суток	через 10 суток в группе	
			контроля	получавших препарат
Общий белок, г/л	66,4±9,1	56,3±4,5	50,2±6,3	54,2±7,5
Мочевина, ммоль/л	6,2±1,1	6,9±1,9	9,1±2,1	7,1±1,4
Билирубин, ммоль/л	9,1±3,4	33,5±5,1	42,1±7,2	28,5±4,2*
АлТ, нмоль/л	32,2±4,8	66,4±7,1	89,2±9,3	51,2±6,2*
АсТ, нмоль/л	34,5±4,6	70,7±8,3	97,3±11,5	56,2±8,8*
ЛДГ-5	336,6±21,5	688±7,1	953,1±30,7	704,6±23,5*
ПТИ	96,3±3,8	81,8±5,9	76,8±7,9	84,8±9,5

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой

У пострадавших с обширными глубокими ожогами, получавших инфузию гепатопротекторных аминокислот, прослежено достоверное снижение уровня мочевины: к исходу 10 суток на фоне введения препарата показатель оказался, на 22% ниже, чем среди пациентов контрольной группы.

У 4 пациентов с обширными глубокими ожогами, площадь глубоких ожогов у которых превышала 45% поверхности тела (соответствует критическим и сверхкритическим поражениям), течение ожоговой болезни у которых осложнилось развитием тяжелого сепсиса, маркеры цитолитического и гепатодепрессивного синдромов достоверно не отличались показателей в контрольной группе. Однако у этих пациентов использование комплексного аминокислотного препарата сопровождалось отчетливым снижением клинических проявлений ожоговой энцефалопатии, о чем свидетельствовала положительная динамика уровня сознания пострадавших. При тяжелом сепсисе у обожженных, получавших препарат аминокислот с гепатопротекторным действием, оценка уровня сознания по шкале Глазго на 10 сутки после травмы соответствовала 13,8±3,3 ед., тогда как среди аналогичного контингента пациентов, не получавших препарат, показатель составил 11,3±2,4 ед. ($p > 0,05$).

Очевидно, что курсовое введение препарата аминокислот с гепатопротекторным действием в первые 10 суток после получения обширных глубоких ожогов оказывает отчетливое позитивное влияние на функциональное состояние печени и показатели гомеостаза у тяжелообожженных. В проведенном исследовании курс инфузий данного препарата к исходу 10 суток после травмы сопровождался достоверным снижением содержания общего билирубина, АсТ, АлТ и ЛДГ₅ ($p < 0,05$), тенденцией к повышению содержания общего белка в плазме крови тяжелообожженных, улучшению ПТИ, снижению содержания мочевины в плазме крови, что свидетельствует об улучшении функций печени, снижению выраженности явлений гепатодепрессивного и цитолитического синдромов. Кроме прямого действия, уменьшение уровня индикаторных ферментов повреждения гепатоцитов в плазме крови позволяет косвенно заключить о мем-

бранстабилизирующих и антиоксидантных эффектах препарата, уже отмеченных рядом авторов [15, 16].

Заключение. Предварительные результаты применения комплексного препарата аминокислот для парентерального питания позволяют заключить, что препарат является эффективным средством патогенетического воздействия при токсическом поражении печени на фоне ожоговой болезни. Использование аминокислот с гепатопротекторным действием может быть рекомендовано в качестве средства патогенетической терапии ожоговой токсемии. Его включение в состав комплексной инфузионной терапии способствует повышению резистентности к травме и снижению выражение клинико-лабораторных проявлений цитолитического и гепатодепрессивного синдрома. Препарат способствует снижению уровня билирубина, активности трансаминаз крови, при этом на 5–7 сутки лечения показатели снижаются от исходного, соответственно, на 70 и 150–200% [2, 4], позволяет корригировать аминокислотные нарушения при печеночной недостаточности, а также значительно улучшить переносимость белков у обожженных при развитии токсического гепатита, уменьшить выраженность симптомов печеночной энцефалопатии. Его инфузия может обеспечивать как терапевтическое воздействие, так и являться компонентом парентерального питания (частичное и полное — при добавлении растворов углеводов и жировых эмульсий) у тяжелообожженных. Применение гепатопротективного препарата позволяет усилить направленное лечебное воздействие на функциональное состояние печени и показано с целью профилактики и лечения токсических гепатитов у пострадавших с обширными глубокими ожогами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова Л.И. Термические и радиационные ожоги / Л.И.Герасимова. — М.: Медицина, 2005. — 365 с.
2. Спиридонова Т.Г. Полиорганная дисфункция и недостаточность у обожженных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Г.Спиридонова. — М., 2007. — 52 с.

3. *Andel H.* Nutrition and anabolic agents in burned patients / H.Andel, L.Kamolz, K.Hörauf, M.Zimpfer // *Burns*. — 2003. — Vol.29, Issue 6. — P. 592–595.
4. *Nugent N.* Severe acute hepatitis in a burns patient / N. Nugent, P.A. McCormick, D.J.A. Orr // *Burns*. — 2004. — Vol.30, Issue 6. — pp. 610–611.
5. *Михальчик Е.В.* Показатели окислительного стресса при ожоговой травме: автореф. дис. ... д-ра. биол.наук / Е.В.Михальчик. — М., 2006. — 38 с.
6. *Шанин Ю.Н.* Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения) / Ю.Н.Шанин, В.Ю.Шанин, Е.В. Зиновьев. — СПб: ЭЛБИ, 2003. — 128 с.
7. *Jeshke M.G.* Cell proliferation, apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein, and weight changes in livers of burned rats / M.G.Jeshke, J.F.Low, M.Spies, R.Vita, H.K.Hawkins, D.N.Herndon, R.E.Barrow // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. — 2001. — Vol. 280. — № 6. — G 1314–1320.
8. *Алексеев А.А.* Изучение влияния препарата гепамерц на функциональное состояние печени и разработка методики его применения у тяжело обожженных пациентов / А.А.Алексеев, Т.А.Ушакова, Ю.И.Тюрников, Н.Б.Малютина // *Мед. панорама*. — 2006. — № 3. — С. 88–90.
9. *Клигуненко Е.Н.* Интенсивная терапия ожоговой болезни / Е.Н.Клигуненко, Д.П.Лещев. — М.: МЕДпрес, 2005. — 144 с.
10. *Peck M.D.* Nutritional monitoring and management / M.D.Peck // *Problems in General Surgery*. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 55–60.
11. *Смольников В.В.* Пути оптимизации госпитальной медицинской помощи при критических ожогах: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В.Смольников. — Уфа, 2005. — 18 с.
12. *Петрачков С.А.* Лечебно-эвакуационная характеристика тяжело и крайне тяжелообожженных: дис. ... канд. мед. наук / С.А.Петрачков. — СПб., 2004. — 152 с.
13. *Ивашкин В.Т.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции / В.Т.Ивашкин, М.Ю.Надинская, А.О.Буеверов // *Российский медицинский журнал*. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 22–32.
14. *Илюкевич Г.В.* Реамберин как антиоксидантный метаболический корректор окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой / Г.В.Илюкевич, О.Н.Почепень, О.И.Светлицкая, Т.М.Юрага // *Мед. новости*. — 2006. — № 6. — С. 72–75.
15. *Афанасьев В.В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей / В.В.Афанасьев. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — 36 с.
16. *Егоров А.Л.* Ранняя диагностика, прогнозирование течения и лечение сепсиса у детей с критическими ожогами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л.Егоров. — СПб., 2006. — 23 с.