

К.Б. ГРИГОРЬЕВ,
С.И. АПЕВАЛОВ,
А.Э. МАТЮКОВ

З ЦВКГ им. А.А. Вишневского
МО РФ, г. Красногорск

Оценка эффективности применения препарата Гептрал у больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени

В настоящее время сепсис остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонного роста заболеваемости и стабильно высокой летальности. Заболеваемость сепсисом из года в год неуклонно растет. Больные с хирургическим сепсисом составляют 5-10% от общего числа пациентов хирургического профиля, находящихся на лечении в ОРИТ стационаров.

Согласно европейским данным частота встречаемости тяжелого сепсиса среди пациентов ОРИТ колеблется от 2,26 до 18%, а септического шока – от 3 до 4% (1).

В 15-20% наблюдений развитие сепсиса происходит при интраабдоминальной инфекции (панкреонекроз, перитонит, интраабдоминальные абсцессы и забрюшинные флегмоны) (2, 3).

Общая летальность при тяжелом сепсисе составляет 30-70%, а при септическом шоке и полиорганной недостаточности достигает 90%, причем за несколько лет этот показатель практически не изменился (1). По другим данным летальность при этом заболевании не имеет существенной тенденции к снижению на протяжении последних де-

сятилетий, варьируя от 20 до 50%, а при присоединении септического шока и ПОН – возрастает до 70-80% и выше (4).

Сепсис продолжает оставаться одной из ведущих причин летальности в медицине критических состояний, несмотря на современные открытия, касающиеся патогенеза этого заболевания и пересмотры принципов его лечения.

Занимая 10 место среди причин летальных исходов в США, сепсис является второй по частоте причиной летальности в некардиологических ОРИТ (5, 6). Зафиксировано, что каждый год в США регистрируется от 300 до 500 тыс. верифицированных случаев сепсиса, причем число летальных исходов в различных группах больных колеблется от 30 до 90% (7).

Комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса с острым повреждением легких (с учетом полноценной хирургической санации очагов инфекции) обязательно включает несколько компонентов:

- респираторная поддержка;
- инфузионно-трансфузионная терапия и гемодинамическая поддержка;
- антибактериальная химиотерапия;
- экстракорпоральная детоксикация;

- иммунозаместительная терапия.

Важную роль занимают и другие аспекты интенсивной терапии: анальгетическая и противовоспалительная, профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта, профилактика тромбозов и эмболий, нутритивная поддержка, витамины, анаболики.

Наиболее сложной является задача патогенетического воздействия на элементы септической системной воспалительной реакции (ССВР). Определение сепсиса как неконтролируемой персистирующей системной воспалительной реакции, связанной со значительным повышением в крови концентрации агрессивных медиаторов септического каскада, привело к изменению концепции терапевтического подхода, который помимо средств и методов антимикробного воздействия и поддерживающей терапии включает модуляцию воспалительного ответа посредством нейтрализации или ослабления эффекта септических медиаторов (8, 9, 10).

Однако попытки ингибирования провоспалительных цитокинов и нейтрализации эндотоксина показали разочаровывающие результаты (8, 10). Выяснилось, что взаимоотношения между отдельными звеньями септического каскада являются исключительно сложными, а попытки воздействия на единственное звено в цепи септического каскада оказались неэффективными или вредными.

Применение Гептрала (адеметионина) при правильных показаниях, в достаточной дозировке и в верно выбранный момент времени может спасти жизнь пациента и сокращает сроки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В силу этих причин результаты применения антиэндотоксиновой и антимицеллярной терапии, а также коррекция иммунного статуса посредством применения цитокинов не показали преимуществ перед традиционными, общепринятыми методами лечения сепсиса (11).

Поддержание детоксикационной функции печени у реанимационных больных после операций и травм имеет важное значение, предупреждая развитие печеночной недостаточности, и определяет их выживаемость. Этиопатогенез поражения печени у больных в критическом состоянии состоит из многих компонентов – декомпенсированное состояние, сама операционная травма, нарушение нормальной функции органов и систем. Развиваются диффузные и/или очаговые поражения печени. Полипрагматизация у больных реанимационных отделений также не исключает возможность токсического лекарственного поражения печени. Парентеральное питание при нарушенных функциях многих органов также представляет значительную нагрузку на печень и может вызывать метаболические сдвиги и нарушить функции печени. У больных с острыми нарушениями гомеостаза, в том числе при тяжелом сепсисе, наличие хронических заболеваний печени рассматривают как независимый фактор риска развития полиорганной недостаточности (12).

Существуют шесть групп основных причин, определяющих развитие, течение и клиническую картину печеночной недостаточности:

- 1) фульминантные и субфульминантные гепатиты, вызванные вирусами, риккетсиями, спирохетами и прочей гепатотропной инфекцией;
- 2) токсические гепатиты, дегенеративные поражения печени, развивающиеся вследствие токсического или токсико-аллергического воздействия различных химических веществ;
- 3) неблагоприятное течение хронического гепатита и цирроза печени;
- 4) длительный и тяжелый холестаз;

5) некроз печени или опухолевая деструкция органа;

6) гипоксия паренхимы печени.

В США ежегодно регистрируется от 1600 до 2000 случаев тяжелой печеночной недостаточности, летальность превышает 40%, при использовании консервативной медикаментозной терапии выживаемость составляет 42% (13), при развитии септических осложнений у больных с заболеваниями печени летальность достигает 88% (14).

Из препаратов целенаправленного действия для сопроводительной терапии заслуживает внимание гепатопротектор Гептрал (адemetионин, соль SD4) (15).

S-аденозилметионин (адemetионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего – в местах образования и потребления, то есть, в печени и мозге (16). Он образуется из метионина и АТФ. В образовании и функционировании адemetионина участвуют ферменты S-аденозил-метионин-синтетаза и метионинаденозил-трансфераза. Адemetионин участвует, по крайней мере, в 3 типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании.

Трансметилирование – важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь, фосфатидилхолина), обеспечивает восстановление структуры и свойств клеточных мембран. В реакциях трансметилирования адemetионин также принимает участие в синтезе белков, гормонов, нуклеиновых кислот, нейромедиаторов. Нарушение процесса транссульфурирования в результате нехватки адemetионина приводит, в первую очередь, к дефициту глутатиона, важнейшего клеточного антиоксиданта, а также таурина. Глутатион, являясь небелковым тиолом, обладает полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез

белка, регуляцию и экспрессию генов клеточного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также, взаимодействуя с глутатион-S-трансферазой, играет значительную роль в детоксикации ксенобиотиков (16, 17).

В случае наличия печеночной недостаточности в сочетании с внутрипеченочным холестазом дефицит глутатиона приводит к неконтролируемой продукции активных форм кислорода, активации ПОЛ, ведущих к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза и усиления холестаза.

Таурин осуществляет конъюгацию желчных кислот, увеличивая растворимость, что способствует их выведению из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану (18, 19).

Реакция аминопропилирования имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминопропилильная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рибосом.

Кроме того, S-аденозилметионин уменьшает продукцию фактора некроза опухолей – альфа (TNF-α), стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста TNF-α интерлейкина-10 (17, 19).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность Гептрала (адemetионин, соль SD4) в комплексном лечении пациентов с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени, оценить влияние на летальность и длительность интенсивной терапии в отделении реанимации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезней 47 больных с острыми и хронич-



Таблица 1. Распределение больных в группах по локализации септического очага и наличия сопутствующей патологии печени

Локализация септического очага	I группа	II группа
Гнойно-некротический деструктивный панкреатит	3	6
Разлитой гнойный перитонит	10	10
Гепатобилиарная система	6	5
Медиастинит, эмпиема плевры	1	1
Заболевания мочеполовой системы	2	1
Пневмония	1	1
Заболевания печени		
Хронический вирусный гепатит В	3	4
Хронический гепатит С	5	6
Цирроз печени	3	2
Абсцесс печени, гнойный холангит	6	5
Токсический гепатит	6	7

Таблица 2. Динамика показателей печеночной дисфункции и тяжести состояния больных по шкале SAPS

Показатель	I группа (комплекс интенсивной терапии)	(n = 23)	II группа (комплекс интенсивной терапии + Гептрал)	(n = 24)
	Исходно	7-е сутки	Исходно	7-е сутки
Альбумин (г/л)	26,9 ± 1,2	26,7 ± 2,0	26,1 ± 1,7	27,8 ± 3,2
Билирубин (мкмоль/л)	90,8 ± 23	35,7 ± 7,3*	91,2 ± 27	26,2 ± 5,3*
ЩФ (ЕД/л)	341 ± 102	321 ± 98	354 ± 111	288 ± 78
АсТ (ЕД/л)	154 ± 25	90,1 ± 11	148 ± 27	43,4 ± 19*
АлТ (ЕД/л)	135 ± 29	81,9 ± 19	139 ± 31	45,3 ± 17*
Фибриноген (г/л)	6,09 ± 0,73	4,48 ± 0,9	5,8 ± 0,7	4,05 ± 1,2
СРБ (мг/л)	250 ± 61	179 ± 65,4	265 ± 74	210 ± 21
SAPS (баллы)	19,5 ± 5,5	10,8 ± 2,7**	19 ± 4,3	6,2 ± 1,4*

* – различия достоверны в группе до и после лечения (p < 0,05); ** – различия достоверны между группами (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика летальности и длительности лечения выживших в ОРИТ

	Возраст	Летальность	Длительность лечения
I группа (n = 23)	55,7 ± 9,7	52,2%	(n = 11) 15 ± 5,5 суток
II группа (n = 24)	54,6 ± 7,5	37,6%	(n = 15) 11,5 ± 4,4 суток

Из препаратов целенаправленного действия для сопроводительной терапии заслуживает внимание гепатопротектор Гептрал (адеметионин, соль SD4). S-аденозилметионин (адеметионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего – в местах образования и потребления, то есть, в печени и мозге. Он образуется из метионина и АТФ. В образовании и функционировании адеметионина участвуют ферменты S-аденозил-метионин-синтаза и метионинаденозил-трансфераза. Адеметионин участвует, по крайней мере, в 3 типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и аминокпропилировании.

ческими заболеваниями печени (33 мужчин, 14 женщин), которым проводилась интенсивная терапия тяжелого сепсиса.

Средний возраст больных составил 57,8 ± 8,3 лет.

Степень тяжести состояния по шкале APACHE-II составила от 18 до 25 баллов (в среднем 21,5 ± 3,5), по шкале SAPS – от 14 до 25 баллов (в среднем 19,5 ± 5,5). Больные со степенью тяжести состояния выше 25 баллов или в состоянии септического шока анализу не подвергались.

Диагноз сепсис подтверждался, помимо клинико-лабораторных признаков, положительным значением иммунохроматографического прокальцитонин-теста (PCT > 10 нг/мл).

Причиной сепсиса, чаще всего, являлась интраабдоминальная инфекция, вызванная грамотрицательной микрофлорой.

Умер 21 больной (летальность составила – 44,7%).

Обследуемые больные были разделены на две группы.

Первая группа (контрольная) составила 23 человека. Больным проводилась комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса.

1. Инфузионно-трансфузионная терапия с целью восполнения ОЦК, коррекции ВЭБ, КОС, гипопротейнемии под контролем ЦВД, диуреза, гемодинамики. Использовались растворы 20% альбумина, 6% гидроксиэтилкрахмала, глюкозы, аминокислот.

2. Гемодинамическая и респираторная поддержка – при развитии полиорганной недостаточности проводится постоянная инфузия дофамина до стабилизации безопасного уровня гемодинамики и респираторная поддержка.

3. Антибактериальная терапия карбапенемами, которая является важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса.

4. Неотъемлемой составляющей интенсивной терапии абдоминального сепсиса является длительная эпидуральная аналгезия, которая при необходимости становится компонентом анестезиологическо-



Дополнительный ресурс для жизни пациента

Средство дополнительной терапии для быстрой реабилитации в послеоперационном периоде.¹



Гептрал® нормализует метаболические процессы в печени и восстанавливает ее детоксикационные функции.

ГЕПТРАЛ® (адemetионин).

Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адemetионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адemetионина.

Фармакологические свойства. Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гипернатриемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°C, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО "Эбботт Лэбораториз": 115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 а. Тел.: (495) 258 4270, www.abbott.com

1. А.А.Еременко, Т.П.Зюляева, М.А.Бабаян, М.В.Павлов, И.Н.Соловьева ГУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН (г.Москва), Вестник интенсивной терапии, №2, 2009 г.



спасительное обновление ресурсов организма

Abbott
A Promise for Life

го пособия во время операции и в послеоперационном периоде.

5. Экстракорпоральная детоксикация: продленная вено-венозная гемофильтрация.

6. Иммунозаместительная терапия пентаглобином в расчетной дозе.

Средний возраст больных составил $55,7 \pm 9,7$ лет. Летальность в I группе составила 52,2%. Средняя длительность лечения выживших больных в отделении реанимации – $15 \pm 5,5$ суток.

Вторая группа составила 24 больных. Кроме комплекса проводимой основной интенсивной терапии, которая была одинаковой в обеих группах, пациентам вводился внутривенно Гептрал (адеметионин, соль SD4) в дозе 800 мг в сутки в течение 7 дней.

В зависимости от причин развития сепсиса больные 2 групп распределились следующим образом (таблица 1).

Средний возраст больных II группы составил $54,6 \pm 7,5$ лет. Летальность во II группе составила 37,6%. Длительность лечения выживших больных в отделении реанимации – $11,5 \pm 4,4$ суток.

Всем больным проводилось точное мониторирование показателей гемодинамики, газообмена, лабораторных (клинических и биохимических).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении лечения с включением в комплекс интен-

сивной терапии препарата Гептрал (адеметионин, соль SD4) в дозе 800 мг в сутки внутривенно у пациентов основной (II группы), по сравнению с контролем (I группа) на седьмые сутки произошло снижение уровня сывороточного билирубина в 1,35 раза, снижение уровня печеночных трансаминаз практически в 2 раза. Концентрация сывороточного альбумина, С-реактивного белка и щелочной фосфатазы достоверно не изменились.

Балльный коэффициент тяжести состояния по шкале SAPS снизился в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Во II (опытной) группе пациентов, которым в комплексе интенсивной терапии сепсиса проводилась терапия препаратом Гептрал летальность снизилась в 1,4 раза и составила 37,6% (в контрольной группе летальность была 54,3%).

Длительность лечения выживших больных в отделении реанимации уменьшилась с 15 суток в I группе до 11,5 – во II группе.

ВЫВОДЫ

Комплексная интенсивная терапия больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени, включающая своевременную хирургическую санацию очагов инфекции, рациональную антибактериальную терапию,

экстракорпоральную детоксикацию и иммунозаместительную терапию при включении в схему лечения препарата Гептрал в дозе 800 мг/сут в/в течение 7 дней:

- снижает летальность в 1,4 раза: с 52,2% в контрольной группе до 37,6% – в группе лечения Гептралом;

- уменьшает коэффициент тяжести состояния больных (по шкале SAPS) в 1,7 раза: с $10,8 \pm 2,7$ балла в контрольной группе до $6 \pm 1,4$ баллов – в группе лечения Гептралом;

- снижает уровень сывороточного билирубина в 1,35 раза: с $35,7 \pm 7,3$ мкмоль/л в контрольной группе до $26,2 \pm 5,3$ мкмоль/л – в группе лечения Гептралом;

- снижает уровень печеночных трансаминаз практически в 2 раза (АсТ до – $43,4 \pm 11$ ЕД/л) (контрольная группа – $90,1 \pm 11$ ЕД/л); АлТ до $45,3 \pm 17$ (ЕД/л) (контрольная группа – $81,9 \pm 19$ (ЕД/л);

- сокращает длительность лечения больных в отделении реанимации в 1,3 раза (11,5 суток в группе лечения Гептралом, 15 суток – в контрольной группе).

Применение Гептрала (адеметионина) при правильных показаниях, в достаточной дозировке и в верно выбранный момент времени может спасти жизнь пациента и сокращает сроки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. 

Литература

1. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск. 2004. 296 с.
2. Брюсов П.Г., Костюченко А.Л. Многокомпонентная терапия хирургического сепсиса // Военно-мед. журнал. 1997. № 3. С. 26-34.
3. Светухин А.М., Жуков А.О. Итоги исследования проблемы хирургического сепсиса // Актуальные проблемы хирургии. М. 1995. С. 172-178.
4. Алексеев С.А. Абдоминальный хирургический сепсис. Минск. Юнипак. 2005. 256 с.
5. Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом // Военно-мед. журн. 2003. № 9. С. 30-34.
6. Hoyert D.L., Arias E., Smith B.L. Deaths: final data for 1999. National vital statistics reports. 2001. Vol. 49. № 8.
7. Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C. et al. Septic shock in humans: Ann Intern Med. 1990. 113: 227-42.
8. Винницкий Л.И., Витвицкая И.М., Попов О.Ю. Иммуная терапия сепсиса миф или реальность? // Анестезиол. и реаним. 1997. № 3. С.89-95.
9. Гринев М.В., Багненко С.Ф., Кулибаба Д.М., Громов М.И. Септический шок // Вестник хирургии. 2004. Т. 164. №. 2. С. 12-17.
10. Carlet J. Immunological Therapy in sepsis: currently available: International Sepsis Forum // Intens. Care Med. 2001. V. 27. Suppl. 1. P.93-103.
11. Пальцев А.В., Овечкин А.В., Захарова Н.Ф. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции // Анестезиол. и реанимат. 2000. № 2. С. 27-30.
12. Bower W.A., Johns M., Margolis H. et al. Based surveillance for acute liver failure // Gastroenter. 2007. Vol. 102 (11). P. 2459-2463.
13. Stravitz R.T., Kramer A., Davern T. et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendation of the US Acute Liver Failure Study Group // Critical Care Medicine. 2007. Vol. 35. № 11. P. 2498-2505.
14. Nain C. Intensive care of patients with acute liver failure // AAP Grand Rounds. 2008. Vol. 19. № 3. P.32-33.
15. Ларионова В.Б., Горошанская Э. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных: возможности и перспективы применения Гептрала // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 64-69.
16. Голиков С.Н., Саночкин И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина. 1986. 279 с.
17. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтера, 2009.
18. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosile-L-methionine syntesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 76. № 3. P. 1177S-1182S.
19. Sang Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosilemethionine (AdoMet) modulates endotoxine stimulated interleukin-10 production in monocytes // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2003. Vol. 284. № 3. P. G949-G955.