В.О. Сипливий, Г.Д. Петренко, В.І. Робак, А.Г. Гузь, кафедра загальної хірургії № 2, Харківський національний медичний університет

Комплексне лікування хірургічної патології гепатопанкреатобіліарної системи: роль L-орнітину-L-аспартату

Гострі захворювання гепатопанкреатобіліарної системи є одними з найпоширеніших у сучасній хірургії. Печінка – перший орган-мішень, на який припадає основний токсичний удар у вигляді масивного надходження у воротну вену активованих ферментів, біологічно активних речовин і токсичних продуктів розпаду, а також активації калікреїн-кінінової системи. Надходження із системної циркуляції в печінку екзо- і ендотоксинів, які взаємодіють з ендотеліоцитами, клітинами Купфера, ліпоцитами, піт-клітинами, зумовлює зниження току крові внаслідок передкапілярної констрикції, індукованої збільшенням продукції альфа-актину. Одночасно збільшується продукція прозапальних цитокінів, вивільнення великої кількості активних радикалів кисню. Запускаються процеси вільнорадикальної дії на мембрани гепатоцитів із розвитком цитолітичного синдрому. Активуюча дія цитокінів зумовлює підвищення прокоагулянтної активності ендотелію та внутрішньосудинної гіперкоагуляції, яка, в свою чергу, підсилює внутрішньопечінкову ішемію, сприяє формуванню тромбозів портальної і печінкових вен та розвитку печінкової недостатності.

Ураження навколовенозних гепатоцитів призводить до порушення орнітинового циклу сечовиноутворення і підвищення рівня аміаку в крові. З іншого боку, аміак, що утворюється в кишечнику при бактеріальному дезамінуванні кислот і внаслідок токсичного розпаду клітин кишечника, по системі воротної вени надходить до печінки, посилюючи печінкову недостатність і формуючи «порочне коло».

Аміак і продукти його метаболізму порушують медіаторну передачу імпульсів у центральну нервову систему (ЦНС), взаємодіють із бензодіазепіновими рецепторами, спричиняючи пригнічення ЦНС та розвиток печінкової коми.

Мета дослідження

Оцінити ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату в комплексній терапії хірургічної патології гепатопанкреатобіліарної системи.

Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів комплексного лікування 80 хворих (49 чоловіків і 31 жінка) із гепатопанкреатобіліарною патологією, що перебували на лікуванні в Центрі хірургії печінки, позапечінкових жовчних проток і портальної гіпертензії на базі Харківської міської багатопрофільної лікарні № 18. Вік хворих – від 33 до 75 років, середній вік – 54+2,3 року. Критеріями включення у дослідження були наявність у хворого неспецифічного ураження печінки з печінковою недостатністю середнього ступеня екзогенного, ендогенного або змішаного типу. У 52 хворих було встановлено діагноз «обтураційна жовтяниця доброякісного ґенезу», у 28 хворих – «гострий біліарний панкреатит». Середній час від початку захворювання до надходження до стаціонару становив 5+2,3 дня. Загальний стан хворих, що надійшли до стаціонару, був розцінений як тяжкий.

Одразу після встановлення діагнозу хворим проводили комплексну консервативну терапію згідно з чинними державними протоколами діагностики та лікування.

Усім хворим проведено оперативне лікування на 2-3-тю добу після стабілізації вітальних функцій.

У післяопераційний період продовжували інтенсивну терапію, спрямовану на корекцію наявних органних порушень та порушень гомеостазу.

Усі хворі були виписані зі стаціонара з одужанням, середній термін перебування хворих у стаціонарі – 10+3,6 дня.

З метою визначення впливу L-орнітину-L-аспартату на якість лікування хворих із печінковою дисфункцією учасників дослідження розподілили на дві групи: основна група (40 осіб обох статей), до протоколу лікування якої було включено парентеральне крапельне введення 20 г L-орнітину-L-аспартату (Гептор-Фармекс «Здоров'я», Україна, реєстраційний номер UA/15641/01/01 від 01.12.2016) зі швидкістю 5 г/год (препарат вводили в передопераційному періоді і протягом 5 діб раннього післяопераційного періоду); контрольна група (40 осіб обох статей), учасникам якої цей препарат не вводили.

При надходженні до стаціонара і в динаміці раннього післяопераційного періоду у хворих досліджено основні клініко-біохімічні показники, які відображають функцію печінки і рівень гепатодепресії, а саме: рівень загального білірубіну та його фракцій, концентрацію загального білка та активність амінотрансфераз, рівень сечовини й креатиніну, протромбіновий індекс, рівні загального фібриногену, фібрину, толерантність плазми до гепарину, результати тромботесту, рівень фібриногену В, час рекальцифікації, час згортання крові й рівні електролітів крові (натрію, калію і хлору). Біохімічні показники у хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією подано в таблиці.

Усі лабораторні дослідження проведено за стандартними методиками, що детально описані в наказі МОЗ України від 31.03.2008 № 166 «Про затвердження концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2010 року».

Статистичне опрацювання даних полягало в обчисленні середнього арифметичного значення показника (M) і його похибки (m). Параметричні та непараметричні дані подавали як M±m. Оцінювання статистичної значущості показників здійснювали за рівня $p<0,05$.

Результати

У передопераційному періоді концентрація загального білірубіну в обох групах була однаковою і майже вдвічі вищою за норму. Однак у групі померлих концентрація прямого білірубіну була статистично нижчою, а непрямого – вищою за норму ($p<0,05$).

З 1-2-ї доби післяопераційного періоду в основній групі хворих спостерігалося статистичне зниження концентрацій усіх форм білірубіну, а в контрольній групі було виявлено прогресуючу гіпербілірубінемію в ранньому післяопераційному періоді.

У післяопераційному періоді в обох групах рівень загального білка був нижчим за норму, що можна пояснити катаболічною фазою обміну речовин у відповідь на операційну травму. Надалі у хворих основної групи рівень загального білка підвищився, проте не досягнув передопераційного рівня. У хворих контрольної групи рівень загального білка залишився на тому самому рівні.

У 1-2-гу добу післяопераційного періоду в обох групах підвищилась активність трансаміназ як відповідь на операційну травму. В основній групі концентрації аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) почали поступово знижуватися із 3-4-ї доби, а в контрольній – із 5-7-ї доби. В обох групах концентрація АлАТ у всі періоди перевищувала нормальний діапазон. Концентрація АсАТ нормалізувалася в обох групах із 5-7-ї доби.

На 1-2-гу добу післяопераційного періоду статистичних відмінностей у коагуляційній активності крові в групах не виявлено. Це може пояснюватися післяопераційною корекцією системи гемостазу за допомогою прямих антикоагулянтів. На 3-4-ту добу післяопераційного періоду в контрольній групі виявлено різке зростання рівня фібрину з 27,63±3,38 мг до 40,50±5,22 мг, що вказує на пригнічення фібринолітичної системи. На 5-7-му добу рівень фібрину знизився до 24,33±1,45 мг завдяки медикаментозній

Таблиця. **Біохімічні показники у хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією**

Показник	Період дослідження	Основна група	Контрольна група
Загальний білок, г/л	при надходженні	67,24±1,72	60,61±3,15
	1-2-га доба	63,07±0,89	61,67±3,01
	3-4-та доба	57,78±1,01	58,90±2,29
	5-7-ма доба	60,12±1,50	57,30±2,33
Загальний білірубін, мкмоль/л	при надходженні	37,75±8,06	36,49±4,87
	1-2-га доба	22,98±1,88*	34,20±2,15*
	3-4-та доба	17,96±1,73*	55,36±8,39*
	5-7-ма доба	17,25±2,47	32,99±17,49
АлАТ, мкмоль/(год·л)	при надходженні	1,28±0,40	0,93±0,38
	1-2-га доба	1,64±0,54	1,15±0,45
	3-4-та доба	0,83±0,18	1,34±0,51
	5-7-ма доба	0,75±0,38	0,97±0,61
АсАТ, мкмоль/(год·л)	при надходженні	0,86±0,35	0,42±0,10
	1-2-га доба	0,92±0,26	0,82±0,23
	3-4-та доба	0,62±0,11	0,79±0,66
	5-7-ма доба	0,37±0,12	0,27±0,10
Загальний фібриноген, мг	при надходженні	3,97±0,29	3,49±0,49
	1-2-га доба	4,27±0,26	4,33±0,40
	3-4-та доба	4,13±0,34	5,14±0,97
	5-7-ма доба	4,62±0,36	5,10±0,56
Фібриноген В, у.о.	при надходженні	1,00±0,55	2,50±0,65
	1-2-га доба	1,55±0,24	2,07±0,41
	3-4-та доба	2,00±0,33	3,00±0,58
	5-7-ма доба	1,25±0,45	2,17±0,17
Час згортання, с	при надходженні	410,00±37,16	362,50±39,27
	1-2-га доба	481,81±23,05	471,50±46,02
	3-4-та доба	494,82±27,36	450,63±42,90
	5-7-ма доба	495,79±46,00	405,00±64,77
Калій, ммоль/л	при надходженні	4,17±0,26	4,0±1,1
	1-2-га доба	4,23±0,23	4,47±0,61
	3-4-та доба	4,4	4,1
	5-7-ма доба	3,88±0,17	4,0±0,7
Натрій, ммоль/л	при надходженні	134,50±2,41*	150,0±2,0*
	1-2-га доба	133,71±1,87	138,75±1,89
	3-4-та доба	138,0	127,6±4,6
	5-7-ма доба	137,88±1,96	139,5±0,5
Хлор, ммоль/л	при надходженні	94,57±2,23	102,80±4,03
	1-2-га доба	97,83±1,09	100,26±2,44
	3-4-та доба	95,97±2,21	93,03±3,27
	5-7-ма доба	98,43±1,45	88,72±21,77
Сечовина, ммоль/л	при надходженні	5,62±0,29*	10,71±1,47*
	1-2-га доба	7,56±0,91*	12,33±1,53*
	3-4-та доба	6,97±0,61*	13,97±2,89*
	5-7-ма доба	6,21±0,68*	13,13±3,23*
Амілаза, мг/(год·мл)	при надходженні	54,25±10,38	58,59±14,97
	1-2-га доба	36,81±4,52*	69,93±6,65*
	3-4-та доба	30,48±3,89	38,76±4,48
	5-7-ма доба	32,45±3,96	30,35±8,45

*Примітка. *Відмінності достовірні (p<0,05) при порівнянні груп.*

корекції. У хворих основної групи рівень фібрину залишався стабільним в усі періоди спостереження (p<0,05).

Рівень фібриногену у хворих обох груп залишався практично стабільним.

Фібриноген В виявлено у хворих обох груп із більшою кількістю в контрольній групі в усі періоди спостереження.

У хворих контрольної групи виявлено прогресуюче зниження рівня хлору, починаючи з передопераційного періоду. Можливо, гіпохлоремія є відповіддю на гіперамілаземію, оскільки хлор є стимулятором активності амілази.

Концентрація сечовини у хворих основної групи зберігалась практично стабільною в межах нормальних значень. У хворих контрольної групи виявлено збільшення концентрації сечовини.

У передопераційному періоді у хворих обох груп виявлено помірну гіперамілаземію.

На 1-2-гу добу післяопераційного періоду у хворих основної групи концентрація амілази знизилася з 54,25±10,38 мг/(год·мл) до 36,81±4,52 мг/(год·мл), а нормальних значень досягла вже на 3-4-ту добу. У хворих контрольної групи, навпаки, концентрація амілази підвищилася з 58,59±14,97 мг/(год·мл) до 69,93±16,65 мг/(год·мл) (p<0,05), після чого знизилася до нормального рівня на 5-7-му добу.

Висновки

Застосування L-орнітину-L-аспартату в комплексній терапії хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією і печінковою недостатністю знижує прояви цитолітичного синдрому, стабілізує білково-синтетичну функцію печінки та систему гемокоагуляції. Тому застосування препарату Гептор-Фармекс «Здоров'я» може бути рекомендовано до включення до протоколів лікування хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією.

Современные подходы к профилактике и лечению внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии

Продолжение. Начало на стр. 41.

Таблица 2. **Рекомендации IDSA/ATS 2016 г. по начальной эмпирической терапии ВАП и ВБП**

Против грамположительной флоры	Против грамотрицательной флоры	
А. Антибиотик с активностью против MRSA	В. Антибиотик с активностью против P. aeruginosa	С. Антибиотик с активностью против P. aeruginosa
Ванкомицин (15 мг/кг 2-3 р/сут; однократная нагрузочная доза – 25-30 мг/кг при тяжелом течении)	Противосинегнойный пенициллин (пиперациллин-тазобактам 4,5 г каждые 6 ч)	Фторхинолоны (ципрофлоксацин 400 мг в/в 3 р/сут или левофлоксацин 750 мг в/в 1 р/сут)
или	**или**	**или**
Линезолид 600 мг в/в 2 р/сут	Цефалоспорины (цефепим 2 г в/в 3 р/сут; цефтазидим 2 г в/в 3 р/сут)	Аминогликозиды: амикацин (15-20 мг/кг в/в 1 р/сут); гентамицин (5-7 мг/кг 1 р/сут); тобрамицин (5-7 мг/кг 1 р/сут)
	или	**или**
	Карбапенемы (имипенем, меропенем)	Полимиксины: колистин (5 мг/кг – нагрузочная доза; далее – 2,5 мг/кг 2 р/сут); полимиксин (2,5-3,0 мг/кг 1р/сут)
	или	
	Монобактамы (азтреонам)	

стафилококка (MSSA) рекомендуется режим, включающий пиперациллин-тазобактам, цефипим, левофлоксацин, имипенем или меропенем. Предпочтительными антибиотиками для терапии подтвержденной инфекции, вызванной MSSA, являются оксациллин или цефазолин, но их не включают в схему эмпирического лечения.

Рекомендации по лечению P. aeruginosa также основываются на частоте ее выявляемости в ОИТ. Для эмпирического лечения ВАП предлагается назначение двух антипсевдомонадных антибиотиков различных классов только у таких категорий больных: пациентов с факторами риска полирезистентной флоры; пациентов в ОИТ, где более 10% изолятов резистентны к препарату, рассматриваемому в качестве монотерапии; пациентов в ОИТ, где структура локальной резистентности невыяснена. В качестве антисинегнойных препаратов можно использовать аминогликозиды, фторхинолон или антисинегнойный карбапенем (дорипенем).

Для эмпирического лечения ВАП предлагается использовать один антибиотик у пациентов без факторов риска развития резистентности или у пациентов в ОИТ, где к препарату, рассматриваемому для монотерапии, резистентны менее 10% изолятов. У пациентов с ВАП рекомендуется избегать назначения аминогликозидов, а также колистина, если доступны прочие агенты с адекватной активностью против грамотрицательных микроорганизмов (табл. 2). У пациентов со структурным поражением легких, повышающим риск возникновения грамотрицательных инфекций (бронхоэктазы, муковисцидоз), рекомендована комбинация двух антисинегнойных препаратов.

Рекомендации относительно выбора эмпирической антибактериальной терапии НП у незаинтубированных пациентов очень напоминают рекомендации по терапии ВАП.

Всем клиникам рекомендовано регулярно создавать и распространять локальную антибиотикограмму, в идеале – с учетом локальной популяции пациентов с госпитальной пневмонией. Эмпирический режим антибактериальной терапии основан на локальной встречаемости возбудителей госпитальной пневмонии.

Для пациентов, получающих эмпирическую антибиотикотерапию госпитальной пневмонии, рекомендуется назначать антибактериальные препараты с активностью против S. aureus. При наличии факторов риска (антибиотикотерапия в последние 3 мес; пребывание в ОИТ, где частота MRSA >20% или неизвестна) назначается препарат с активностью против MRSA. В этом случае для эмпирической терапии MRSA рекомендуется применять ванкомицин или линезолид. При отсутствии факторов риска развития MRSA и невысокой вероятности летального исхода предлагается назначить антибиотик с активностью против MSSA. Предлагается режим, включающий цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем (при доказанном MSSA могут быть использованы цефазолин, оксациллин, но эти антибиотики не применяют для эмпирической терапии).

Для пациентов, получающих эмпирическую антибиотикотерапию госпитальной пневмонии, рекомендуется назначать антибиотики с активностью против P. aeruginosa и прочих грамотрицательных микроорганизмов. При наличии факторов риска развития инфекции P. aeruginosa или высоком риске летального исхода (ИВЛ, септический шок) предлагается назначить антибиотики двух различных классов с антисинегнойной активностью. При эмпирической терапии пациентов с госпитальной пневмонией рекомендуется не использовать аминогликозид в качестве единственного препарата против P. aeruginosa.

Рекомендации направлены на достижение компромисса между обеспечением полного перекрытия возможных возбудителей и исключением избыточного лечения, несущего риски побочных эффектов антибиотиков, клостридиального колита, антибиотикорезистентости и высокой стоимости терапии. У пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, повышающем риск развития грамотрицательной инфекции, рекомендуется назначение двух противосинегнойных препаратов.

У пациентов с ВАП, вызванной грамотрицательными бактериями, чувствительными только к аминогликозидам и полимиксинам (колистину или полимиксину В), предлагается сочетание ингаляционной и системной антибиотикотерапии.

Сочетанная терапия демонстрирует лучшие результаты, чем одно лишь системное назначение антибиотиков. Целесообразно рассматривать дополнительную ингаляционную антибактериальную терапию как последний метод лечения для пациентов, уже не отвечающих на системную антибиотикотерапию, независимо от того, является ли микроорганизм мультирезистентным или нет. Рекомендация преследует цель улучшения клинических исходов и в меньшей степени учитывает риски и стоимость.

IDSA рекомендует короткий курс антибиотикотерапии для большинства пациентов с НП/ВАП (7-8 дней) независимо от этиологии, а также деэскалацию антибиотикотерапии.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***