

# ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ЭКЗОТОКСИЧЕСКОГО ШОКА (экспериментальное исследование)

Н. В. Шаповалова, Ю. В. Струк, Т. Н. Свиридова, Е. А. Таранникова, Е. М. Шамаев

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ВПО  
«Воронежская государственная медицинская академия им. Бурденко МЗ и СР РФ»

## Liver Functions in the Treatment of Severe Exotoxic Shock: Experimental Study

N. V. Shapovalova, Yu. V. Struk, T. N. Sviridova, Ye. A. Tarannikova, Ye. M. Shamayev

Department of Anesthesiology and Reanimatology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy,  
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

В работе представлены данные экспериментального исследования и оценка результатов тестов по определению функции печени и коэффициентов выживаемости у 60 собак с тяжелым экзотоксическим шоком (ТЭШ) при применении различных методов интенсивной терапии. Результаты исследования позволили сделать вывод, что самым эффективным методом лечения ТЭШ является многокомпонентная интенсивная терапия, включающая вспомогательное кровообращение в комбинации с экстракорпоральной оксигенацией крови и гемодиализом (эксфузионно-трансфузионной терапией). Рекомендуется использовать данную многокомпонентную терапию в клинической практике в реанимационных и токсикологических центрах.

The paper presents experimental findings and assesses the results of liver function tests and survival rates in 60 dogs with severe exotoxic shock (SES) in the use of different intensive therapy modes. The results of the study lead to the conclusion that multicomponent intensive therapy, including auxiliary circulation in combination with extracorporeal oxygenation and blood exchange (exfusion-and-transfusion therapy), is the method of choice in treating SES. The multicomponent therapy is recommended for use in the clinical practice of resuscitation and toxicology centers.

В настоящее время острые отравления химической этиологии — актуальная медицинская и социальная проблема, которая по данным ВОЗ входит в международную программу «Химическая безопасность человека».

Экзотоксический шок (ЭШ) является одним из наиболее грозных осложнений, в значительной степени определяющим чрезвычайно высокую летальность больных с острыми отравлениями: 37–88,5% [1, 2, 3]

Традиционные методы лечения ЭШ мало эффективны. В последние 10-летия лечение пострадавших, находящихся в критическом состоянии, значительно улучшилось благодаря использованию таких методов хирургической детоксикации, как этиотропная терапия: гемосорбция, гемодиализ, плазмаферез, проводимой в комбинации, а также в сочетании с магнитной обработкой крови [4, 5].

Однако сопутствующие экзотоксическому шоку расстройства центральной гемодинамики значительно ограничивают применение экстракорпоральной детоксикации, откладывая ее на неопределенный срок, до стабилизации системы кровообращения.

Ряд авторов [4, 6, 7] считают, что включение в комплексную терапию тяжелого ЭШ вспомога-

тельного кровообращения (ВК) с экстракорпоральной оксигенацией крови является новым методом, эффективным и перспективным для исследования.

В патогенезе ЭШ ведущее место принадлежит нарушениям системы кровообращения и кислородного обеспечения организма [1, 8, 9, 10, 11].

Не менее важное значение в патогенезе тяжелого ЭШ, граничащего с терминальным состоянием, имеют функциональные нарушения печени.

Совершенно очевидно, что от полноценности восстановления деятельности печени, ее способности нормально обеспечивать гамму биохимических превращений в организме в значительной степени зависят окончательные результаты реанимации [11, 12].

Все сказанное выше послужило основанием для проведения экспериментальных исследований по данной проблеме.

Цель исследования — изучить в эксперименте основные функции печени при тяжелом ЭШ в условиях лечения традиционным противошоковым комплексом, вспомогательным кровообращением с операцией замещения крови (ОЗК) и провести сравнительный анализ эффективности различных методов реанимации для улучшения лечения и прогнозирования тяжелой химической травмы.

## Материалы и методы

Работа проведена в экспериментальной лаборатории Воронежской областной клинической больницы. Исследования были выполнены у 47 беспородных собак обоего пола, массой 8–12 кг, находившихся в условиях вивария на обычном пищевом рационе.

Проведены 3 группы экспериментов, в которых были одинаковыми: модель шока, условия опыта, сроки наблюдения и изучаемые параметры. Различными были лишь методы лечения.

В 1-й группе (10 собак) обрабатывали модель тяжелого ЭШ, изучали закономерности его развития. Во 2-й группе (25 собак) изучали эффективность традиционного противошокового комплекса. В 3-й группе (12 собак) — эффективность вспомогательного кровообращения с экстракорпоральной оксигенацией крови в сочетании с ОЗК.

Перед опытом животных выдерживали 2–3 дня в виварии, где оценивали их общее состояние и пригодность к эксперименту. За 20–30 мин до начала опыта животному внутримышечно вводили 2% раствор морфия из расчета 8 мг на 1 кг массы животного. Затем животное фиксировали на специальном щите в положении лежа на спине и укладывали на операционный стол. Под местной анестезией 0,25% раствором новокаина обнажали бедренные сосуды, правую наружную яремную вену и правую общую сонную артерию, катетеризировали их. Правая бедренная артерия служила для записи АД и регистрации ЧСС, верхняя полая вена, катетеризованная через наружную яремную — для определения центрального венозного давления (ЦВД) и забора крови с целью выполнения биохимических исследований.

Для устойчивого экспериментального воспроизведения тяжелого ЭШ (после тщательного промывания желудка) затравливали животное через желудочный зонд 10% водным раствором нитрита натрия (60 мг/кг). Экспозиция яда — 30–40 мин.

Для контроля за тяжестью состояния животных и глубиной ЭШ изучали: АД, ЦВД, дыхание, пульс, концентрацию метгемоглобина в крови, данные ЭКГ и ЭЭГ, основные показатели кислотно-основного состояния (КОС).

В ответ на введение нитрита натрия в желудок, как правило, возникали двигательное возбуждение, учащение пульса и дыхания в 1,5–2 раза, повышение АД на 20–25% от исходного. На ЭКГ отмечалась синусовая тахикардия, на ЭЭГ — гиперсинхронный частый ритм с преобладанием гамма-ритма амплитудой 140–180 мкВ. Это состояние наблюдалось в течение 3–4 мин и расценивалось как эректильная стадия шока.

После кратковременного повышения АД, повышения активности животного вскоре наступало быстрое ухудшение общего состояния, которое выражалось стойкой гипотензией (АД  $49 \pm 3$  мм рт. ст.), тахикардией (ЧСС  $162 \pm 8$  в 1 мин), одышкой (число дыхательных движений  $47 \pm 2$  в 1 мин), ЦВД снижалось до отрицательного уровня. При исследовании газового состава крови и КОС определяли выраженную гипоксию, декомпенсированный метаболический ацидоз. Концентрация метгемоглобина в артериальной и венозной крови достигала уровня  $46 \pm 3$ %.

Кроме того, у всех животных в период шока имели место характерные изменения на ЭКГ. Зарегистрированы признаки глубокой гипоксии миокарда: двухфазный или отрицательный зубец Т, смещение интервала S–T вниз более чем на 2 мм. На ЭЭГ миграция медленных волн (4–5 колебаний в секунду) и дельта-волн (1–3 колебания в секунду), возникновение немых зон.

В состоянии тяжелого ЭШ животные находились в течение  $30 \pm 2,2$  мин, затем у них развивалось преагональное, потом агональное состояние, длившееся  $60 \pm 5,5$  мин. Лечение этих животных не проводили, все они умерли.

По описанной выше методике мы моделировали тяжелый ЭШ и стремились поддерживать одинаковые по тяжести состояния во всех последующих экспериментах. После развития развернутой клинической картины тяжелого ЭШ за животными наблюдали  $32 \pm 2,2$  мин, после чего приступали к тем или иным методам лечения в зависимости от цели эксперимента.

С целью общего обезболивания внутривенно вводили оксидурилат натрия из расчета 150 мг на 1 кг массы животного и фентанил 0,006 мг/кг.

Для обеспечения адекватного внешнего дыхания животных переводили на ИВЛ аппаратом РО-2 в режиме умеренной гипервентиляции. Основной наркоз поддерживали эндотрахеальным методом закисью азота с кислородом в соотношении 1:1. Мышечное расслабление достигали листиноном из расчета 0,2 мг/кг.

Традиционный комплекс противошоковой терапии (2-я группа) включал мероприятия, направленные на предотвращение дальнейшего всасывания яда и максимально быстрое его выведение, коррекцию метаболизма, обезболивание.

Инфузионно-трансфузионную терапию проводили путем внутривенного и внутриартериального введения коллоидных и кристаллоидных растворов: полиглюкина, реополиглюкина, 5% раствора гидрокарбоната натрия (с учетом показателей КОС), 5–10% раствора глюкозы с инсулином и 5% хлоридом калия, глюкокортикоиды, кардиотоники, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С.

В 3-й группе экспериментов лечение животных начинали с внутриартериального дробно-пульсаторного нагнетания 100–150 мл свежей гепаринизированной донорской крови в бедренную артерию. Такова методика ВК с экстракорпоральной оксигенацией крови. Донорскую кровь брали у собаки-донора непосредственно перед началом опытов; стабилизацию донорской крови осуществлялась применением гепарина фирмы «Рихтер» в дозе 5000 МЕ на 500 мл крови. Контроль за эффективностью внутриартериального нагнетания крови проводили по уровню АД, ЦВД, пульса, данным ЭКГ. Одновременно струйно через правую наружную яремную вену животному проводили инфузионно-трансфузионную терапию.

Метод ВК, который мы применяли в работе — это метод веноартериальной перфузии с экстракорпоральной оксигенацией крови.

Для этой цели использовали аппарат искусственного кровообращения ИСЛ-3.

Перфузия в течение 5–6 мин приводила к стабилизации АД, урежению ЧСС, устранению гипоксемии.

После стабилизации АД (120–110 мм рт. ст.), устранения тахикардии и повышения ЦВД до 60 мм вод. ст. на фоне перфузии выполняли ОЗК. Эксфузия соответствовала 0,3 объема ОЦК.

Выживаемость животных при традиционной противошоковой терапии составила 28%, при использовании в комплексной противошоковой терапии ВК и ОЗК — 58,5%.

Для оценки функционального состояния печени исследовали: белковообразовательную функцию с изучением общего белка сыворотки крови и белковых фракций (альбумин и альбумино-глобулиновый коэффициент — А/Г); протромбиногенную, углеводную функции с изучением уровня глюкозы крови, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот; пигментную функцию с изучением уровня билирубина; «ферментную» функцию с изучением аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее печеночной фракции (ЛДГ<sub>5</sub>), холинэстеразы (ХЭ) и выделительной функции.

Все перечисленные показатели определяли в исходном состоянии, в состоянии шока, через 2 ч после начатого лечения, в 1, на 3, 7 и 14-е сутки. Содержание глюкозы крови определяли с помощью аппарата «Eksan».

МК определяли по Штрому с использованием фотоэлектрического калориметра; ПВК — по набору реактивов фирмы «Fermognost» (Германия); протромбин крови определяли по Квику; билирубин — методом Иендрашика.

Выделительную функцию печени изучали по бромсульфалеиновой пробе, результаты исследования оценивали по проценту задержки бромсульфалеина через 15 мин после его введения.

Ферменты сыворотки крови — ЛДГ и ЛДГ<sub>5</sub> исследовали по методу Н. Helm в модификации И. М. Маркелова, АСТ и АЛТ — по методу Райтмана и Френкеля, сывороточную ХЭ — по методу S. Hestrin (1949).

## Результаты и обсуждение

Анализируя результаты экспериментальных исследований, мы пришли к убеждению, что разработанная модель тяжелого ЭШ (1-я группа) вызывает значительную тяжесть состояния животных и без лечения приводит к их гибели в 100% случаев.

Особенно наглядные изменения в зависимости от метода лечения мы наблюдали при изучении белково-синтетической функции печени.

**Белково-синтетическая функция печени.** В исходном состоянии общий белок сыворотки крови составлял  $72,42 \pm 1,20$  г/л; в шоке он снижался до  $64,44 \pm 1,54$  г/л ( $p < 0,001$ ), что соответствовало 88,98% от исходной величины, т. е. определялась статистически достоверная диспротеинемия; на 14-е сутки общий белок сыворотки крови был далек от исходной величины, составляя  $67,42 \pm 1,90$  г/л ( $p < 0,001$ ).

Диспротеинемия характеризовалась выраженной гипоальбуминемией и снижением А/Г-коэффициента, уровень которого в состоянии шока снижался до  $0,74 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), что составляло 60,8% от исходного. До конца наблюдения, несмотря на проводившееся традиционное лечение, А/Г-коэффициент оставался на низком уровне —  $0,87 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), что составляло 71,38% от исходного значения.

При лечении тяжелого ЭШ ВК с экстракорпоральной оксигенацией крови и ОЗК в комплексной противошоковой терапии белок сыворотки крови ко 2-му часу лечения составил  $62,48 \pm 1,73$  г/л, что составило по отношению к исходным данным 86,27%.

В постперфузионном периоде гипопропротеинемия легко компенсируется организмом. На 14-е сутки наблюдения общий белок достиг  $72,84 \pm 3,21$  г/л ( $p < 0,001$ ).

ВК оказывало явное положительное влияние и на белковую формулу крови. В конце наблюдения альбумин составлял  $55,36 \pm 3,68$  г/л ( $p < 0,001$ ), соответствуя 102% от исходного уровня; А/Г коэффициент также нормализовался на 14-е сутки, достигая  $1,25 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ), что соответствовало 102,3% от исходного уровня.

**«Ферментная» функция печени.** Исследования показали, что тяжелый ЭШ с большой статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ) повышал активность трансаминаз сыворотки крови. АСТ в период шока составила  $189,28 \pm 7,29$  нмоль/с•л; АЛТ —  $263,88 \pm 8,89$  нмоль/с•л, что соответствовало 212,52 и 206,54% от исходного уровня. Благодаря традиционной противошоковой терапии через 2 ч лечения активность указанных ферментов несколько снижалась. Однако в последующем в 1-е, на 3-и и 7-е сутки уровень их вновь повышался, к 14-м суткам он был далек от исходного значе-

ния: АСТ равнялся  $147,85 \pm 5,01$  нмоль/с•л ( $p < 0,001$ ), АЛТ —  $307,74 \pm 36,04$  нмоль/с•л ( $p < 0,001$ ), что составляло, соответственно, 212,52 и 206,54% от исходных значений.

ВК и ОЗК оказывали положительное влияние на изучаемые ферменты, на 14-е сутки лечения и наблюдения они нормализовались: АСТ  $70,15 \pm 1,66$  нмоль/с•л ( $p < 0,05$ ), АЛТ  $147,11 \pm 4,77$  нмоль/с•л ( $p < 0,05$ ), что составляло 100,81 и 98,73% от исходного уровня.

ВК и ОЗК оказывали явное благоприятное влияние на нормализацию ЛДГ и ЛДГ<sub>5</sub>. Во всех группах в период шока у животных статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) повышалась активность ЛДГ и ее печеночной фракции больше чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Традиционная противошоковая терапия не нормализовала эти показатели, и гиперферментемия сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В группе животных, леченных ВК и ОЗК, изучаемые ферменты приходили к исходному уровню на 14-е сутки: ЛДГ  $120,61 \pm 4,38$  МЕ ( $p > 0,05$ ), ЛДГ<sub>5</sub>  $0,305 \pm 0,42$  МЕ ( $p > 0,05$ ), что соответствовало 100,28 и 108% от исходных значений.

При изучении ХЭ отмечалось статистически достоверное ее снижение в состоянии шока. У экспериментальных животных уровень ХЭ, несмотря на проводимое лечение, продолжал снижаться, и до конца наблюдения статистически достоверной нормализации этого показателя не произошло.

При включении в комплекс лечения ВК и ОЗК уровень фермента повышался, нормализация наступила на 14-е сутки: ХЭ  $210,17 \pm 11,36$  мкмоль/с•л ( $p > 0,05$ ).

**Углеводная функция печени.** Значительные изменения наблюдались и в углеводной функции печени. У всех животных в состоянии шока отмечалась выраженная гипергликемия: глюкоза крови более чем в 2 раза превышала исходный уровень и составляла  $12,21 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), т. е. 217,64% от исходного значения.

Традиционная противошоковая терапия нормализовала этот показатель на 3-и сутки:  $5,82 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

При включении в комплекс реанимационных мероприятий ВК и ОЗК глюкоза крови нормализовалась на 1-е сутки.

Демонстративными были изменения МК и ПВК. В периоде шока МК увеличилась с  $1,83 \pm 0,19$  до  $8,75 \pm 0,52$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), что соответствовало 479,35% от исходного уровня; ПВК с  $0,073 \pm 0,006$  до  $0,230 \pm 0,33$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), что составляло 315,5% от исходного уровня. Все это указывало на грубые нарушения межклеточного обмена углеводов. Традиционная противошоковая терапия приводила уровень МК и ПВК к исходным значениям лишь на 7-е сутки.

ВК и ОЗК нормализовали эти показатели на 3-и сутки: МК  $2,83 \pm 0,17$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ); ПВК  $0,07 \pm 0,004$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

**Выделительная функция печени.** При изучении выделительной функции печени мы наблюдали такую же закономерность: тяжелый ЭШ вызывал у подопытных животных резкое снижение элиминации бромсульфалеина (BS). Традиционная противошоковая терапия нормализовала выделительную функцию печени лишь на 14-е сутки. При сочетании ВК и ОЗК выделительная функция печени была приведена к исходному значению на 3-и сутки: BS  $5,16 \pm 0,48\%$  ( $p > 0,05$ ), 117,42% от исходного значения.

Эффективность ВК с экстракорпоральной оксигенацией крови при тяжелом ЭШ объясняется мощным рефлекторным влиянием с ангиорецепторов крупных артериальных стволов и брюшной аорты, разгрузкой венозного бассейна и гидродинамическим фактором «подпора» со стороны нижнего отдела артериального русла.

Обеспечивая поддержание гемодинамики, устраняя гиповолемию и обеспечивая эффективный транспорт кислорода к жизненно важным органам, а также удаления из тканей недоокисленных продуктов, ВК способствует ускоренному восстановлению жизненно важных функций организма и его обменных процессов.

Не менее важным фактором является улучшение кровотока в печени и восстановление ее кислородного режима, способствующих улучшению обмена и ограничению синтеза в ней вазоактивных веществ. Улучшение кровотока в мезентериальных сосудах повышает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника и задерживает проникновение эндотоксинов, которые оказывают вредное влияние на гепатоциты.

Искусственно создаваемая во время перфузии гемодилюция и гепаринизация улучшает регуляцию агрегатного состояния, реологические свойства крови, микроциркуляцию.

Противопоказанием к применению ВК следует считать тяжелую сопутствующую патологию — массивное кровотечение, геморрагический инсульт, черепно-мозговую травму, сочетанную травму, сопровождающуюся кровотечением.

Результаты экспериментальных исследований внедрены в практику реанимационного и токсикологического центров Воронежской областной клинической больницы № 1. ВК, ОЗК применяются в комплексной терапии у больных с острыми экзогенными отравлениями (метгемоглобинообразующими ядами, уксусной кислотой и психотропными препаратами), осложненными тяжелым ЭШ.

## Выводы

1. Тяжелый экзотоксический шок вызывает значительные изменения белковообразовательной, углеводной, «ферментной» и выделительной функций печени. Степень выраженности и длительность этих изменений зависят не только от тяжести шока, но и от методов противошоковой терапии.

2. Традиционная противошоковая терапия не восстанавливает полностью глубокие функциональные изменения печени.

3. Вспомогательное кровообращение с экстракорпоральной оксигенацией крови и операция замещения крови оказывают положительное влияние на нормализацию нарушенных функций печени, улучшают кровоток, восстанавливают ее кислородный режим. Стабилизируя кровообращение, ВК обеспечивает возможность проведения операции замещения крови, как этиотропной терапии в ранней стадии токсикогенной фазы экзогенных отравлений.

4. По результатам исследования основных функций печени и высокому проценту выживаемости экспериментальных животных наиболее эффективным методом лечения тяжелого экзотоксического шока можно считать комплекс реанимационных мероприятий, включающий вспомогательное кровообращение с экстракорпоральной оксигенацией крови и обменное замещение крови, что позволяет рекомендовать их в клиническую практику реанимационных и токсикологических центров.

## Литература

1. Костомарова Л. Г. Нарушения гемодинамики и их коррекция при острых заболеваниях химической этиологии: автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 1981.
2. Лужников Е. А., Петрова Л. И., Савина А. С. и др. Экзотоксический шок при острых отравлениях химической этиологии. Анестезиология и реаниматология. 1978; 3: 16–21.
3. Лужников Е. А., Дагаев В. Н., Гольдфарб Ю. С. Возможности компьютерного анализа неотложных состояний при острых отравлениях. Анестезиология и реаниматология 1995; 1: 9–16.
4. Лужников Е. А. с соавт. Информационное обеспечение врача — токсиколога. В кн.: Информационные проблемы клинической токсикологии. Сб. науч. тр. М.; 1994: 3–4.
5. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина; 1989.
6. Косоногов Л. Ф. с соавт. Реанимация и комплексная терапия экзотоксического шока, вызванного межгемоглобинообразующими ядами. Анестезиология и реаниматология. 1988; 5.
7. Магомедов А. Г. Новый способ лечения экзотоксического шока. В кн.: Материалы Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. М.; 1994: 201–202.
8. Суходолова Г. Н. Особенности диагностики и лечения нарушений функции системы кровообращения при острых отравлениях у детей: автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 1996.
9. Струков М. А., Косоногов Л. Ф., Шаповалова Н. В. Вспомогательное кровообращение в комплексе реанимационных мероприятий при экзотоксическом шоке. В кн.: Материалы междунар. симпозиума, посвящ. 85-летию акад. РАМН В. А. Неговского. М.; 1994. 183–184.
10. Тараничкова Е. А. Кислородный режим организма при различных методах реанимации тяжелого экзотоксического шока: автореф. дис... канд. мед. наук. Воронеж; 1997.
11. Шаповалова Н. В. Вспомогательное кровообращение и гипербарическая оксигенация в комплексе реанимационных мероприятий при тяжелом травматическом шоке: автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 1988.
12. Селезнев С. А. Печень в динамике травматического шока. Л.; 1971.

Поступила 29.05.04