

УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Газиев З.Т., Боймуратов Х.А., Сапарниязов Н.С., Валиев Ш.М.

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Сепсис остаётся одной из ведущих причин полиорганной недостаточности, где функциональное состояние печени играет ключевую роль в прогнозе заболевания. В рамках данной работы рассмотрены современные подходы к улучшению функционального состояния печени у пациентов с сепсисом как составной части комплексной терапии. Освещены механизмы поражения печени при сепсисе, включая развитие гипоперфузии, оксидативного стресса и воспалительного ответа.

Особое внимание уделено применению препарата улинастатина, обладающего выраженным противовоспалительным и органопротективным действием. Улинастатин, ингибируя протеолитические ферменты и снижая продукцию провоспалительных цитокинов, способствует уменьшению системного воспалительного ответа, защите ткани печени и предотвращению прогрессирования органной дисфункции. Его использование показало эффективность в снижении степени поражения печени, улучшении её функционального состояния и увеличении выживаемости пациентов.

Дополнительно рассмотрены другие терапевтические подходы, такие как стабилизация микроциркуляции, оптимизация гемодинамики, использование антиоксидантов и методов экстракорпоральной терапии. Комплексный подход, включающий применение улинастатина, позволяет повысить эффективность лечения, снизить риск осложнений и улучшить прогноз у пациентов с сепсисом.

Ключевые слова: сепсис, печень, полиорганная недостаточность, улинастатин, гепатопротекция, комплексная терапия.

Abstract: Sepsis remains one of the leading causes of multiple organ dysfunction, with liver function playing a critical role in disease prognosis. This study examines modern approaches to improving liver function in patients with sepsis as part of comprehensive therapy. The mechanisms of liver damage in sepsis are highlighted, including hypoperfusion, oxidative stress, and inflammatory responses.

Special attention is given to the use of ulinastatin, a drug with pronounced anti-inflammatory and organ-protective effects. By inhibiting proteolytic enzymes and reducing the production of pro-inflammatory cytokines, ulinastatin helps to mitigate systemic inflammatory responses, protect liver tissue, and prevent the progression of organ dysfunction. Its application has demonstrated efficacy in reducing liver damage, improving liver function, and increasing patient survival.

Additionally, other therapeutic approaches are discussed, such as stabilizing microcirculation, optimizing hemodynamics, using antioxidants, and employing extracorporeal therapies. A comprehensive approach, including the use of ulinastatin, enhances treatment efficacy, reduces the risk of complications, and improves outcomes in patients with sepsis.

Keywords: sepsis, liver, multiple organ dysfunction, ulinastatin, hepatoprotection, comprehensive therapy.

Актуальность: Сепсис является глобальной проблемой современной системы здравоохранения. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире каждый год зарегистрировано более 30 миллионов случаев сепсиса, при этом каждый третий пациент умирает. [(1) Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса стр. 217-221; (2) Rhodes, A. Survival Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock / A. Rhodes [et al.] // Crit Care Med. – 2017. – Vol. 45(8). – P. 486–547.]

В 2017 году сепсис стал второй причиной смерти среди всех возрастных групп и первой причиной смерти у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Согласно данным, опубликованным в журнале JAMA, сепсис был зарегистрирован у 1,7 миллиона человек в США в 2014 году, из них 270 000 умерли в результате осложнений. Так в США по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, частота выявления сепсиса в период с 2000 по 2008 год удвоилось (автор72см). За последние 50 лет частота сепсиса в большинстве стран мира возросла более чем в 10 раз. А в индустриально развитых государствах ежегодная заболеваемость сепсисом увеличивается в среднем на 1,5-8% и может достигнуть к 2023 году более 1,1 млн, с преимущественным ростом частоты у лиц пожилого возраста.

В настоящее время основным проявлением сепсиса считается наличие органной недостаточности. Среди основных органов-мишеней, поражаемых при сепсисе, особое место занимает печень, обеспечивающая защиту организма от развития инфекционных заболеваний и являющаяся важным звеном формирования синдрома полиорганной недостаточности (Авторы).

Почти все пациенты с сепсисом имеют какие-либо изменения в показателях функции печени. Частота поражения печени при сепсисе варьируется от 40% до 70%. Учитывая высокую частоту поражения печени при сепсисе и серьезные последствия данного осложнения, оптимизация функционального состояния печени является одной из важных задач в комплексной терапии сепсиса. Для достижения этой цели необходимо не только эффективное лечение сепсиса, но и применение специальных мероприятий, направленных на поддержание и восстановление функции печени. Оптимизация функционального состояния печени является важной задачей в

комплексной терапии сепсиса, и для ее решения необходимо применение специальных мероприятий, направленных на поддержание и восстановление функции печени.

Доказано, что исходными фоновыми факторами, влияющими на течение инфекционного процесса и развитие осложнений, связанных с нарушением функции печени, служат:

- возраст (в группе риска новорожденные и пожилые пациенты; с каждым годом жизни вероятность смерти при заболевании сепсисом повышается на 0,67%);
- сопутствующая патология (злокачественные новообразования, цирроз печени и др.);
- иммуносупрессия (длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС), лучевая или химиотерапия).

Наиболее частой причиной сепсиса являются острые гнойные заболевания мягких тканей, которые занимают от 44,3 до 52 % – это так называемый «раневой сепсис», причем значительную роль в этой группе играют нагноительные заболевания у больных сахарным диабетом (25 %) [2]. Вторую по частоте причину составляют больные с гнойным перитонитом как осложнением гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Распространенность вторичных перитонитов остается высокой, более 80 %. Несвоевременная госпитализация, ошибки в диагностике, необоснованно длительное предоперационное лечение, действие факторов хирургического стресса являются основными причинами развития послеоперационного перитонита, частота которого составляет 52,4–63,8 % от общего числа осложнений, а летальность варьируется от 40 до 83 %. Развивающийся затем тяжелый токсический синдром является основополагающим в постановке диагноза абдоминального сепсиса [3]. Не следует забывать о развитии системного воспалительного ответа в результате заболеваний гепатобилиарной зоны, в особенности

это связано с проведением различного рода оперативных вмешательств в области желчевыводящих путей, что может осложниться развитием так называемого желчного перитонита и, как следствие, билиарного сепсиса (БС). В основе инфекции желчевыводящих путей лежат два принципиальных условия: стаз желчи и «микробная атака». Острый холецистит является одной из наиболее частых причин образования абсцессов печени. В связи с распространением инфекции с желчного пузыря развивается тяжелая эндотоксемия. Послеоперационная летальность у таких больных достигает до 67 % [4].

Основная причина смерти при сепсисе связана с развитием синдрома полиорганной дисфункции, в частности с прогрессирующей печеночной недостаточностью [1, 3, 4]. При полиорганной недостаточности с примерно

одинаковой частотой нарушаются функции сердечно-сосудистой (60,2%) и центральной нервной системы (60,2%), почек (60,2%), печени (56,1%) [4]. Как известно, печень участвует в регуляции практически всех основных путей метаболизма, что обеспечивается наличием различных типов клеток. Паренхима органа представлена гепатоцитами, составляющими порядка 60 % от общего количества клеток. Остальные – это в основном так называемые синусоидальные клетки, представленные, в частности, эндотелиальными клетками, звездчатыми макрофагоцитами (клетками Купфера) и перисинусоидальными (звездчатыми) клетками (клетками Ито). Развивающиеся при сепсисе нарушения функции печени не однозначны, в связи с чем выделяют два основных варианта клинических проявлений [12, 23]. Первый – это гипоксический гепатит, развивающийся главным образом в результате нарушений кровотока в магистральных сосудах. Второй – это желтуха или сепсис-индуцированный холестаз, обусловленный преимущественно внутрипеченочными повреждениями.

Частота выявления гипоксического гепатита при септическом шоке составляет 32 % от всех случаев его развития у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, в ряде наблюдений он может привести к фульминантной печеночной недостаточности. При кардиогенном шоке гипоксический гепатит считается вторичным, поскольку развивается из-за уменьшения сердечного выброса и снижения доставки кислорода. Вместе с тем нарушения гемодинамики в печени не всегда приводят к развитию гипоксического гепатита. Важную роль в его развитии отводят эндотоксину и провоспалительным цитокинам. Авторами в экспериментах по моделированию системной эндотоксинеми у собак было установлено снижение напряжения кислорода в ткани печени. Имеются также указания о роли реоксигенации в развитии гипоксического гепатита, обусловленного процессами ишемии / реперфузии, а также окислительного стресса, ранней активации клеток Купфера и вторичной активации циркулирующих нейтрофилов [23]. Различные чужеродные агенты, высвобождаемые из бактерий, в печени, преимущественно фагоцитируются клетками Купфера, что является сигналом активации NF- κ B фактора. В результате, чего в клетках запускается синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ), а также противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-14). Соотношение между данными группами медиаторов играет ключевую роль в развитии синдрома ПОН. Расстройство функции иммунной системы ведут к потере контроля над медиаторами воспаления, в результате чего цитокины оказывают деструктивное действие не только на паренхиму печени, но и на другие системы организма.

В настоящее время терапевтические возможности коррекции сепсис-индуцированной дисфункции печени базируются только на общих принципиальных положениях интенсивной терапии. Рекомендации по диагностике и терапии больных сепсисом основаны на достижениях и мировом опыте и сформулированы с позиций доказательной медицины. Основная цель терапии – раннее восстановление гемодинамики. Это позволяет восстановить перфузию печени, что крайне важно в предотвращении ее дисфункции [1, 2, 5, 6].

Механизм действия улинастатина

Улинастатин является многофункциональным ингибитором сериновых протеаз типа Куница, обнаруженным в человеческой моче и крови. Улинастатин принадлежит к семейству интер-альфа-ингибиторов (IaI), которые синтезируются гепатоцитами (Linder и Russell, 2014). Изначально он использовался для лечения острого панкреатита или гипертермии (Itaba et al., 2013; Zhang et al., 2016). В последующих исследованиях было выявлено, что он может быть использован для анти-воспалительного действия, защиты функции печени, а также для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и легочной системы (Song et al., 2011; Li et al., 2016). В таких условиях, улинастатин может ингибировать воспалительный ответ, утилизировать свободные радикалы кислорода и сокращать время трахеальной интубации и вентиляции (Yang et al., 2011; Hui et al., 2014). В настоящее время, доказано, что улинастатин является привлекательным "спасательным" терапевтическим вариантом для воспалительных расстройств, связанных с эндотоксином, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), острое повреждение легких и острое повреждение печени (Inoue и Takano, 2010). Было доказано, что улинастатин играет важную роль при сепсисе. Широко известно, что иммунное состояние пациентов с сепсисом проходит сложные изменения с начала гипервоспалительного ответа в ранней фазе до иммунного паралича в поздней фазе. На данный момент не существует препаратов, которые были бы специально утверждены для лечения сепсиса у людей. Улинастатин эффективно снимает воспаление регулирует иммунную функцию, поэтому его роль в клиническом лечении сепсиса становится все более заметной (Авторы). Недавние исследования показывают, что улинастатин способен уменьшить воспаление, защитить клетки и обеспечить потенциальную выживаемость при сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности (Linder and Russell, 2014; Atal and Atal, 2016; Chang et al., 2017a). В прошлом исследования по лечению сепсиса с помощью улинастатина в основном проводились в Китае, и результаты показали, что его применение может снизить смертность пациентов с сепсисом. В 2014 году в Индии было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, которое выявило

благоприятные эффекты улинастина на выживаемость пациентов с сепсисом (Karnad et al., 2014). Мета-анализ эффектов комбинированного применения улинастина и тимозина $\alpha 1$ показал снижение смертности. Для более ясного определения эффективности применения улинастина или тимозина $\alpha 1$ у пациентов с сепсисом, мы объединили РКИ, в которых применялся только улинастин. В этом мета-анализе были включены 13 соответствующих РКИ из трех стран и два перспективных исследования. Результаты исследования показали, что применение улинастина у пациентов с сепсисом или септическим шоком сопровождается с значительным снижением общей смертности и улучшением профилей воспалительных цитокинов и показателей шкалы APACHE II. Смертность является наиболее важным показателем для оценки эффективности. Исследования, проведенные на моделях сепсиса, подтверждают, что улинастин способен снизить общую смертность у пациентов с сепсисом. Улучшение выживаемости также было зафиксировано в большинстве клинических исследований, проведенных в разных странах. Несколько исследований не показали положительных результатов, вероятно, из-за недостаточного размера выборки, различий в пациентах, дизайне исследований и других клинических факторах.

Противовоспалительный эффект является одним из наиболее важных свойств улинастина. Хорошо известно, что системный воспалительный ответ играет ключевую роль в повреждении органов или смерти при сепсисе. Препараты, направленные на один маркер воспаления, не показали защитного эффекта у пациентов с сепсисом. Эти результаты указывают на то, что не всегда достаточно одного противовоспалительного препарата, чтобы полностью остановить сложную взаимосвязанную воспалительную реакцию. Однако удаление медиаторов крови с помощью непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ) способствует достижению выживания у пациентов с сепсисом или септическим шоком (Liu et al., 2011; Servillo et al., 2013). Аналогично процедуре НЗПТ, улинастин показал способность снижать уровень разнообразных медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, HMGB1 и другие. Улинастин также ингибирует воспаление, подавляя инфильтрацию нейтрофилов и высвобождение эластазы и медиаторов воспаления из нейтрофилов. Улинастин также может подавлять сигнальный путь MAPK, который посредничает в высвобождении воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 (Inoue и Takano, 2010; Fang et al., 2018). Было проведено ретроспективное исследование, в котором было изучено 263 критически больных пациентов с сепсисом. Результаты показали, что использование улинастина значительно снижает смертность в течение 28 дней (Xu et al., 2018). Авторы пришли к выводу, что 35% общего эффекта

применения улинастина коррелирует с уменьшением уровня С-реактивного белка (СРБ) - основного маркера воспаления.

Антиапоптотический эффект – еще одно свойство улинастина. Наблюдалось, что улинастин способен снижать апоптоз эндотелиальных клеток, лимфоцитов, эпителия кишечника, нейронов и почечных клеток во время различных заболеваний и на экспериментальных моделях животных (Li et al., 2014). Хорошо известно, что во время сепсиса происходит апоптоз многих иммунных клеток, включая лимфоциты, моноциты и дендритные клетки. Подтверждено, что улинастин может защищать клетки от апоптоза путем антиоксидации и снижения повреждения митохондрий. Известно, что апоптоз способствует иммунному параличу и смерти пациентов с сепсисом, так как многие клетки иммунной системы, включая лимфоциты, моноциты и дендритные клетки, подвергаются апоптозу во время этого заболевания (Hotchkiss and Nicholson, 2006; Hotchkiss et al., 2013; Chang et al., 2017b). В моделях сепсиса антиапоптоз, который достигается повышением экспрессии Bcl-2 или блокировкой CD95, снижает частоту летальных исходов от сепсиса (Hotchkiss и Nicholson, 2006; Zhang et al., 2010; Sun et al., 2011; Liu et al., 2013). В клинических исследованиях также был показан потенциал использования анти-PD-1 или анти-PD-L1 для предотвращения апоптоза иммунных клеток при лечении сепсиса (Zhang et al., 2010; Patera et al., 2016). Эти исследования указывают на то, что защита клеток также может играть важную роль в повышении выживаемости пациентов с сепсисом при использовании улинастина.

Недавнее ретроспективное наблюдательное исследование, проведенное в одном отделении интенсивной терапии Uchida и соавторами (Uchida et al., 2018), показало, что применение улинастина не оказывает благоприятного влияния на выживаемость пожилых пациентов с установленной множественной органной недостаточностью, вызванной различными причинами, включая, но не ограничиваясь сепсисом. Однако использование улинастина было связано с сокращением времени применения как искусственной вентиляции легких, так и вазоактивных препаратов. Поэтому, для более точной оценки эффективности применения улинастина у пациентов с сепсисом требуется незамедлительно провести многоцентровые и рандомизированные клинические исследования с большими выборками. В континентальном Китае в настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое параллельное исследование ADJunctive Ulinastatin in Sepsis Treatment in China (ADJUST), задачей которого является дополнительная оценка эффективности и безопасности профилей применения улинастина (Jiang et al., 2018).

Современные аспекты комплексной терапии сепсиса – это комплекс мер, направленных на борьбу с системным воспалительным ответом на инфекцию и предотвращение осложнений, связанных с сепсисом. Так как сепсис может приводить к серьезным нарушениям функции органов и систем, в терапии используются многочисленные подходы, которые должны быть направлены на решение всех проблем, связанных с болезнью.

Исходя из современных представлений, лечение тяжелого сепсиса и септического шока должно начинаться в минимально короткий срок от развития клинической картины и установления диагноза.

Основные направления лечения тяжелого сепсиса и септического шока [1, 2] предполагают:

- санацию (контроль) очага инфекции;
- назначение антибактериальной (противовирусной, антифунгальной) терапии;
- стабилизацию гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессоры, инотропы);
- респираторную поддержку (при необходимости);
- использование дополнительных методов терапии, направленных на нормализацию функционирования органов и систем.

РЕЗЮМЕ

Результаты исследования показали, что использование улинастина связано со снижением общей смертности и частоты СПОН, а также улучшением показателей APACHE II и профилей воспалительных цитокинов у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком. Однако для подтверждения эффективности улинастина в лечении сепсиса и септического шока требуются дополнительные исследования.

Таким образом, сепсис был и остается особой, чрезвычайно сложной общебиологической, клинической и социально значимой проблемой. Истинная распространенность сепсиса на практике, в том числе и в нашей Республике, трудно регистрируема, а в ряде случаев истинная причина системного воспаления так и остается не установленной. Проблема сепсиса остается очень актуальной, и улучшение терапии является важной задачей для современной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения. Практическая медицина, 2017, 6 (107), 46-49
2. Лебедев Н.В., Попов В.С., Климов А.Е., Сванидзе Г.Т. Прогноз исхода перитонита Хирургия, 2021, № 12, 92-98

3. Муралимова Р.С., Ибрагимов Н.К., Джалилов У.А., & Рамазанова З.Ф. (2023). Подбор специализированных аминокислот в комплексном лечении больных с сепсисом, осложненным почечной и печеночной недостаточностью. PEDAGOGS, 45(1), 177–190. Retrieved from <https://pedagogs.uz/ped/article/view/198>
4. Чагина Ё.А., Маркелова Е. В., Анцупов С. Н. и др. Послеоперационное течение перитонита: роль цитокинового дисбаланса Дальневосточный медицинский журнал, 2005 г. № 1, 24-26
5. Томнюк Н Д., Данилина Ё П., Черных А. Н. и др. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов. Современные наукоемкие технологии, 2010, № 10 , 81- 84
6. Стяжкина С. Н, Акимов А. А, Овчинникова Е.С. и др. Актуальные проблемы перитонита в современных условиях. Журнал Здоровье и образование в 21-м веке, 2019, 21(4) ,74 -77
7. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Газиев З.Т., Рамазанова З.Ф, Муралимова Р.С., & Муротов ТМН. (2022). РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ СЫВОРОТОЧНЫХ ПРОТЕАЗ - УЛИНАСТАТИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО СЕПСИСОМ . Journal of New Century Innovations, 11(5), 85–97. Retrieved from <https://newjournal.org/new/article/view/1752>
8. Budamala., Sarada & Penugonda, Adeppa & V, Prakash & V, Ramaniah , K, Muralikrishna & B, Gopikrishna. (2015). Evaluation of various prognostic factors in perforative peritonitis management. Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare. 2015;831.2. 6027-6035
9. Derici H., Kara C., Bozdag A.D., Nazli O. et al. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. World J Gastroenterol 2006;12(48): 7832– 7836.
10. Ghosh PS, Mukherjee R, Sarkar S, et al. Epidemiology of secondary peritonitis: analysis of 545 cases. Int J Sci Stud 2016;3:83–8.
11. Kamal R. Aerobic training and L-arginine supplement attenuates myocardial infarction-induced kidney and liver injury in rats via reduces oxidative stress. Indian Heart Journal (2017), 6, 132-137
10. Lauterio, A., Di Sandro, S., Concone, G., De Carlis, R., De Carlis, L. "Current management of peritonitis" World journal of gastroenterology: WJG, 2015.7.49-54
11. Leon, A. Torres M.; Montenegro G. Intra-abdominal infection.. Infectious diseases at UCI One rough basis in evidence. Bogota (Colombia): Editorial Distribuna; 2004. p. 293-353.
12. Mato JM, Lu SC . Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. Hepatology 2007;45:1306–1312.

13. Masoomi H., Mills S., Dolich M.O., Ketana N. et al. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in adults: data from the nationwide inpatient sample (NIS), 2006–2008. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(12) : 2226-2231
14. Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21: 116e20.
15. P Singer, A Reintam, Blaser B, Mette M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit *Clinical Nutrition* (2019) 38. 48-7911. Mato JM, Lu SC . Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology* 2007;45:1306–1312.
16. Ross J.T. MA Matthay, Hobart W Harris Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention *BMJ*. 2018; 361:k1407.
17. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. Management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for the management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29. 41-6
- 18 .Tang GL, Kuo SD, Yen T, et al. Perioperative plasma tumor necrosis factor concentrations patients infected with alpha and interleukin-6. *Crit Care Med*. 1996; 24(3):423–8.