

ти в токсикогенную стадию отравления. В основе токсического дисгомеостаза лежат нарушения функций разных биохимических структур, которые приводят к первичным нарушениям многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, инициируют комплекс патологических изменений клеточных структур практически одновременно с поступлением в организм яда. Лидирующим патогенетическим механизмом большинства отравлений в этих состояниях является гипоксия с нарушением тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, активацией свободнорадикальных реакций и перекисного окисления, инициирующих дискоординацию и дезинтеграцию энергетического и пластического обмена. Метаболическая адаптация как и быстрое выведение яда с организма являются главными механизмами детоксикации. Исследование метаболического компонента кислородного режима, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов (СДГ) у больных с токсической комой 1-2 ст. по шкале Глазго-Питсбург с экспозицией ядов более 8 часов выявило достоверно значимые их нарушения у всех 72 больных. Так, утилизация кислорода колебалась в пределах от 14 до 22%, индекс его потребления снизился на 56%, а интенсивность основного обмена до 45 — 56% от должного. Восстановление гемодинамики в процессе ИТ длительное время не сопровождается нормализацией этих показателей, что указывает на развитие утилизационного гипозергоза. В тоже время в условиях гипоксии отмечается компенсаторная активация СДГ пути окисления янтарной кислоты в первые 8, а иногда и 12 часов, что позволяет некоторое время сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий даже при нарушении NADH-зависимого дыхания клеток. Однако продолжение цитотоксического действия яда и гипоксии в последующие 12 часов приводит к достоверному истощению этого компенсаторного метаболического пути, повышению активности свободно-радикальных процессов, накоплению АФК, катализирующих ПОЛ и нарушению дыхательной цепи на субстратном участке (митохондриального ферментного комплекса.), а затем подавление активности NADH-оксидазного пути окисления с распространением на митохондриальные цитохром в-с-оксидазы.

Такой энергетический дисбаланс в митохондриях приводит к снижению синтеза АТФ, усилению генерации АМК, развитию окислительного стресса, цитотоксическому повреждению мембран, ДНК и, как следствие, гибель клеток.

Анализ динамики нарушений кислородного режима, активности ключевых митохондриальных ферментов и процессов ПОЛ/АОЗ выявил временную последовательность их развертывания при токсикогипоксических состояниях, что позволяет выделить клинические категории на-

рушений энергетического статуса и проводить целенаправленную нейрометаболическую коррекцию. Восстановление метаболического гомеостаза у таких больных возможно при включении сложной цепи адаптационно-компенсаторных метаболических механизмов с переходом организма на новый, более высокий уровень интенсивности обмена с ростом динамической неуравновешенности биосистемы, от стресс-реакции к адаптации. Одним из существенных и быстродействующих механизмов этого процесса есть модуляция стадий энергопродукции, в основном локализованных в функциональных структурах митохондрий, метаболическое состояние которых обеспечивается субстратами. Интенсификация окислительных процессов обеспечивает перестройку анаэробного и аэробного энергетического обмена с включением трансаминазного цикла окисления субстратов в клетках.

Раскрытие механизмов адаптации и повреждения целостности организма, возможности создания и длительности адаптационного терапевтического окна дает возможность обосновано применять минимально необходимые препараты с учетом их метаболического и рецепторного воздействия, уровня регуляции и их эффективности при токсикогипоксических комах.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИКО-ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ И КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗОМ**

Брык Р.П., Карпенко Е.А., Карамушко И.В.  
*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина*

Состояние гепато-интестинальной системы у больных с сахарным диабетом в стадии декомпенсации остается недостаточно изученным. Поражение печени и кишечника при диабетическом кетоацидозе (ДКА) проявляется гепатомегалией, обменными нарушениями, парезом кишечника, синдромом эндогенной интоксикации. Ведущим звеном патогенеза гепато-интестинальной дисфункции является токсико-гипоксическое повреждение клеток в условиях декомпенсации обмена веществ.

Целью нашей работы было установить эффективность применения гепатопротекторов (глутаргин) и энтеральной оксигенации в комплексе интенсивной терапии (ИТ) ДКА на основании изучения обменных процессов, кислородного обмена, показателей интоксикации, измерения внутрибрюшного давления и реогепатографии.

Обследовано 68 пациентов в состоянии ДКА с клиническими проявлениями гепато-интестинальной дисфункции-недостаточности. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (36 человек, средний возраст  $31 \pm 1,8$  лет) получала тради-

ционную терапию, во 2-й группе (32 пациента, средний возраст  $34 \pm 2,2$  года) на фоне базисной терапии вводился препарат Глутаргин в дозировке 2 г 2 раза в сутки в/в капельно и проводилась энтеральная оксигенация. Объем вводимого кислорода ( $\text{Flow O}_2$ ,  $\text{см}^3$ ) рассчитывался по формуле:  $\text{Flow O}_2 = 8,494 \cdot \Delta S_v \text{O}_2 + 18,805$ , где  $\Delta S_v \text{O}_2$  — градиент сатурации смешанной венозной крови по сравнению со значением нормы (75%).

Исходные показатели кислородного бюджета и энергетики организма у больных с декомпенсированным сахарным диабетом характеризовались снижением артериальной и венозной оксигенации крови и повышения коэффициента утилизации кислорода на фоне повышенного содержания лактата венозной крови.

Показатели внутрибрюшного давления в исходном состоянии у больных с ДКА свидетельствовали о выраженном парезе кишечника.

С помощью реогепаатографии было выявлено снижение амплитуды систолической волны, признаки венозного застоя, снижение реографического индекса, амплитудно-частотного показателя, время медленного кровенаполнения было выше от нормы, а время быстрого кровенаполнения — ниже, время венозного оттока снижено.

При проведении традиционной ИТ у больных 1-й группы отмечено снижение внутрибрюшного давления, которое составило на 2-е сутки  $12,6 \pm 1,0$  мм.рт.ст., на 3-е сутки —  $8,0 \pm 1,0$  мм.рт.ст. На 5-е сутки лечения происходила практически полная нормализация данного показателя у большинства больных —  $2,5 \pm 0,7$  мм.рт.ст. У больных 2-й группы отмечено более существенное снижение показателей внутрибрюшного давления:  $7,9 \pm 1,1$  мм.рт.ст. на 2-е сутки,  $2,5 \pm 0,6$  мм.рт.ст. на 3-е сутки,  $0,8 \pm 0,3$  мм.рт.ст. на 5-е сутки лечения ( $p < 0,01$  по сравнению с больными 1-й группы).

Соответственно улучшению функционального состояния кишечника отмечена стабилизация биохимических показателей, свидетельствующая о нормализации обменных процессов в печени. В обеих группах больных снижалась концентрация лактата, однако у больных 2-й группы концентрация лактата на 3-е и 5-е сутки была ниже. Данные изменения происходили на фоне повышения насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови, что свидетельствует об уменьшении проявлений биоэнергетической гипоксии печени. Параллельно в обеих группах больных отмечено уменьшение гематологических показателей интоксикации.

Параметры реогепаатограммы практически у всех больных 2-й группы к 5 дню лечения были близки к норме.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность применения глутаргина и энтеральной оксигенации для лечения гепато-интестинальной дисфункции-недостаточности.

## АМКЕСОЛ: ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКОЇ КОМБІНАЦІЇ ТА ЇЇ СКЛАДОВИХ КОМПОНЕНТІВ

Киричок Л.Т., Звягінцева Т.В., Стороженко К.В., Сирова Г.О., Халін І.В., Миронченко С.І.  
*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Політропний фармакологічний ефект амкесола забезпечується властивостями його компонентів: амброксолу (відхаркувальний, проти-кашльовий, сурфактантний), кетотифену (протиалергічний, протиастматичний), сухого екстракту солодки (протизапальний, відхаркувальний, спазмолітичний), теоброміну (спазмолітичний, бронхолітичний). Незважаючи на те, що ступінь токсичності названих компонентів відомий з літератури, метою роботи було вивчення в експерименті гострої токсичності сиропу амкесола та порівняння одержаних даних з відомостями літератури щодо шкідливості його складових.

Дослідження проведено на білих безпорідних статевозрілих мишах обох статей, які утримувались в звичайних умовах біоекспериментальної клініки ХНМУ у відповідності із сучасними санітарними та біоетичними вимогами. Гостра токсичність вивчена методом однократного внутрішньошлункового введення сиропу амкесола (С-АКС) у рівномірні зростаючих дозах від максимально переносимої до абсолютно смертельної, кожна з яких досліджувалась на 6 тваринах. Всього в роботі використано 54 тварини, за якими спостерігали протягом 14 діб, відмічаючи відсоток та строки загибелі, зовнішні ознаки інтоксикації, масу тіла в динаміці, а після закінчення досліду — коефіцієнти маси внутрішніх органів і дані їх макро- та мікроскопічного морфологічного дослідження.

Встановлено, що С-АКС являється практично нетоксичним препаратом, який в максимальних допустимих для однократного введення об'ємах не викликає загибелі мишей, активує, за органометричними та патоморфологічними даними, стан органів елімінації (печінка>нирки), що забезпечує виживаність тварин на протязі двох тижнів спостереження після гострого отруєння. Из-за відсутності мінімальної смертельної дози ДЛ50 не визначалась, але, орієнтуючись на максимальні об'єми використаного в дослідах препарату, С-АКС відповідно класифікації К.К. Сидорова можна віднести до відносно нетоксичних препаратів.

Знайомство з даними літератури щодо токсичності складових компонентів С-АКС свідчить про те, що передозування амброксолу не описано, кетотифен, гліцерин (солодка) і теобромін вважаються малотоксичними засобами, хоча і здатними зрідка викликати в клініці