

Вплив комплексного застосування сорбілакту та L-аргініну на окремі показники синдрому ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу

Н. О. Максимчук, В. М. Коновчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Impact of complex application of sorbilact and L-arginin on separate indices of the endogenous intoxication syndrome of a purulent-septic genesis

N. O. Maksymchuk, V. M. Konovchuk

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi

Реферат

Мета. Встановити вплив поєднаного застосування сорбілакту та L-аргініну на детоксикаційну функцію нирок та показники синдрому ендогенної інтоксикації в періоді нестійкої компенсації токсикозу (на 7-му добу спостереження).

Матеріали і методи. Досліджено вплив сорбілакту та L-аргініну на окремі показники синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) гнійно-септичного генезу у пацієнтів чотирьох груп: 1-ша група (контрольна) – 31 хворий із синдромом системної запальної відповіді (СЗВ), 2-га група – 16 хворих із СЕІ, яким проводили стандартну терапію, 3-тя група – 13 хворих із СЕІ, яким на базі стандартної терапії вводили сорбілакт, 4-та група – 10 хворих із СЕІ, стандартне лікування яких доповнювали поєднаним застосуванням сорбілакту та L-аргініну.

Результати. На 7-му добу дослідження екскреція молекул середньої маси (МСМ) у хворих із СЕІ становила ($7,5 \pm 0,28$) у.о./хв, що було на 77% вище, ніж у хворих контрольної групи, проте концентрація МСМ у плазмі крові залишалася в 2,1 разу вищою, а іх кліренс ледіь досягав нижньої межі відповідного показника у хворих контрольної групи, тобто компенсація СЕІ мала нестійкий характер.

Висновки. Застосування в комплексі сорбілакту та L-аргініну активує детоксикаційну функцію нирок та зменшує ступінь ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу.

Ключові слова: синдром ендогенної інтоксикації; сорбілакт; L-аргінін.

Abstract

Objective. To establish the impact of combined application of sorbilact and L-arginin on renal detoxicating function and the indices of the endogenous intoxication syndrome (EIS) in a period of unstable compensation of toxicosis (on the seventh day of observation).

Materials and methods. There was investigated the impact of administration of sorbilact and L-arginin on a separate indices of the EIS of a purulent-septic genesis in patients of four Groups: Group I (control) – 31 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), Group II – 16 patients with EIS, to whom a standard therapy was conducted, Group III – 13 patients with EIS, to whom sorbilact was administered on a standard therapy base, Group IV – 10 patients with EIS, in whom a standard treatment was added by sorbilact with L-arginin.

Results. On the seventh day of the investigation the middle mass molecules (MMM) excretion in patients with EIS have constituted ($7,5 \pm 0,28$) conventional units/min, what was by 77% higher, than in the patients of the control Group, but concentration of MMM in the blood serum have persisted in 2,1 times higher and their clearance hardly achieved a lower border of a corresponding index in patients of the control Group, thus the EIS compensation have appeared unstable.

Conclusion. Application of complex, consisting of sorbilact and L-arginin, activates a detoxication function of kidneys and reduces the endogenous intoxication severity of a purulent-septic genesis.

Key words: syndrome of endogenous intoxication; sorbilact; L-arginin

Актуальність проблеми лікування гнійно-септичних ускладнень обумовлена їх значною поширеністю та високими вартістю лікування і летальністю [1]. Зазвичай гнійно-септичні ускладнення призводять до розвитку сепсису – життєво небезпечної органної дисфункції, викликаної дисрегульованою відповіддю організму на інфекцію [2]. Сепсис нерозривно пов’язаний з розвитком синдрому поліорганних ушкоджень, який спричиняє накопичення ендотоксинів та, відповідно, розвиток СЕІ [3]. Поряд з хірургічним лікуванням, антибіотикотерапією, усуненням водно-електролітних, метаболічних і реологічних пору-

шень корекція СЕІ має бути основним патогенетичним методом лікування даних пацієнтів.

Інфузійна терапія залишається основою базової програми комплексної інтенсивної терапії гострого СЕІ гнійно-септичного генезу [4]. Серед препаратів із вираженими детоксикаційними властивостями важливе місце займають розчини багатоатомних спиртів, зокрема сорбілакт, якому властивий широкий спектр позитивних характеристик, а його ефективність встановлена клінічно [5]. Важливо, що сорбілакт безпосередньо та опосередковано зменшує вираженість СЕІ. Основний шлях детокси-

кації – активація транспорту токсичних речовин із міжклітинного простору (дренажний ефект) у судинне русло, звідки завдяки ефекту осмотичного діурезу відбувається їх елімінація нирками. Нирки – це ключовий детоксикаційний орган, що здійснює екскрецію субстратів СЕІ [6].

Разом з цим перспективним є використання ад'ювантної терапії, зокрема поєдання сорбілакту, наприклад, з L-аргініном, що патогенетично чинить консолідований вплив на метаболізм, мікро- та макроциркуляцію. Незважаючи на заходи інтенсивної терапії, токсемія відіграє основну роль у розвитку порушень мікроциркуляції та перфузії. Важливим регулятором тонусу мікроциркуляторного русла є оксид азоту (NO), який має найбільш виражену судинорозширювальну здатність серед фізіологічних вазодилататорів [7]. Сепсис спричиняє зниження здатності ендотеліальних клітин мікроциркуляторного русла продукувати релаксуючі фактори, тоді як продукція судинозвужувальних факторів зберігається на тому ж рівні або збільшується, тобто формується стан, який визначають як ендотеліальну дисфункцію. Мета існуючої терапевтичної концепції лікування ендотеліальної дисфункції полягає у відновленні адекватної біодоступності NO. В цьому аспекті перспективним є використання фізіологічного попередника NO – L-аргініну [8].

Мета дослідження: встановити вплив поєданого застосування сорбілакту та L-аргініну на детоксикаційну функцію нирок та окремі показники СЕІ на 7-му добу спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Обов'язковими умовами включення хворих до дослідження були: стабільна гемодинаміка, відсутність показань до штучної вентиляції легенів, протипоказань до об'ємного інфузійного навантаження з боку серцево-судинної, дихальної та сечовидільної систем. Стартові критерії вклю-

чення хворих до дослідження: гостра гнійна хірургічна інфекція різної локалізації, зумовлена асоціацією аеробної грампозитивної та грамнегативної флори в практиці хірургічних відділень абдомінального, проктологічного, травматологічного, отоларингологічного, щелепно-лицевого, акушерсько-гінекологічного профілів, після хірургічної санації вогнища інфекції з наступним розвитком вторинної токсичної аутоагресії, показник клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІ) в інтервалі 20 – 60 балів (середньотяжкий ступінь інтоксикації) [9].

Хворі протягом 1-ї – 7-ї діб дослідження продовжували отримувати стандартну комплексну терапію (хірургічна санація джерела інфекції, обґрунтована деескалаційна антибіотикотерапія, відповідна інфузійна, реологічна, метаболічна терапія тощо). У період фармакологічного простору дослідження від застосування препаратів сечогінної або кардіотропної дії утримувалися.

Пациєнтів, включених до дослідження, методом рандомізації об'єднали в чотири групи: 1-ша група (контрольна) – 31 хворий із ССЗВ, МКХ – 10; SIRS, ICD – 10; R65.2; 2-га група – 27 хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу та показником КГІ в інтервалі 20 – 60 балів, яким проводили стандартну терапію; 3-тя група – 29 хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу та показником КГІ в інтервалі 20 – 60 балів, яким додатково застосовували сорбілакт на фоні стандартної терапії із розрахунку 6 – 7 мл на 1 кг маси тіла за 1 год внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7 – 8 мл/хв; 4-та група – 30 хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу та показником КГІ в інтервалі 20 – 60 балів, стандартне лікування яких доповнювали поєданням сорбілакту з L-аргініном (100 мл 4,2 % розчину аргініну гідрохлориду внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за 1 хв протягом перших 10 – 15 хв, потім швидкість збільшували до 30 крапель за 1 хв).

Функціональна належність нирок до детоксикаційної системи за станом одноклітинних рецепторно-ефекторних систем та рівень МСМ у біологічних рідинах

Показник	Група хворих			
	1-ша (n=31)	2-га (n=16)	3-тя (n=13)	4-та (n=10)
P _T , у.о.т./мл	103 ± 4,1	140 ± 6,9*	135 ± 7,1	129 ± 8,2
U _T , у.о.т./мл	290 ± 8,9	321 ± 9,7*	325 ± 9,9	338 ± 10,8
U _T V, у.о.т./хв	275 ± 5,1	312 ± 5,7*	407 ± 6,4*	494 ± 6,9* ^Δ
EF _T , %	2,3 ± 0,05	2,7 ± 0,08	3,3 ± 0,09	3,4 ± 1,2 ^Δ
C _T , мл/хв	2,7 ± 0,06	2,2 ± 0,09*	3,0 ± 0,12*	3,8 ± 0,13* ^Δ
U _T V/GFR × 100, у.о.т./хв	234 ± 4,2	385 ± 5,7*	448 ± 4,9*	433 ± 6,0 ^Δ
P _{MCM} , у.о./мл	0,27 ± 0,011	0,57 ± 0,026*	0,48 ± 0,029*	0,32 ± 0,031* ^Δ
U _{MCM} , у.о./мл	4,5 ± 0,13	7,7 ± 0,19*	7,9 ± 0,23	8,3 ± 0,25
GFR P _{MCM} , у.о./хв	31,47 ± ,71	46,17 ± 0,82*	43,69 ± 0,86*	36,49 ± 0,87* ^Δ
U _{MCM} V, у.о./хв.	4,22 ± 0,18	7,48 ± 0,28*	9,89 ± 0,30*	12,2 ± 0,31* ^Δ
RF _{MCM} , %	85,21 ± 0,37	83,80 ± 0,41	77,36 ± 0,48*	66,57 ± 0,51* ^Δ
C _{MCM} , мл/хв	15,91 ± 0,69	10,29 ± 0,73*	13,70 ± 0,65*	15,6 ± 0,59* ^Δ
U _{MCM} V/GFR × 100, у.о./хв	3,60 ± 0,16	9,24 ± 0,26*	10,88 ± 0,28*	10,71 ± 0,29 ^Δ

Примітка.

* – статистично достовірна різниця між показниками у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, 2-ї та 3-ї груп, 3-ї та 4-ї груп;
^Δ – статистично достовірна різниця між показниками у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп; P_T – сумарна токсичність плазми крові; U_T – сумарна токсичність сечі; U_TV – екскреція токсичних речовин; EF_T – екскретована фракція токсичних речовин; C_T – кліренс токсичних речовин; U_TV/GFR × 100 – екскреція токсичних речовин на 100 мл GFR; P_{MCM} – концентрація МСМ у плазмі крові; U_{MCM} – концентрація МСМ у сечі; GFR P_{MCM} – фільтраційна фракція МСМ; U_{MCM} V – екскреція МСМ; RF_{MCM} – реабсорбована фракція МСМ; C_{MCM} – кліренс МСМ; U_{MCM}V/GFR × 100 – інтенсивність екскреції МСМ на 100 мл GFR.

Критерії виключення хворих із дослідження: КГІ нижче 20 балів; доповнення схеми інтенсивної терапії гемодіалізом, плазмаферезом, штучною вентиляцією легенів, гіпербаричною оксигенациєю; значне погіршення загального стану, зумовлене активацією коморбідних захворювань чи прогресуванням ускладнень, у зв'язку з чим необхідно було застосовувати заходи інтенсивної терапії, що не відповідало критеріям включення.

Слід зауважити, що з огляду на дотримання умов дизайну дослідження у 2-й групі до 7-ї доби спостереження із 27 пацієнтів залишилось 16, у 3-й – із 29 пацієнтів залишилось 13, у 4-й – із 30 пацієнтів залишилось 10.

Кров та сечу збирали через 4 год (± 10 хв) від початку інфузії сорблакту. КГІ визначали за шкалою, запропонованою нами раніше [9], сумарну концентрацію токсичних речовин – шляхом використання високочутливих рецепторно-ефекторних систем [10], концентрацію МСМ – за модифікованою методикою [11]. Для статистичного опрацювання даних використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок (IBM SPSS Statistics 8).

Результати

На 7-му добу спостереження (див. таблицю) у хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу, яким проводили стандартну терапію, у порівнянні з хворими із ССЗВ сумарна токсичність плазми крові залишалась підвищеною на 34% ($p < 0,05$), сумарна токсичність сечі – на 11% ($p < 0,05$), що супроводжувалось збільшенням екскреції токсичних речовин на 13% ($p < 0,05$). Водночас кліренс токсичних речовин у цих пацієнтів у порівнянні з контрольною групою зменшився на 22% ($p < 0,05$), а функціональне навантаження на діючі нефрони зросло ($p < 0,05$). Концентрація МСМ у плазмі крові у хворих 2-ї групи у порівнянні з контрольною групою залишалась підвищеною ($p < 0,05$), зумовлюючи зростання їх фільтраційної фракції (GFR) ($p < 0,05$), оскільки GFR була зниженою ($p < 0,05$). Екскреція МСМ у пацієнтів 2-ї групи зростала ($p < 0,05$) як за рахунок збільшення їх концентрації в сечі ($p < 0,05$), так і за рахунок зростання діурезу ($p < 0,05$). Інтегративним показником детоксикаційної функції нирок є кліренс МСМ. На 7-му добу спостереження у пацієнтів 2-ї групи кліренс МСМ був знижений на 29% ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами контрольної групи.

Сорблакт на фоні стандартної терапії активував процеси, спрямовані на елімінацію токсичних речовин та очищення від них об'єму позаклітинної рідини за показниками кліренсу на 36% ($p < 0,05$), основою чого було зростання їх екскреції на 30% ($p < 0,05$) на фоні активуючого впливу препаратору на діурез ($p < 0,05$). Під впливом сорблакту також збільшувалось навантаження токсичними речовинами функціонуючих нефронів у розрахунку на 100 мл GFR на 16% ($p < 0,05$), зумовлювало зменшення їх фільтраційної фракції ($p < 0,05$), незважаючи на деяке збільшення клубочкової фільтрації ($p < 0,05$). Екскреція МСМ зростала ($p < 0,05$) за рахунок стимулюючого впливу сорблакту на розрахункову складову – діурез ($p < 0,05$) без зміни концентрації МСМ у сечі ($p > 0,05$). Включення сорблакту до комплексу інтенсивної

терапії зумовлювало зменшення реабсорбованої фракції МСМ ($p < 0,05$) та зростання їх екскреції ($p < 0,05$) функціонуючими нефронами.

На 7-му добу поєднаного застосування сорблакту та L-аргініну у пацієнтів 4-ї групи зареєстровано зростання екскреції ($p < 0,05$) та кліренсу токсичних речовин на 26% ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 3-ї групи. У разі застосування амінокислоти зменшувалась фільтраційна фракція МСМ ($p < 0,05$) за рахунок зменшення їх концентрації в плазмі крові ($p < 0,05$) та зростала екскреція МСМ ($p < 0,05$) за рахунок зростання діурезу. Реабсорбована фракція МСМ у пацієнтів 4-ї групи зменшувалась ($p < 0,05$), а їх кліренс зростав на 85% ($p < 0,05$).

Обговорення

На 7-му добу стандартної терапії екскреція МСМ у хворих із СЕІ була на 77% вищою, ніж у хворих контрольної групи, проте концентрація МСМ у плазмі крові залишалася в 2,1 разу вищою, а їх кліренс ледь досягав нижньої межі відповідного показника в контрольній групі, тобто компенсація СЕІ мала нестійкий характер.

Концентрації токсичних речовин у плазмі крові та сечі за реакцією одноклітинних рецепторно-ефекторних систем у разі використання в комплексі терапевтичних заходів сорблакту суттєво не відрізнялися від показників у пацієнтів із СЕІ, які не отримували даного препаратору. Тобто незмінність токсичності плазми крові і сечі та зростання кліренсу токсичних речовин дають підстави вважати, що під впливом сорблакту збільшуються надходження токсинів з інтерстицією в кровоносне русло та їх подальша елімінація.

Застосування сорблакту та L-аргініну в комплексі зумовлювало зростання екскреції та кліренсу токсичних речовин. Вірогідно, вказаний процес реалізувався за рахунок зростання швидкості клубочкової фільтрації, оскільки реабсорбована фракція токсичних речовин була незмінною. L-аргінін активував створені введенням сорблакту передумови активації токсиновидільної функції нирок та, відповідно, очищення плазми крові і міжклітинного простору від МСМ на 85% ($p < 0,05$), а отже, зниження рівня токсемії.

Висновки

Застосування в комплексі сорблакту та L-аргініну активує детоксикаційну функцію нирок та зменшує ступінь ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу.

References

1. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimburger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017 Oct 3;318(13):1233–40. doi:10.1001/jama.2017.10913.
2. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donnino MW, Yealy DM, et al. An emergency department validation of the SEP-3 sepsis and septic shock definitions and comparison with 1992 consensus definitions. *Annals of emergency medicine*. 2017 Oct;70(4):544–52. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.01.008.
3. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American*

- journal of respiratory and critical care medicine. 2017 Apr 1;195(7):906–11. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0854OC>.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive care medicine. 2017 Jan 18;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
 5. Krivenko SN. Reabilitacionno–vosstanovitel'noe lechenie pacientov s travmatischeskim osteomielitom. Genij ortopedii. 2017;23(1):16–25. [In Russian].
 6. Ismailov EL, Eralina SN, Tekesbaev BB, Abdrasulov RB. Metody jekstrakorporal'noj detoksikacii v lechenii destruktivnogo pankreatita. Obshchaja reanimatologija. 2015;11(3):65–74. [In Russian]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74>.
 7. Bar-Or D, Carrick MM, Mains CW, Rael LT, Slone D, Brody EN. Sepsis, oxidative stress, and hypoxia: are there clues to better treatment? Redox Report. 2015 Mar;20(5):193–7. <https://doi.org/10.1179/135100015Y.0000000005>.
 8. Moinard C, Breuillard C, Charrueau C. l–Arginine Metabolism Impairment in Sepsis and Diseases: Causes and Consequences. Humana Press, Cham. 2016 Aug; L–Arginine in Clinical Nutrition. Nutrition and Health; pp. 145–158. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26009-9_12.
 9. Konovchuk VM, Andrushchak AV, Maksymchuk NO, vynakhidnyky; Vyshchiy derzhavnyi navchalnyi zaklad Ukrayiny "Bukovynskyi derzhavnyi medychnyi universytet" patentovlasnyk. Sposib otsinky perbihu endohennoi intoksykatsii. Patent Ukrayiny № u201604697. 2016 Hrd 26. [In Ukrainian].
 10. Puzyreva IN, Ogaj MA, Petrov AJu. Jekspress–analiz biologicheskoy aktivnosti kompozicii iz spirtovodnogo izvlechenija rastoropshi, astragalala i taurina. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacijja; 2016;34(12 (233)):131–4. [In Russian].
 11. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko–biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike. 3 izd. Moskva: MEDpress–inform; 2009. 871 p. [In Russian].