

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кафедра анестезіології та реаніматології

на правах рукопису

Рибарчук Анна Віталіївна

УДК: 616. 61-008.64-099:615.382

**Вплив плазмаферезу на функціональний стан нирок при
ендотоксикозі септичного генезу в період формування
поліорганного ушкодження**

науково-кваліфікаційна робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня

«Магістр медицини»

за спеціальністю

«Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Коновчук Віктор Миколайович

Чернівці 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. Механізми формування ендотоксикозу та роль еферентних методів лікування в його корекції (огляд літератури).....	10
1.1. Основні механізми формування ендотоксикозу при поліорганному ушкодженні.....	10
1.2. Значення природних механізмів детоксикації та еферентних методів у лікуванні ендотоксикозу.....	21
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1. Характеристика груп хворих	27
2.2. Методи дослідження функцій нирок	31
2.3. Методика проведення плазмаферезу у хворих з ендотоксикозом септичного генезу.....	31
2.4. Методика визначення ступеню ендотоксикозу у хворих із гнійно-септичними ускладненнями (визначення молекул середньої маси).....	32
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	33
3.1. Вплив дискретного плазмаферезу на водовидільну діяльність нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу.....	33
3.2. Вплив дискретного плазмаферезу на волюморегуляторну функцію нирок у хворих із ендотоксикозом септичного генезу (за натрієм).....	37

3.3. Вплив дискретного плазмаферезу на іонорегуляторну функцію нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу (за калієм).....	42
3.4. Вплив плазмаферезу на осморегуляторну функцію нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу.....	45
3.5. Узагальнення отриманих результатів.....	51
ВИСНОВКИ.....	57
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГСР – глюкозо-сольовий розчин;
- ГСУ – гнійно-септичні ускладнення;
- ІТ – інтенсивна терапія;
- КГІ – клітинно-гуморальний індекс інтоксикації;
- ЛІ – лейкоцитарний індекс;
- МСМ – молекули середньої маси;
- ПУ – поліорганне ушкодження;
- ПФ – плазмаферез;
- СЕІ – синдром ендогенної інтоксикації;
- СПОН – синдром поліорганної недостатності;
- ССЗВ – синдром системної запальної відповіді;
- ТС – тяжкий сепсис;
- ФСД – функціональна система детоксикації;
- ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

ВСТУП

Актуальність теми. На початку XXI століття сепсис, як і раніше, залишається однією з найактуальніших проблем медицини. Щорічно спостерігається ріст захворюваності без зниження смертності. Тяжкий перебіг сепсису характеризується виникненням поліорганного ушкодження з наступною трансформацією у взаємообтяжливий сценарій розвитку та маніфестацією ендотоксикозу [1].

Тяжкий сепсис, ускладнений поліорганним ушкодженням, є актуальним питанням сьогодення [85]. На всіх етапах розвитку та становлення поліорганного ушкодження маніфестує ендотоксикоз. Ендотоксикоз – це складний багатофакторний процес, який започатковується первинною альтерацією тканин, далі його розвиток характеризується фазовими змінами провідних патогенетичних механізмів та надбанням універсальності [3,11, 18].

За сучасних умов ендогенну інтоксикацію визначають як неспецифічний за більшістю клініко-біохімічних проявів синдром невідповідності між утворенням і виведенням як продуктів нормального обміну, так і речовин порушеного метаболізму. Пріоритетне значення при цьому набула концепція ендогенної інтоксикації, як відображення наслідку порушення макроциркуляції та мікрогемолімфоциркуляції, реології, газообміну та кисневого бюджету, імунітету та протиінфекційного захисту, а також керування інтеграцією цих процесів [43]. Значення цієї концепції важливе тому, що ендогенну інтоксикацію розглядають з позицій загальних закономірностей формування поліорганних порушень, невід’ємною частиною яких вона є [11, 14, 40].

Ендотоксикоз (ендогенна інтоксикація) – це стадійний, схильний до прогресування та генералізації, багатоступеневий патологічний процес, зумовлений накопиченням у кров’яному руслі речовин ендогенного походження, які мають пошкоджуючу дію на біологічні системи (клітини, органи, тканини) [30, 33]. На думку деяких авторів [80, 84], це типовий

патологічний процес, відмінний від відомих інших типових процесів (запалення, алергія чи пухлинний ріст). Морфологічною основою інтоксикації є субклітинні взаємодії між токсином (лігандом) та рецептором, а також наступні зміни балансу в гуморальних регуляторних системах по типу фермент – антифермент, оксидант – антиоксидант, цитотоксин – антицитотоксин, тощо [25]. Наслідком взаємодії, що відбулася, є зміна тих або інших біохімічних процесів, порушення функціонального стану тканин і органів [5].

Синдром поліорганного ушкодження — тяжкий патологічний процес, який є варіантом продовження життєздатності людини в умовах критичного ушкодження біологічної цілісності інтегративних механізмів гомеостазу [5, 11]. Летальність, а це 50-100 %, залежить від реальної кількості ушкоджених систем та органів із врахуванням ступеню глибини деструкції морфо-функціональної організації об'єкта. У зв'язку з цим, зазвичай, питання корекції комплексу інтенсивної терапії набувають вирішального значення.

Переважну більшість пацієнтів відділення інтенсивної терапії складають хворі з нозологіями, котрі супроводжуються розвитком синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ). Ендотоксикоз ускладнює перебіг основного захворювання та перешкоджає реалізації комплексу лікувальних заходів, погіршує перспективи одужання. Жодна з систем життєзабезпечення організму в цих умовах не може бути інтактною, а тим паче, видільна, як одна із ланок детоксикації.

Природна система очищення організму людини передбачає захист від багатьох факторів внутрішньої агресії. Проте, потенціал компенсаторних механізмів відповіді на аутоагресію поступово виснажується, а прогресування ендотоксикозу стає незворотнім.

Одним із основних органів детоксикації є нирки. Вони елімінують із організму водорозчинні продукти біотрансформації ксенобіотиків, продукти протеолізу імунних комплексів, засвоєні фагоцитами залишки бактерій, вірусів, грибків, олігопептиди (МСМ), продукти азотистого обміну, та ін.

На даний час недостатньо досліджено функціональний стан нирок у хворих, як із синдромом системної запальної відповіді, так і за умов його трансформації у тяжкий ендотоксикоз, зумовлений гнійно-септичними ускладненнями.

У літературних джерелах зустрічаються поодинокі дослідження однієї із ланок природної системи детоксикації – нирок, проте, ці дані не розглядалися у площині впливу на нирки плазмаферезу у поєднанні з одним із методів інтракорпоральної детоксикації, зокрема, введенням до судинного русла осмотично активного препарату (у даному випадку – сорбілакт). Недостатньо дослідженим є вплив сеансів плазмаферезу на водно-сольовий обмін та функції нирок [52].

Літературний пошук проводили в електронних джерелах Web of Science, ORCID, Embase, Medline, PubMed, The European Medicines.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та реаніматології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Клінічне та експериментальне обґрунтування оптимізації методів лікування екзо- та ендотоксикозів» 0115U002767 – термін виконання 2015-2019 рр.

Мета роботи: з'ясувати вплив плазмаферезу на функціональний стан нирок при ендотоксикозі септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження.

Для досягнення мети роботи необхідно вирішити наступні **завдання:**

1. Розглянути спектр уявлень про формування поліорганного ушкодження септичного генезу;
2. Провести аналіз літературних джерел стосовно розвитку ушкодження функцій нирок та інших органів і систем при ендотоксикозі септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження;
3. Дослідити технології виконання та визначити переваги проведення плазмаферезу при синдромі ендогенної інтоксикації септичного генезу;

4. На підставі ретроспективного аналізу та клінічних досліджень вивчити вплив плазмаферезу на водно-сольовий обмін та функції нирок, а саме їх водовидільну діяльність, волюмо-, іоно- та осморегуляторні функції.

Об'єкт дослідження: ендотоксикоз септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження в контексті його впливу на функціональний стан нирок.

Предмет дослідження: функціональний стан нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження під впливом дискретного плазмаферезу.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, інструментальні, статистичні.

Засоби, що будуть застосовуватися: центрифуга РС 058, плазмоекстрактор ПЭК-АМ, апарат «Кобас», фотоелектроколориметр, ЕОМ.

Наукова новизна дослідження. Вперше, на основі ґрунтовного вивчення літературних джерел, ретроспективного аналізу та власних клінічних досліджень визначено переваги проведення плазмаферезу у хворих з синдромом ендогенної інтоксикації септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження та досліджено вплив вибраного методу інтенсивної терапії ендотоксикозу на водно-сольовий обмін та функції нирок.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено, патогенетично обґрунтовано і впроваджено в практику охорони здоров'я комплексний підхід до лікування гнійно-септичних ускладнень.

Метод ґрунтується на застосуванні дискретного плазмаферезу поєданого з об'ємним навантаженням сорбілактом. При цьому досліджено осмо-, волюмо-, іонорегуляторну функції нирок в період дебюту поліорганного ушкодження.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто провів аналіз літературних джерел, здійснив розробку основних теоретичних положень роботи, асистував під час проведення сеансів дискретного плазмаферезу. Магістрант оволодів методами еферентної терапії, дослідження рівня

ендотоксикозу, функціонального стану нирок, самостійно провів набір і обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дослідження, сформулював висновки та практичні рекомендації.

Апробація матеріалів дисертації. Про хід роботи неодноразово звітувалось на засіданні кафедри анестезіології та реаніматології на етапі планування, проміжних атестацій та заключному етапі. Матеріали магістерської роботи заслухані та схвалені на Всеукраїнських та міжнародних медичних форумах і конференціях, а саме: XX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль (2016 р.), Національний Конгрес анестезіологів України, м. Дніпро (2016 р.), Британо-Український симпозиум анестезіологів, м. Київ (2016 р.), Міжнародний медико – фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених ВІМСО, м. Чернівці (2016 р., 2017р.).

Публікації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації висвітлені у 8 наукових працях: 2 статті, 6 тез у фахових виданнях.

Обсяг і структура роботи. Дослідження викладене на 70 сторінках машинописного тексту (50 сторінок основного тексту), і складається зі вступу, розділу огляду літератури та розділу результатів та обговорення власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (89 найменувань, серед яких 48 - кирилицею та 41-латиницею). Робота ілюстрована 6-ма таблицями та 6-ма рисунками.

РОЗДІЛ I

Механізми формування ендотоксикозу та роль еферентних методів лікування в його корекції.

(огляд літератури)

1.1. Основні механізми формування ендотоксикозу при поліорганному ушкодженні

Огляд літератури присвячений актуальним питанням розвитку септичного процесу та патогенетичним механізмам прогресування ендотоксикозу, як однієї із ключових ланок поліорганного ушкодження, а також, основним аспектам детоксикаційних можливостей організму та використання еферентних методів лікування ендотоксикозів.

Запальна реакція – це звична відповідь організму на інфекцію. Може бути визначеною як локальний механізм захисту на ушкодження тканини, головним завданням якої є знищення мікроорганізму - збудника й ушкоджених ним тканин. Але в деяких випадках організм відповідає на інфекцію масивною надмірною запальною реакцією.

Системна запальна реакція – це загальна активація запальної відповіді, вторинна щодо функціональної неспроможності механізмів обмеження поширення мікроорганізмів, продуктів їхньої життєдіяльності з локальної зони ушкодження.

У теперішній час запропоновано використовувати таке поняття як "синдром системної запальної відповіді" (ССЗВ - SIRS), і розглядати його як універсальну відповідь імунної системи організму на вплив сильних подразників, у тому числі й інфекцію. Подразниками є токсини (екзо- і ендотоксини) і ферменти (гіалуронідаза, фібринолізин, колагеназа, протеїназа), які виробляються патогенними мікроорганізмами. Одним із найпотужніших пускових факторів каскаду реакцій ССЗВ є ліпополісахариди (LPS) мембран грам-негативних бактерій.

В основі ССЗВ лежить утворення надмірно великої кількості біологічно активних речовин - цитокінів (інтерлейкіни ІЛ1 й ІЛ 6, фактор некрозу пухлини TNF α , лейкотрієни, γ -інтерферон, ендотеліни, фактор активації тромбоцитів, оксид азоту, кініни, гістамін, тромбоксан А2 й ін.), які мають патогенний вплив на ендотелій (порушують процеси коагуляції, мікроциркуляції), збільшують проникність судин, що призводить до ішемії тканин.

Виділяють три стадії розвитку ССЗВ (Bone R.S.,1996) [51]:

1 стадія - локальної продукції цитокінів - у відповідь на вплив інфекції протизапальні медіатори виконують захисну роль, знищують мікроби й беруть участь у процесі загоєння рани;

2 стадія - викид малої кількості цитокінів у системний кровотік - контролюється про- і протизапальними медіаторними системами, антитілами, створюючи передумови для знищення мікроорганізмів, загоєння рани й збереження гомеостазу;

3 стадія - генералізованої запальної реакції - кількість медіаторів запального каскаду в крові максимально збільшується, їхні деструктивні елементи починають домінувати, що приводить до порушення функцій ендотелію з усіма наслідками.

Генералізована запальна реакція (синдром системної запальної відповіді) на вірогідно виявлену інфекцію визначається як сепсис. У перебігу септичного процесу можна виділити різні фази розвитку [57, 70] :

- колонізація інфекції;
- місцева запальна реакція;
- розвиток синдрому системної запальної відповіді (SIRS/SARS);
- сепсис;
- тяжкий сепсис;
- поліорганне ушкодження;
- шок (зворотній, незворотній).

Однак, кульмінаційною точкою є дебют тяжкого сепсису (ТС). Останній потребує неабиякої уваги, ретельного моніторингу та індивідуального підбору заходів інтенсивної терапії, оскільки саме в цьому періоді захворювання вирішується зворотність перебігу або входження в рефрактерність (септичний шок). Дебют ТС постає у вигляді ранніх ознак поліорганного ушкодження (ПОУ), котрі маніфестують зростанням ендотоксикозу та депресією системи кровообігу, мікроциркуляції [49]. Надалі патологія переходить у сценарій взаємообтяжливого розвитку. За цих умов, ранню загрозу цілісності гомеостазу становлять порушення у волюмо- та осморегуляторній функції нирок. Волюмо- та осморегуляторні функції нирок між собою тісно пов'язані [55]. Вони формують об'єми водних секторів позаклітинного простору та концентраційні характеристики осмотично активних речовин (ОАР). Отже, саме на цьому етапі починає розвиватись поліорганне ушкодження.

Синдром поліорганного ушкодження, за визначенням більшості авторів, вважається тяжким патологічним процесом, який є варіантом продовження життєздатності людини в умовах критичного ушкодження біологічної цілісності інтегративних механізмів гомеостазу [14].

Синдром поліорганної недостатності з подальшим розвитком неспроможності є основною причиною смерті пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Сепсис виступає одним із ключових чинників його розвитку. Основним патогенетичним підґрунтям вадного кола є синдром ендогенної інтоксикації. Тому актуальним є вивчення патогенезу синдрому та особливо способів його корекції, що дозволить забезпечити вищу якість лікування хворих із тяжким сепсисом та септичним шоком [34].

СПОН – прогресивне порушення функцій двох або більше систем та органів, нездатність організму підтримувати гомеостаз без зовнішнього втручання. Концепція синдрому поліорганної недостатності започаткована ще в 70-их роках ХХ ст. Вперше клінічний випадок синдрому поліорганної недостатності був описаний N.L.Tilney et al. у 1973 році в пацієнта з

ушкодженням аорти. У подальшому вивчення синдрому поліорганної недостатності продовжено А.Е. Ваue. В.Eiseman et al. (1977) та D.E.Fry et al. (1980). Автори використовували поняття «поліорганна недостатність» як клінічний синдром, що визначається не етіологією, а загальними механізмами розвитку. У 1992 році R.C. Bone et al. ввели термін «синдром поліорганної недостатності» і дали йому визначення [51].

Поміж основних механізмів розвитку багатьох тяжких патологічних процесів, часто зовсім різних за своєю первинною суттю, а також серед головних причин летальних наслідків виділяють ендogenous інтоксикацію (ендотоксикоз) . Явища інтоксикації (з латинської: in – в, всередину; toxikon – отрута), зазвичай, супроводжують захворювання та їх ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки та нирок, порушенням процесів мікроциркуляції [31, 38].

Л.Л. Громашевська запропонувала термін «метаболічна ендogenous інтоксикація». Акцентована увага на те, що це поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендogenous токсинів (ЕТ), які утворюються внаслідок надлишку метаболічних продуктів нормального або порушеного обміну речовин чи клітинного реагування [23, 79]. Сьогодні вказаний комплекс носить назву «синдром ендogenous інтоксикації» (SEI) та включає: джерело токсемії, біологічні бар'єри, транспортні механізми, механізми біотрансформації і екскреції, ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді так званої вторинної токсичної агресії, внаслідок якої SEI значною мірою втрачає свою специфічність [13].

Оскільки SEI є поліетіологічним, можна виділити декілька причинних факторів [44], та класифікувати наступним чином:

- 1) продукційний, зумовлений надлишковим утворенням ЕТ ;
- 2) резорбційний, внаслідок всмоктування токсичних речовин з обмеженого вогнища інфекції, тканин, які розпадаються;

3) реперфузійний, при якому в системний кровотік надходять метаболіти, що накопичилися в тривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів в умовах неспроможності антиоксидного захисту;

4) ретенційний, при якому накопичення ЕТ відбувається внаслідок порушення їх виділення природними органами детоксикації; інфекційний, внаслідок надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інфекції.

У розвитку СЕІ одночасно або послідовно можуть брати участь кілька механізмів утворення ЕТ і накопичення їх у внутрішньому середовищі організму, що особливо виразно спостерігається при сепсисі.

Зіставлення експериментальних і клінічних досліджень дозволило виявити наступні стадії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації [26]:

- I стадія СЕІ – Реактивно-токсична виникає у відповідь на формування первинного деструктивного вогнища або травматичного ушкодження. Лабораторними ознаками цієї стадії є підвищення в крові рівнів молекул середньої маси (МСМ), продуктів перекисного окиснення ліпідів, зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації.
- II стадія СЕІ – стадія вираженої токсемії розвивається після прориву гістогематичного бар'єру, коли в кров потрапляють ендотоксини, що утворилися в первинному осередку інтоксикації, з подальшим поширенням і накопиченням в організмі. Залежно від стану організму, його резистентності і початкового рівня системи детоксикації та імунітету виділяють компенсовану і декомпенсовану стадії вираженої токсемії.
- III стадія СЕІ – мультиорганної дисфункції (СМОД). Спостерігається при подальшому прогресуванню патологічного процесу як наслідок тяжкого пошкодження ендотоксинами різних

органів і систем із розвитком їх функціональної декомпенсації. Клінічно ця стадія проявляється порушенням свідомості, гіпоксією, вираженою серцевою недостатністю, олігурією, явищами паралітичної кишкової непрохідності. У крові визначається висока концентрація креатиніну, сечовини, білірубіну.

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, патогенез розвитку поліорганної недостатності до теперішнього часу не вивчений. Поліорганна недостатність (поліорганне ушкодження) залишається основною причиною смерті пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії незалежно від етіологічного чинника. Поліорганне ушкодження характеризується депресією мікроциркуляції, розладами агрегатного стану крові, прогресуванням артеріальної гіпотензії, розвитком енцефалопатії, розвитком респіраторного дистрес-синдрому, ниркової та печінкової недостатності, гіпоксично-метаболічними порушеннями шлунково-кишкового тракту та, звичайно ж, зростанням ендотоксикозу [30, 31, 40].

Ендогенну інтоксикацію визначають як неспецифічний за більшістю клініко-біохімічних проявів синдром невідповідності між утворенням і виведенням як продуктів нормального обміну, так і речовин порушеного метаболізму. Пріоритетне значення при цьому набула концепція ендогенної інтоксикації як відображення наслідку порушення макроциркуляції, мікрогемолімфоциркуляції, реології, газообміну та кисневого бюджету, імунітету, протиінфекційного захисту та дизбалансу інтегративних процесів.

Ендотоксикоз (ендогенна інтоксикація) – це стадійний, схильний до прогресування та генералізації, багатоступеневий патологічний процес, зумовлений накопиченням у кров'яному руслі речовин ендогенного походження, які здійснюють пошкоджуючу дію на біологічні об'єкти (мембрани клітин, органи, системи). Морфологічною основою інтоксикації є субклітинні взаємодії між токсином (лігандом) та рецептором, що ініціює розлади балансу гуморальних регуляторних систем, наприклад, фермент – антифермент, оксидант – антиоксидант, цитотоксин – антицитотоксин.

Наслідком взаємодії, що відбулася, є зміна тих або інших біохімічних процесів, порушення функціонального стану тканин і органів. У кров'яному руслі здорової людини токсиканти знаходяться у стані балансу, котрий є відображенням рівноваги між двома процесами – утворенням токсинів та їх елімінації. Дизбаланс зумовлений, в першу чергу, функціональною недостатністю однієї або декількох систем елімінації (імунна система крові, детоксикаційні властивості печінки, легенів, шлунково-кишкового тракту, шкіри та нирок). У свою чергу, недостатність органів елімінації може бути зумовлена гіперпродукцією токсинів, що перевищує екскреторні можливості, або є результатом ураження, “інвалідизації” власне цих систем [44, 70].

Через це причини розвитку синдрому умовно можна розподілити на дві групи. До першої групи належать деструктивні процеси, в результаті котрих в організмі нагромаджується надлишок проміжних та кінцевих продуктів обміну речовин, які спричиняють токсичну дію на гомеостатичні системи. Друга група – порушення функціонального стану фізіологічних систем організму, що відповідають за зв'язування, інактивацію та елімінацію як природних метаболітів, так і токсичних продуктів. Первинне пошкодження вказаних систем або зрив їх адаптації та компенсації при будь-якому патологічному процесі спричиняє виникнення синдрому інтоксикації [30, 65].

Не менш важливим чинником синдрому ендогенної інтоксикації є пошкодження бар'єрних систем і утворень, які за нормальних умов перешкоджають проникненню токсичних речовин у міжклітинну рідину та клітини. Первинні порушення обміну речовин, що пов'язані з недостатнім надходженням до організму природніх ад'ювантів, необхідних для здійснення нормальних анаболічних процесів; інші порушення, наслідком яких є підвищення процесів катаболізму та спотворення біосинтетичних процесів також є причиною підвищення концентрації токсичних метаболітів.

В останні роки широке розповсюдження отримала концепція сутності ендогенної інтоксикації: виникнення системного (генералізованого)

запалення (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [53], до якого можуть призвести різноманітні патологічні процеси як інфекційного, так і неінфекційного генезу.

Структура ендотоксикозів залежить від накопичення певних груп токсикантів [31]:

1) продукти нормального обміну речовин (сечова кислота, сечовина, глюкуронід білірубину тощо);

2) сполуки, що в надлишку утворилися внаслідок порушення метаболічних процесів (кетонові тіла, аміак);

3) продукти розпаду тканин із вогнищ тканинної деструкції та/або травної системи при порушенні бар'єрної функції мембран (індол, скатол, фенол тощо);

4) компоненти та ефектори регуляторних систем, що утворились чи накопичились у патологічних концентраціях;

5) активовані ферменти (лізосомальні, протеолітичні, продукти активації калікреїн-кінінового каскаду, системи згортання крові та фібринолізу тощо);

6) медіатори запалення, біогенні аміни, цитокіни, простагландини, лейкотрієни, білки гострої фази запалення тощо;

7) біологічно активні сполуки, що утворилися внаслідок перекисного окиснення ліпідів;

8) мікробні токсини (екзо- та ендотоксини) та інші фактори агресії мікроорганізмів (патогенних, умовно-патогенних та непатогенних);

9) імуносторонні продукти клітинного чи тканинного розпаду, антигени, імунні комплекси.

Специфічними мішенями для ендотоксинів є клітини сполучної тканини, макрофаги, нейтрофільні лейкоцити, тромбоцити та ін. Наслідком дії ендотоксинів є індукція цитокінів та інших біологічно активних субстанцій, що спричиняють прозапальні фактори (фактор некрозу пухлин – альфа (TNF- α), інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15, еластаза

нейтрофілів, протеїназа, хемоатрактантні білки моноцитів 1 і 2, фактор інгібіції лейкемії (D-фактор), тромбоксан, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), адгезивні розчинні молекули, вазоактивні нейропептиди, фосфоліпаза A2, тирозинкіназа, активний кисень, простациклін тощо.

Класифікації токсинів ендogenousного походження передбачають групування залежно від молекулярної маси або за оптичною щільністю. За розміром ендотоксичні субстанції розподіляються на три групи: до першої групи входять токсини, які мають переважно дизметаболічне походження і мають розмір < 200 нм; до другої – токсини, що мають парайнфекційне походження і мають середні розміри в межах 200-250 нм; до третьої – токсини, що мають великі розміри > 250 нм і утворюються в результаті резорбції продуктів клітинної деструкції [34].

Середньомолекулярні токсини (середні молекули, молекули середньої маси, середньомолекулярні олігопептиди) є маркерами ендogenousної інтоксикації [29]. До їх складу входять олігоцукри, похідні глюкуронових кислот, поліаміди, глюкагон, вітаміни, нуклеотиди, та ін. Молекули середньої маси (розмір від 500 до 5000 Д) у здорових людей є звичайними продуктами життєдіяльності організму і близько 95% їх ефективно виводиться нирками [80].

Крім того, існує ще велика група небілкових середньомолекулярних і низькомолекулярних речовин – метаболітів (МСМ і МНМ), біологічна активність яких, у високих концентраціях, варіює між межею підтримки гомеостазу та альтеруючою дією. До них відносяться сечовина, креатинін, білірубін та ін.

Молекули середньої маси значною мірою визначають характер розвитку ендотоксикозу внаслідок їх впливу на основні гомеостатичні системи. Їх токсична дія пов'язана із роз'єднуючим впливом на процеси окисного фосфорилування, ушкодженням фізіологічної проникливості клітинних мембран та мембранного транспорту, мембранодеструктивною дією. При ендотоксикозах спостерігається пригнічення імунної системи,

зокрема, фагоцитозу, Т-клітинного та гуморального імунітету. Крім цього, середні молекули сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують у них утилізацію глюкози, знижують синтез глобіну і синтез ДНК в еритроблестах [8,14].

Залежно від вмісту речовин з високою, низькою та середньою молекулярною масою (ОП, МНМ і МСМ) у плазмі крові, еритроцитах і сечі в розвитку гострого ендотоксикозу розрізняють п'ять фаз інтоксикації:

1) компенсаторна (латентна) – збільшення вмісту речовин з МНМ і МСМ в еритроцитах без значного їх збільшення у плазмі крові;

2) неповна компенсація (накопичення токсичних продуктів) – значне підвищення рівня речовин з МНМ і МСМ в еритроцитах при помірному їх збільшенні та ОП в плазмі крові;

3) тимчасова декомпенсація систем і органів детоксикації – висока концентрація речовин з МНМ і МСМ в еритроцитах і плазмі крові, що засвідчує розвиток печінково-ниркової недостатності (підвищення концентрації сечовини, креатиніну, внутрішньоклітинних ферментів у плазмі крові і зниження їх рівня в сечі);

4) незворотна декомпенсація систем і органів детоксикації (мембранна неспроможність) – кількість вмісту речовин МНМ і МСМ та ОП в плазмі крові збільшується (в 3-4 рази вище норми), а в еритроцитах – зменшується, що вказує на ушкодження еритроцитарної мембрани;

5) термінальна – низький вміст речовин катаболічного характеру МНМ і МСМ у плазмі крові й еритроцитах при високій концентрації ОП у плазмі крові.

На думку деяких авторів, визначення токсичних речовин із високою, низькою та середньою молекулярною масою при сепсисі мають недостатню інформаційну цінність. Експерти Російської Асоціації Спеціалістів стосовно Хірургічних Інфекцій (РАСХИ), Європейського товариства інтенсивної терапії та ін. не вважають доцільним визначення речовин із низькою та середньою молекулярною масою при тяжкому сепсисі.

Згідно із сучасними поглядами на доказову медицину актуальною є розробка методології доказової біохімічної оцінки тяжкості стану хворих у розвитку ендотоксикозу при невідкладних станах. Автори використали дві групи методів оцінки балансу реакцій вільно-радикального окиснення та антиоксидантного захисту. Це дозволяє більш глибоко проаналізувати клініко-біохімічні аспекти ендогенної інтоксикації та прогнозувати наслідок захворювання. Шейман Б.С., Трещинський А.І. (2001), вивчаючи структуру ендотоксикозів різного генезу та показники цитолітичної активності, визначили, що важливим моментом є наявність та міцність зв'язку токсинів з фракціями плазми крові. За даними деяких авторів, токсини параінфекційного походження часто не мають міцного зв'язку з білками-носіями (альбуміновою та глобуліновою фракціями плазми), а крупномолекулярні токсини, що утворюються при клітинній деструкції, мають надміцний зв'язок з фракціями плазми, що несуть токсини.

Також у патогенезі ендотоксикозу вирізняють три основні стадії:

- перша (перша доба) – накопичення деструктивного потенціалу;
- друга (2-3 доба) – високий ступінь ушкодження мембран клітин (патологічне каналотворення);
- третя (4-6 доба) – пригнічення системи природної дезінтоксикації з розвитком токсемії та поліорганного ушкодження [60].

Аналіз літератури з проблеми синдрому поліорганного ушкодження засвідчив, що ендотоксикоз вважається його провідним синдромом та завжди супроводжує розвиток даного патологічного стану, ініціюючи каскад ушкоджень, особливо за умов коморбідності. На цю пору стратегія інтенсивної терапії ендотоксикозу, за рахунок поліморфізму патогенетичних ланок його формування, є індивідуальною.

1.2. Значення природних механізмів детоксикації та еферентних методів у лікуванні ендотоксикозу

Основними принципами лікування станів, що супроводжуються виникненням ендотоксикозу, є:

- усунення причини (за можливості) – лікування основного захворювання та його ускладнень;
- посилення процесу видалення ендотоксичних речовин (ендотоксинів) з організму і корекція порушень, що виникли в результаті реалізації патологічного процесу [5, 8].

Детоксикація, як один із важливих механізмів хімічної резистентності – це комплекс біохімічних та біофізичних реакцій організму, що спрямовані на збереження хімічної сталості, яка забезпечується системами природної детоксикації (усунення токсичних речовин екзо- та ендogenous походження). Прийнято розрізняти дві основні детоксикаційні системи, що сформувалися як природний захисний механізм за умов безперервного контакту організму з численними факторами хімічної та бактеріальної природи:

- монооксигеназна система печінки (мікросомальна – за участю ферментів Р-450 та немікросомальна – у складі специфічних ферментів біотрансформації гідрофобних та гідрофільних речовин);
- імунна система.

Крім цього, існує ще система екскреторних органів (шлунково-кишковий тракт, нирки, легені, шкіра). Перераховані системи є складовими функціональної системи детоксикації (ФСД) організму.

Центральну частину ФСД займає біотрансформація токсинів та токсичних субстанцій. Завдяки біотрансформаційним механізмам, які в основному реалізує мікросомальна система печінки, більша частина продуктів обміну та ендотоксичних факторів із вогнищ ендogenous інтоксикації, перетворюється в менш токсичні, водорозчинні сполуки.

На першому етапі детоксикації підключаються механізми розведення

(стресова відповідь на агресію із затримкою натрію та води; розширення позаклітинного рідинного простору) та фізичної іммобілізації (сорбції) токсичних речовин як на клітинних (еритроцити, клітини ретикулоендотеліальної системи (РЕС), епітелій шлунково-кишкового тракту), так і на позаклітинних (мукополісахариди, колаген, еластин та інші колоїди) структурах. Серед білкових субстратів тканинної рідини та крові важливе місце займає альбумін зі своїми вільними активними центрами. На зв'язувальну здатність альбуміну впливають різні фізико-хімічні фактори: іонна сила та іонний склад плазми крові, зокрема, концентрація водневих іонів; температура внутрішнього середовища [Миллер Ю.И., 1995].

Фізико-хімічна іммобілізація лежить у основі функцій імунної системи:

1) взаємодія “антиген-антитіло” з утворенням імунних комплексів, які можуть бути циркулюючими або преципітованими в мікроциркуляторному руслі уражених органів;

2) наступна санація циркулюючої крові макрофагами – активованими лімфоцитами;

3) фагоцитоз крупномолекулярних речовин рухливими макрофагами – нейтрофілами;

4) накопичення патологічних токсинів у макрофагах печінки та селезінки. В основі дії практично всіх ланок імунної системи (розпізнавання антигенів, фагоцитоз, взаємодія антигену з антитілом, комплементом, імуноглобулінами та клітинними мішенями) лежать фізико-хімічні процеси (рецепція, прилипання, адгезія та адсорбція).

В організмі існують, так звані, урівноважені системи, зокрема, “перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист”, які здійснюють хімічну іммобілізацію токсичних речовин під час розвитку ендотоксикозу.

Третім компонентом ФСД є екскреторні механізми детоксикації, що реалізуються за рахунок функціонування нирок, шлунково-кишкового тракту, легень, потових та сальних залоз. Шлунково-кишковий тракт як орган екскреції відіграє роль одного з найбільш важливих шляхів

компенсації розладів у ФСД. Через кишечник проходить 15-19 літрів ультрафільтрату плазми крові, який екскретується в кишечнику з соками і всмоктується в товстій кишці. Він має важливу роль у виведенні з організму ліпідів і, зокрема, холестерину, кінцевих продуктів обміну гемоглобіну (білірубін та ін.) в регуляції водно-електролітного обміну. При патології у випадку неспроможності нирок із калом можуть видалятися: сечовина, креатинін, сечова кислота, феноли та ін.

Головним органом екскреції токсинів є нирки. Нирками виводяться не лише кінцеві продукти азотистого обміну, електроліти, амоній, але й сполуки, що не утворюються в організмі. Нирки елімінують продукти, що утворюються з комплексу “антиген-антитіло”, перетравлені фагоцитами залишки мікроорганізмів (бактерій, вірусів, простіших).

Нормальна функція ФСД забезпечує достатньо надійне очищення організму від екзо- та ендогенних токсичних речовин при концентрації їх у крові, що не перевищує певного порогового рівня. У протилежному випадку виникає їх накопичення.

Обґрунтування застосування різноманітних лікувальних заходів із включенням інтра- та екстракорпоральних методів детоксикації здійснюється на основі аналізу стану ФСД організму та неспроможності окремих його ланок. Виникає потреба у підтримці (“асистенція”, “протезування”) складових ФСД.

Традиційним методом детоксикаційної терапії є інфузія гемодилувантів або кровозамінників детоксикаційної дії (ізотонічні розчини натрію хлориду та глюкози). Перевага надається полііонним розчинам, котрі модулюють склад позаклітинної рідини (рінгер-лактат, рінгер-бікарбонат, хлосоль, ацесоль та ін.). Збільшення після вливання розчинів об’єму плазми та розширення позаклітинного рідинного середовища зменшують позаклітинну та внутрішньосудинну концентрацію ендогенних токсичних речовин. Це сприяє переходу токсинів із клітинних мембран та з тканин у мобільну позаклітинну рідину. Як наслідок настає зниження ступеня

ендогенної інтоксикації та стримування прогресування ендотоксикозу в організмі [73].

Необхідно пам'ятати, що детоксикаційний ефект від інфузійної терапії можливий лише у тих випадках, коли токсини не мають міцного зв'язку з білками-носіями або рецепторними молекулами і можуть легко долати нирковий бар'єр при збільшенні діурезу (форсований діурез). Об'єм інтерстиційного простору складає 15-16% маси тіла (близько 10 л.), а плазми – 4-5% (близько 3 л.). Для того, щоб зменшити концентрацію розчинених токсинів у два рази – необхідно ввести й утримати в організмі близько 13 л. рідини, що безумовно, спричинить виникнення набряків.

На думку авторів [Георгиянц М.А. и др., 2008] інфузійний розчин до дезінтоксикаційної дії, повинен мати наступні властивості:

- оптимізувати перфузію тканин з метою покращання умов для дифузії токсичних речовин із уражених клітин, тканин та органів у загальний кровотік;
- викликати гемодилуцію, яка супроводжується зниженням концентрації токсичних речовин у плазмі крові;
- форсувати діурез, у результаті чого токсини й метаболіти, що здатні долати геморенальний бар'єр, виводяться з організму;
- підтримувати функціональний стан гепатоцитів, які забезпечують активний метаболізм низки ендо- та екзотоксинів;
- усувати наслідки інтоксикаційного синдрому (метаболічний ацидоз, дизелектролітні порушення та ін.).

Цим критеріям відповідає група інфузійних розчинів відносно нового покоління на основі багатоатомних спиртів – сорбілакт, реосорбілакт, ксиліт, що, у свою чергу, визначає доцільність їх застосування з метою детоксикації при гнійно-септичних та інших захворюваннях [І.П.Шлапак та співавт. 2006].

Поряд із інтракорпоральними методами детоксикації, у клінічній практиці широко застосовуються й екстракорпоральні методи. Зокрема, гемодіаліз, плазмосорбція, кріоплазмосорбція, плазмаферез, ультрафіолетове

опромінення крові, електрохімічна дисоціація та ін. Високу ефективність у лікуванні ендотоксикозу та відносно невисоку собівартість показав метод дискретного плазмаферезу.

Лікувальний плазмаферез (ПФ) – це процедура, при якій разом із плазмою з організму видаляються токсичні метаболіти та продукти екзо- та ендогенного походження, які визначають тяжкість і тривалість ендотоксикозу [8].

Залучення до комплексної терапії хворих із гнійним перитонітом дискретного плазмаферезу сприяє елімінації крупно- та середньомолекулярних сполук, та, в цілому, здійснює позитивну дію на клінічний перебіг захворювання. Знижується рівень токсемії, стимулюється гуморальна та Т-клітинна ланки імунітету, поряд із зниженням інтоксикації, знижується інтенсивність розладів гемодинаміки та дихання, відмічається достовірна позитивна динаміка Т-клітинного імунітету і фагоцитозу.

Суттєвим недоліком лікувального плазмаферезу є видалення разом із токсинами речовин, котрі відіграють важливу роль у підтримці та регуляції гомеостазу (білки, гормони, вітаміни тощо). Надмірне їх видалення може спричинити шкоду хворому й перевищити користь від видалення токсичних речовин. Необхідно зазначити, що ресинтез видалених білків та ліпідів при повноцінному харчуванні відбувається приблизно через 3 доби. За цей період відбувається й накопичення токсинів. Проте, ріст ендотоксинів проходить із запізненням, порівняно з відновленням нормальних компонентів плазми, тому рівень інтоксикації знижується з кожною наступною процедурою.

Згідно із сучасними уявленнями, методи екстракорпоральної детоксикації, в тому числі й плазмаферез, при їх ізольованому застосуванні, елімінують лише токсини, що циркулюють у крові, в той час як їх значна частина знаходиться у, так званих, тканинних депо. Вони продовжують негативно впливати на організм. Тому ефективність екстракорпоральних методів детоксикації з цієї причини обмежена “дренажними” властивостями системи детоксикації. Актуальним у вирішенні вказаної проблеми є розробка

способів зміни напрямку потоку токсинів на вимивання їх із тканин у циркулюючу кров з наступним видаленням за допомогою екстракорпоральних методів.

Необхідною умовою проведення плазмаферезу є адекватне відновлення втрат плазми. У компенсованих хворих без надмірного дефіциту плазмових компонентів однократне видалення 25-30% ОЦП не викликає суттєвих зрушень гомеостазу при адекватній заміні кристалоїдними розчинами. Адекватним вважається таке відшкодування, котре в 1,5-2 рази більше, ніж об'єм ексфузії плазми. Оскільки при заміщенні кристалоїдними розчинами знижується колоїдно-осмотичний тиск плазми, частина рідини переміщується до інтерстицію. Якщо проводити заміщення видаленої плазми 1:1, то через 1-2 години після проведення процедури може виникнути гіповолемія. Попереднє заміщення плазми повинно відбуватися протягом всього сеансу ПФ. Використання осмотично активних кровозамінників дозволяє впливати на осмолярність та перерозподіл рідини між водними секторами [38].

На сьогоднішній день не вистачає достатніх відомостей про вплив ендотоксикозу, зумовленого гнійно-септичними ускладненнями, на функціональний стан нирок (як компонент природної системи детоксикації). Недостатньо з'ясованими залишаються питання впливу поєданого застосування плазмаферезу та інфузії сорбілакту на рівень ендотоксикозу у даної категорії хворих. Ці питання стали метою наших досліджень.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика груп хворих

Для вивчення функціонального стану нирок, рівня ендотоксикозу, розробки патофізіологічно обґрунтованого та клінічно ефективного методу детоксикації (дискретний плазмаферез, поєднаний з інфузією сорбілакту) було обстежено та проліковано 60 хворих – з них 33 чоловіків та 27 жінок, віком 24-67 років. Пацієнти проходили лікування в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії обласної клінічної лікарні м. Чернівці. Лабораторні дослідження проводилися на базі лабораторій обласної лікарні та Чернівецького обласного діагностичного центру.

Таблиця 2.1

Характеристика груп хворих

Чоловіки	33
Жінки	27
Всього	60

У віковому співвідношенні дана група характеризувалась наступним чином.

Таблиця 2.2

Вік	20-44 років	45-59 років	60-74 років
Кількість	19	29	12

Дослідження відносяться до відкритих, рандомізованих, проспективних та контрольованих.

У всіх пацієнтів маніфестувала хірургічна патологія: поширений гнійний перитоніт (внаслідок перфоративної виразки шлунку або ДПК, деструктивного холециститу, деструктивного апендициту, закритої травми органів черевної порожнини), деструктивний панкреатит, субфасціальні флегмони, пельвіоперитоніт, карбункул нирки, апостематозний нефрит. У всіх відібраних хворих відмічався виражений ендотоксикоз в період дебюту поліорганного ушкодження.

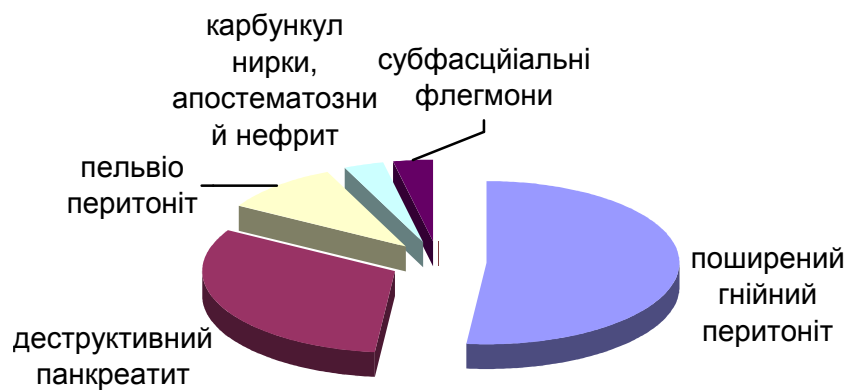


Рис. 2.1 Групи хворих за етіологічним чинником ендотоксикозу

Для належного дизайну хворі основної групи поділялися за ступенем тяжкості, який оцінювали за системою Н.Selye – І.А.Єрґохінім [15]. Нами було дещо модифіковано дану класифікацію: кожен систему ранжовано в систему балів (від 4 до 1):

- 31-29 балів – помірні порушення гомеостазу;
- 28-22 бали – значні порушення гомеостазу;
- 21-9 балів – загрозливі для життя порушення гомеостазу;
- 8 балів і менше – критичні порушення гомеостазу.

Для більш оперативної оцінки стану хворого застосовували визначення ступеню ендотоксикозу за шкалою множинної органної дисфункції (MODS) [21], котра дозволяє швидко оцінити стан хворого.

Комплексна оцінка ендогенної інтоксикації проводилась шляхом визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації та рівня молекул середньої маси в плазмі крові, на основі яких далі проводився розрахунок клітинно-гуморального індексу інтоксикації за формулою: $KPI = LI \cdot (MCM \cdot 10)$. Згідно загальноствановленої шкали KPI, на основі отриманих даних визначався ступінь інтоксикації [20]:

- 1-6 – нормальні показники;
- 7-13 – легка ступінь інтоксикації;
- 14-35 – середня ступінь інтоксикації;
- 36-67 – тяжка ступінь інтоксикації;
- 68- вкрай важка ступінь інтоксикації.

У всіх хворих за клініко-біохімічними та біологічними показниками мав місце ендотоксикоз із значними порушеннями гомеостазу. На етапі розробки та оптимізації методів лікування ендотоксикозу, зумовленого гнійно-септичними ускладненнями, сеанси плазмаферезу проводили згідно загальноприйнятої методики, котра полягала в проведенні традиційного середньооб'ємного дискретного плазмаферезу, де в якості інфузійної терапії використовували глюкозо-сольовий розчин (Рінгера-лактатний + глюкоза), а також розчин Сорбілакт.

Усі пацієнти отримували хірургічну санацію септичних вогнищ, традиційну інтенсивну терапію (належна інфузійна та антибактеріальна терапії, симптоматичне лікування), також еферентні методи детоксикації, а саме дискретний плазмаферез.

Рандомізацію досліджень забезпечував випадковий розподіл хворих на контрольну та досліджувані групи, а саме: I група – контрольна, до неї увійшли хворі із ССЗВ, які відповідали загальноновстановленим клінічним критеріям (R.Vone 1996 р.). Хворим даної групи ПФ не проводився.

До досліджуваних груп увійшли хворі (рис.2.1) з вираженим ендотоксикозом в періоді дебюту поліорганного ушкодження. Пацієнтам даних груп дискретний плазмаферез доповнювали в якості “об’ємних” навантажень ГСР (II група) та розчином Сорбілакту (III група). В ході дослідження цих двох груп виділяється два періоди: контрольний – до проведення ПФ та дослідний – після проведення ПФ.

У дизайн досліджень увійшли: критерії включення, критерії виключення та критерії припинення проведення плазмаферезу. До критеріїв включення увійшли хворі з гнійно-септичними ускладненнями з генералізованими порушеннями гомеостазу (27-20 балів за Н.Selye – І.А.Єрюхіним, та 36-67 балів за визначенням КГП). Критерії виключення: хворі, у котрих порушення гомеостазу складала менше 20 балів за Н.Selye – І.А.Єрюхіним, та більше 67 балів за КГП. Тобто, це хворі з декомпенсованими порушеннями серцево-судинної системи (де проводилася медикаментозна підтримка серцево-судинної діяльності), дихальної системи (пацієнти, котрим проводилася штучна вентиляція легень), хворі з патологічними станами, при яких проведення об’ємного навантаження є протипоказаним.

У ході виконання роботи були визначені також критерії припинення сеансів дискретного ПФ: покращання стану та перехід їх до групи з помірними порушеннями гомеостазу, що не потребували застосування еферентних методів лікування (більше 27 балів за Н.Selye – І.А.Єрюхіним та менше 35 балів за КГП).

2.2. Методи дослідження функцій нирок

Дослідження показників функціонального стану нирок проводилося безпосередньо перед та після ПФ. Діурез досліджували із катетеризованого сечового міхура.

Концентрацію натрію, калію в плазмі крові та сечі визначали за методом полум'яної фотометрії, вміст креатиніну – колориметрично, за методом Поппера (кольорова реакція Яффе) концентрацію осмотично активних речовин – кріоскопічним методом.

Наступним кроком був математичний розрахунок показників функцій нирок, зокрема: абсолютна та відносна реабсорбція води; кліренс осмотично вільної води; швидкість клубочкової фільтрації; концентраційний індекс креатиніну; фільтраційний заряд натрію; реабсорбовану фракцію натрію; кліренс натрію; екскрецію натрію; концентрацію калію в плазмі крові; екскрецію калію та його концентрацію в сечі; кліренс калію; екскрецію осмотично активних речовин та ін.

2.3. Методика проведення плазмаферезу хворим з ендотоксикозом септичного генезу

В основі режимів проведення ПФ (швидкість проведення процедури, вид та доза замісних розчинів, кількість виділеної за сеанс плазми) лежить концепція реверсу рідин у позаклітинному просторі, зокрема між інтерстицієм та судинами (Закон Старлінга), відмічається ефект, так званого, «лаважу» позаклітинного простору.

До сеансів дискретного плазмаферезу від хворого отримували “інформовану згоду” на проведення даного виду лікування.

В III групі хворих об'ємне навантаження проводили розчином Сорбілакту (склад: сорбітол 200 г/л, натрію лактат 19 г/л, натрію хлорид 6 г/л, кальцію хлорид 0,1 г/л, калію хлорид 0,3 г/л, магнію хлорид 0,2 г/л;

осмолярність 1670 мосм/л.) із розрахунку 4-5 мл/кг маси пацієнта упродовж 25-30 хв. Далі здійснювали ексфузію крові за допомогою мембранного плазмодіалізатора упродовж 25-30 хвилин із розрахунку (по плазмі крові) 4-5 мл/кг маси тіла пацієнта. Після розділу крові, формені елементи повертали до судинного русла. Далі все вищезазначене повторювали, до досягнення кількості ексфузії плазми за один сеанс – 8-10 мл/кг маси тіла пацієнта (600 -700 мл плазми).

У II групі досліджуваних хворих дискретний плазмаферез проводили аналогічним чином, однак в якості об'ємного навантаження замість Сорбілакту застосовували глюкозо-сольовий розчин: до флакону розчину Рінгер-лактатного 400мл (до складу входить: натрію хлориду – 6 г, калію хлориду – 0,3 г, кальцію хлориду – 0,2 г, натрію лактату – 3,1 г) додавали 100 мл 40% глюкози. Отриманим розчином проводили об'ємне навантаження під час проведення плазмаферезу із розрахунку 16-20 мл/кг маси тіла хворого за сеанс ПФ. За час операції кількість видаленої плазми складала 7-9 мл/кг маси тіла пацієнта.

На період проведення досліджень, хворі не отримували діуретиків. Тривалість кожного сеансу плазмаферезу складала в середньому 140-160 хв.

2.4. Методика визначення ступеню ендотоксикозу у хворих із гнійно-септичними ускладненнями (визначення МСМ)

Визначення середньомолекулярних пептидів (МСМ) має важливе значення в оцінці рівня ендогенної інтоксикації. Ендогенні речовини, молекулярна маса котрих значно переважає масу низькомолекулярних е токсичними ендогенними компонентами. Середні молекули – ендогенні компоненти, молекулярна маса котрих складає від 500 до 5000 дальтон, відносяться до білкових токсинів. До МСМ належать більше 30 пептидів із агресивною біологічною активністю. Рівень середніх молекул у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі $\lambda=254$ нм.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу плазмаферезу на функціональний стан нирок при ендотоксикозі септичного генезу в період формування поліорганного ушкодження.

Завдання дослідження полягало у вивченні впливу плазмаферезу поєданого з інфузією Сорбілакту на водовидільну діяльність, волюмо-, іоно-, та осморегуляторну функції нирок за умов гнійно-септичних ускладнень у хворих.

В дослідженні функціонального стану нирок при ендотоксикозі, зумовленому ГСУ взяли участь 60 хворих. Всі вони страждали гнійно-септичними ускладненнями з системним порушеннями гомеостазу (27-20 балів за Н.Selye – I.A.Єрьюхіним) та 5-10 балів за системою MODS. Усі пацієнти отримували хірургічну санацію, традиційну інтенсивну терапію, зокрема – належну інфузійну терапію, антибіотикотерапію, симптоматичне лікування та дискретний плазмаферез.

Дослідження функціонального стану нирок проводились за 3–4 год до сеансу плазмаферезу, впродовж ПФ та за першу добу після сеансу. Забір крові проводили з підключичної вени або периферичних вен. Діурез досліджували із заздалегідь катетеризованого сечового міхура. Надалі визначали необхідні показники.

3.1. Вплив дискретного плазмаферезу на водовидільну діяльність нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу

У даних дослідженнях вивчено вплив дискретного плазмаферезу на водовидільну діяльність нирок за умови ендотоксикозу, зумовленого гнійно-септичними ускладненнями. Першу групу хворих (n=15) склали

пацієнти, у котрих мав місце синдром системної запальної відповіді. До другої групи хворих (n=28) належали хворі з ендотоксикозом, зумовленим гнійно-септичними ускладненнями, котрим поряд із хірургічною санацією та адекватною інтенсивною терапією проводили сеанси дискретного ПФ, де в якості об'ємного навантаження застосовували глюкозо-сольовий розчин (Рінгер-лактатний + глюкоза). Третя група налічувала 32 хворих з ендотоксикозом, зумовленим гнійно-септичними ускладненнями, хворі даної групи отримували лікування аналогічне, що й хворі другої групи, лише під час проведення плазмаферезу в якості об'ємного навантаження використовували Сорбілакт (табл. 3.1).

Аналізуючи отримані данні було встановлено, що показники діурезу у хворих I та II, III груп (до плазмаферезу) суттєво не відрізнялися. Після проведення сеансу ПФ у хворих II групи, діурез вірогідно збільшився на $0,5 \pm 0,21$ мл/хв або $42 \pm 17,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У хворих III групи, де сеанси дискретного плазмаферезу супроводжувався інфузією Сорбілакту, спостерігалось статистичне підвищення діурезу на $0,8 \pm 0,33$ мл/хв, тобто $100 \pm 41,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Таблиця 3.1

Вплив дискретного плазмаферезу на водовидільну діяльність нирок
у хворих з ендотоксикозом ($M \pm m$)

Показники	Умови	ССЗВ	ПФ+ГСР	ПФ+С
		I група, n=15	II група, n=28	III група, n=32
1	2	3	4	5
Діурез, мл/хв.	A	$0,9 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,05$
	B	—	$1,2 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,08^{**}$
	p	—	***	***

Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	A	110±3,1	81±2,8*	79±2,6*
	B	—	84±2,9	95±2,9**
	P	—	p>0,05	***
Відносна реабсорбція води, %	A	99,18±0,15	99,13±0,13	98,99±0,11
	B	—	98,47±0,14	98,31±0,12
	P	—	***	***

Примітки:

I група – хворі із синдромом системної запальної відповіді;

II група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, яким об'ємне навантаження під час проведення плазмаферезу проводилося глюкозо-сольовим розчином;

III група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час дискретного плазмаферезу проводилося Сорбілактом;

A – хворі до проведення сеансу плазмаферезу;

B – хворі після проведення сеансу плазмаферезу.

*/ $p \leq 0,05$ – достовірність змін показників між I групою та II групою, III групою (умова A);

**/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників у хворих між II групою та III групою (умова A або B);

***/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників між групою A та групою B.

При подальшому аналізі отриманих даних, а саме, визначенні швидкості клубочкової фільтрації виявлено, що дані показники у хворих II та III груп були вірогідно нижчими в порівнянні з хворими I групи (хворі з ССЗВ). У II групі хворих після сеансу ПФ швидкість клубочкової фільтрації змінювалася незначно. У пацієнтів III групи - спостерігалось вірогідне зростання ШКФ на $16 \pm 5,2$ мл/хв, або $20 \pm 6,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У відсотковому співвідношенні зростання даного показника склало 21-23 % у порівнянні з хворими, котрі отримували глюкозо-сольовий розчин в якості об'ємного навантаження.

Показники абсолютної реабсорбції води у II та III групах хворих на початку досліджень були вірогідно нижчими, ніж у хворих із синдромом системної запальної відповіді (рис. 3.1). Після сеансу плазмаферезу у II групі хворих абсолютна реабсорбція води суттєво не змінювалася. В III групі - даний показник отримав статистичне збільшення на $15,2 \pm 5,4$ мл/хв (Δ , $p \leq 0,05$), що складає $16 \pm 5,8\%$ (Δ , $p \leq 0,05$).

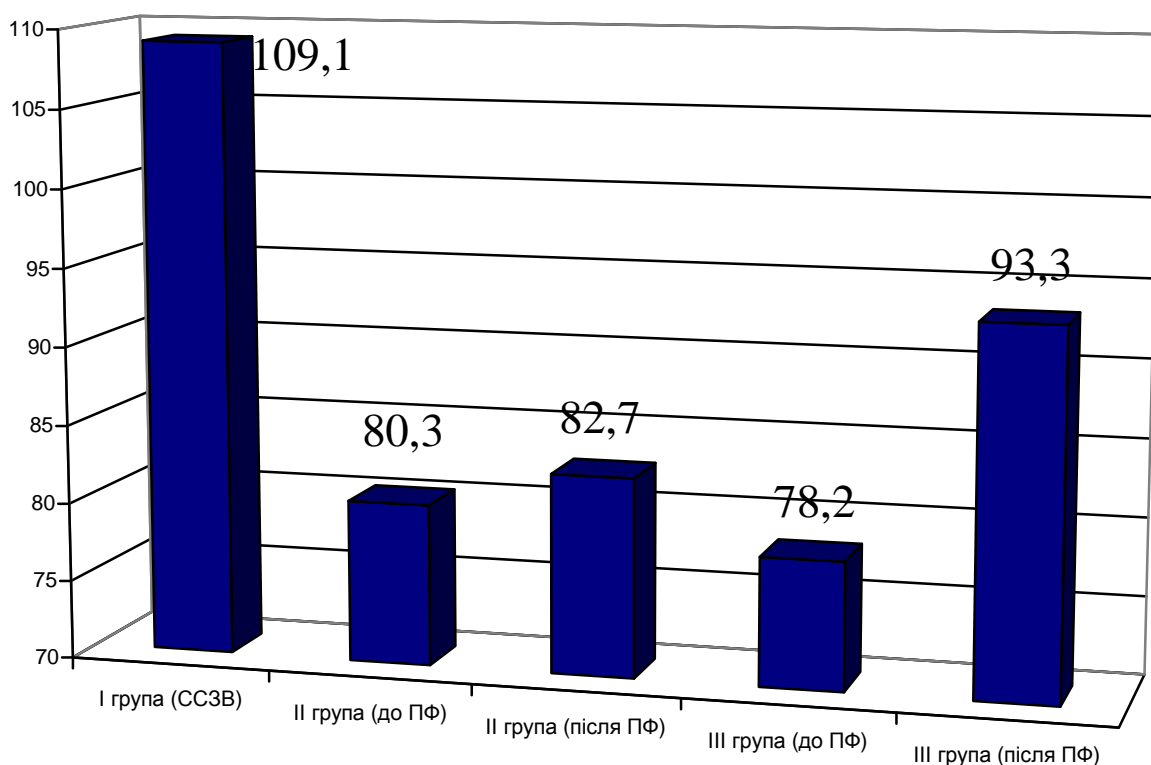


Рис. 3.1 Вплив дискретного плазмаферезу на абсолютну реабсорбцію води

Примітка: по вертикалі – абсолютна реабсорбція води, мл/хв
по горизонталі – періоди дискретного плазмаферезу

Щодо показників відносної реабсорбції води, то у хворих усіх трьох груп до плазмаферезу вони мали приблизно однакові значення. В процесі проведення сеансів ПФ показники в II групі вірогідно знижувалися на $0,66 \pm 0,27\%$ (Δ , $p \leq 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася і у хворих III групи, відповідно, на $0,68 \pm 0,28\%$ (Δ , $p \leq 0,05$).

З огляду на вищезазначене можна зробити висновок, що дискретний плазмаферез, поєднаний із інфузією глюкозо-сольового розчину призводить до збільшення діурезу за рахунок зменшення реабсорбції води в канальцях нирок. Плазмаферез, поєднаний з інфузією Сорбілакту також призводить до збільшення діурезу, як за рахунок збільшення ШКФ, так і за рахунок зниження реабсорбції води в канальцях нирок.

3.2. Вплив дискретного плазмаферезу на волюморегуляторну функцію нирок у хворих із ендотоксикозом септичного генезу (за натрієм)

Розподіл хворих на групи аналогічно розділу 3.1. У даних дослідженнях вивчено вплив дискретного плазмаферезу на волюморегуляторну функцію нирок (табл. 3.2).

Звертає на себе увагу те, що у хворих усіх трьох груп концентрація натрію в плазмі крові мала приблизно однакові значення, що можливо, зумовлено адекватною інтенсивною терапією хворих із гнійно-септичними процесами. Після плазмаферезу у пацієнтів II групи вміст натрію в плазмі крові суттєво не змінювався. В III групі, де об'ємне навантаження проводилось Сорбілактом, спостерігалось вірогідне збільшення концентрації натрію в плазмі крові на $6 \pm 1,8$ ммоль/л, тобто на $4 \pm 1,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Таблиця 3.2

Вплив дискретного плазмаферезу на стан волюморегуляторної функції нирок у хворих з ендотоксикозом ($M \pm m$)

Показники	Умови	ССЗВ	ПФ+ГСР	ПФ+С
		I група, n=15	II група, n=28	III група, n=32
1	2	3	4	5
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	A	$139 \pm 0,9$	$137 \pm 0,7$	$138 \pm 0,7$
	B	—	$134 \pm 1,6$	$144 \pm 1,7^{**}$
	P	—	$p > 0,05$	***

Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв.	A B P	15,3±0,45 — —	11,09±0,19* 11,25±0,21 p>0,05	10,9±0,18* 13,68±0,24** ***
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	A B P	112±7,8 — —	118±5,1 102±5,6 ***	110±4,3 127±4,5** ***
Екскреція натрію, мкмоль/хв	A B P	100,8±4,44 — —	82,6±3,53* 134,4±3,84 ***	88,0±3,61* 203,2±4,05** ***
Екскреція натрію на 100мл клубочкової фільтрації, ммоль/хв	A B P	91±4,3 — —	105±3,8* 159±4,1 ***	111±3,5* 214±3,7** ***
Відносна реабсорбція натрію, %	A B P	99,35±0,07 — —	99,25±0,14 98,81±0,13 ***	99,19±0,08 98,51±0,09** ***
Кліренс натрію, мл/хв	A B P	0,7±0,04 — —	0,6±0,03 1,0±0,04 ***	0,6±0,02 1,4±0,03** ***

Примітки:

I група – хворі із синдромом системної запальної відповіді;

II група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час проведення плазмаферезу проводилося глюкозо-сольовим розчином;

III група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час дискретного плазмаферезу проводилося гекотоном;

A – хворі до проведення сеансу плазмаферезу;

B – хворі після проведення сеансу плазмаферезу.

*/ $p \leq 0,05$ – достовірність змін показників між I групою та II групою, III групою (умова A);

**/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників у хворих між II групою та III групою (умова А або В);

***/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників між групою А та групою В.

В подальшому досліджували концентрацію натрію в сечі. Значення цього показника до ПФ у всіх трьох групах була приблизно однаковою. У хворих, котрим плазмаферез проводився із застосуванням глюкозо-сольового розчину спостерігалось вірогідне зниження концентрації до висхідних показників в даній групі на $16 \pm 7,3$ ммоль/л, що, можливо пов'язано з вмістом натрію в розчині Рінгера лактатного (131,2 ммоль/л). Інша ситуація була у пацієнтів III групи, де після ПФ спостерігалось, навпаки, збільшення концентрації натрію в сечі на $17 \pm 6,3$ ммоль/л (Δ , $p \leq 0,05$).

Фільтраційний заряд натрію у хворих з ендотоксикозом був вірогідно нижчим у порівнянні з хворими з синдромом системної запальної відповіді. Після сеансу плазмаферезу у хворих II групи фільтраційний заряд суттєвих змін не зазнав. У хворих, котрим дискретний ПФ проводився із застосуванням сорбілакту, спостерігалось вірогідне збільшення фільтраційного заряду на $2,77 \pm 0,89$ ммоль/хв (Δ , $p \leq 0,05$), що склало $25 \pm 8,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Виходячи із вищезазначених даних, визначили екскрецію натрію. У хворих II та III груп до ПФ вона була статистично нижчою, ніж у хворих I групи. Після сеансу дискретного ПФ у хворих II групи спостерігалось вірогідне підвищення даного показника на $51,8 \pm 18,1$ мкмоль/хв, ($63 \pm 21,6$ %, Δ , $p \leq 0,05$). У пацієнтів, котрим проводилася інфузія гекотону відмічалось вірогідне збільшення екскреції натрію на $115,2 \pm 32,7$ мкмоль/хв, тобто на $131 \pm 37,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Дане збільшення відмічалось й в порівнянні з хворими II групи і склало 65-67 %.

Для вивчення навантаження на кожний функціонуючий нефрон визначали екскрецію натрію на 100 мл клубочкового фільтрату. Даний

показник у хворих II та III груп був вірогідно вищим порівняно з хворими I групи. Після сеансу дискретного ПФ у хворих II групи екскреція натрію з розрахунку на стандартизовану ШКФ вірогідно підвищувалася на $53 \pm 15,1$ ммоль/хв, тобто на $50 \pm 14,5$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Екскреція натрію на 100 мл клубочкового фільтрату у хворих III групи збільшувалась на $102 \pm 26,8$ ммоль/хв, тобто $92 \pm 24,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення було більш суттєвим у хворих III групи (умова В) по відношенню до хворих II групи (умова В), тобто сорбілакт за умов плазмаферезу стимулює “роботу” діючих нефронів.

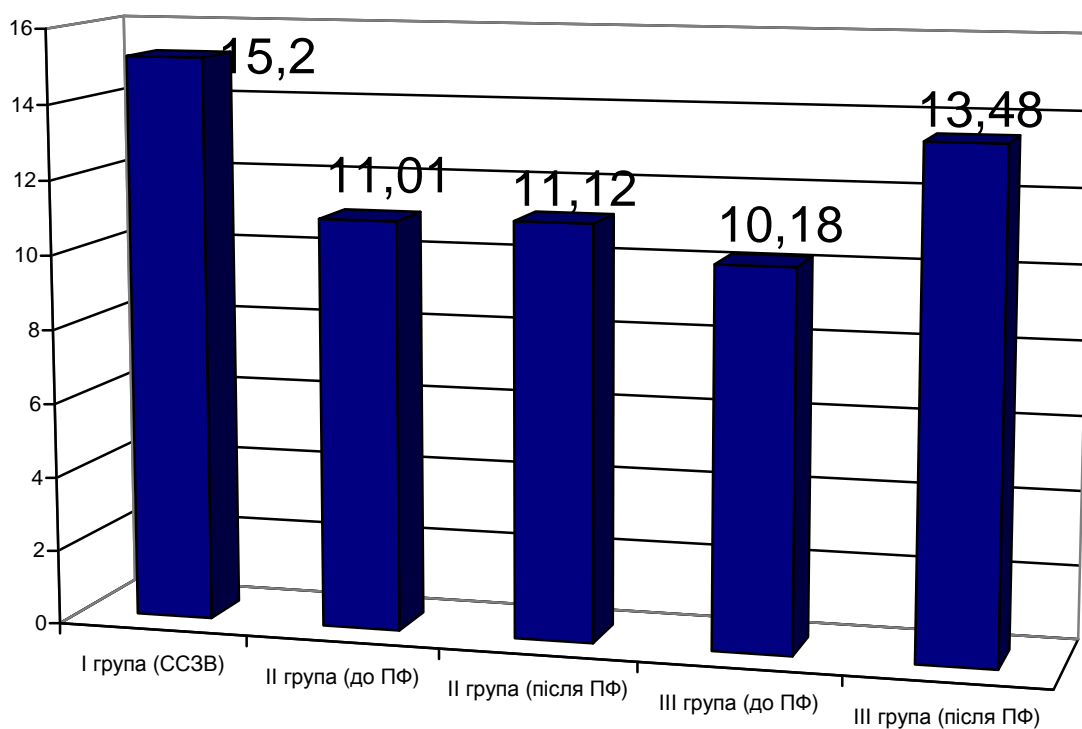


Рис. 3.2 Вплив дискретного плазмаферезу на абсолютну реабсорбцію натрію у хворих із гнійно-септичними ускладненнями

Примітка: по вертикалі – абсолютна реабсорбція натрію, ммоль/хв; по горизонталі – періоди дискретного плазмаферезу

Абсолютна реабсорбція натрію (рис. 3.2) була вірогідно нижчою у хворих II та III груп у порівнянні із хворими у котрих мав місце синдром системної запальної відповіді. Після сеансу дискретного ПФ у хворих II групи суттєвих змін не відбулося. У хворих III групи (умова В) реабсорбція натрію збільшувалася порівняно з II групою (умова В).

В ході дослідження виявлено, що показники відносної реабсорбції натрію (табл. 3.2) мали приблизно однакові значення у всіх трьох групах хворих. У хворих II групи після сеансу ПФ спостерігалось вірогідне зниження реабсорбції на $0,40 \pm 0,10$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У хворих досліджуваної групи у якісному відношенні спостерігалася аналогічна ситуація: відносна реабсорбція знижувалася на $0,70 \pm 0,13$ % (Δ , $p \leq 0,05$), у кількісному – на 30% більше.

Характеристика змін кліренсу натрію є залежною від швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції, відображає стан волюморегуляторної функції нирок. Цей показник свідчить за інтенсивність звільнення об'єму позаклітинної рідини нирками в пропорційних відношеннях води до концентрації натрію в плазмі крові.

Кліренс натрію у хворих трьох груп був приблизно однаковим. Після сеансу плазмаферезу, під час якого проводилася інфузія глюкозо-сольового розчину спостерігалось вірогідне збільшення кліренсу на $0,4 \pm 0,12$ мл/хв (Δ , $p \leq 0,05$), тобто на $67 \pm 20,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У III групі спостерігалось збільшення кліренсу натрію на $0,8 \pm 0,21$ мл/хв (Δ , $p \leq 0,05$), відповідно на $130 \pm 35,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення показника було більш суттєвим у хворих III групи (умова В) й склало 39-41 %. Описані результати досліджень свідчать за те, що поєднане застосування плазмаферезу з інфузією сорбілакту активує волюморегуляторну функцію нирок.

Стосовно екскретованої фракції натрію. У всіх трьох групах хворих до плазмаферезу спостерігалися приблизно однакові значення (рис. 3.3).

У пацієнтів II групи після дискретного ПФ відмічалось вірогідне

збільшення цього показника на $46 \pm 9,2\%$ (Δ , $p \leq 0,05$). Схожа ситуація була й у III групі хворих, де спостерігалось вірогідне підвищення показників екскретованої фракції натрію на $83 \pm 13,4\%$ (Δ , $p \leq 0,05$). У пацієнтів III групи (умова В) дане збільшення показника екскретованої фракції натрію було більш значимим у порівнянні з хворими II групи (умова В).

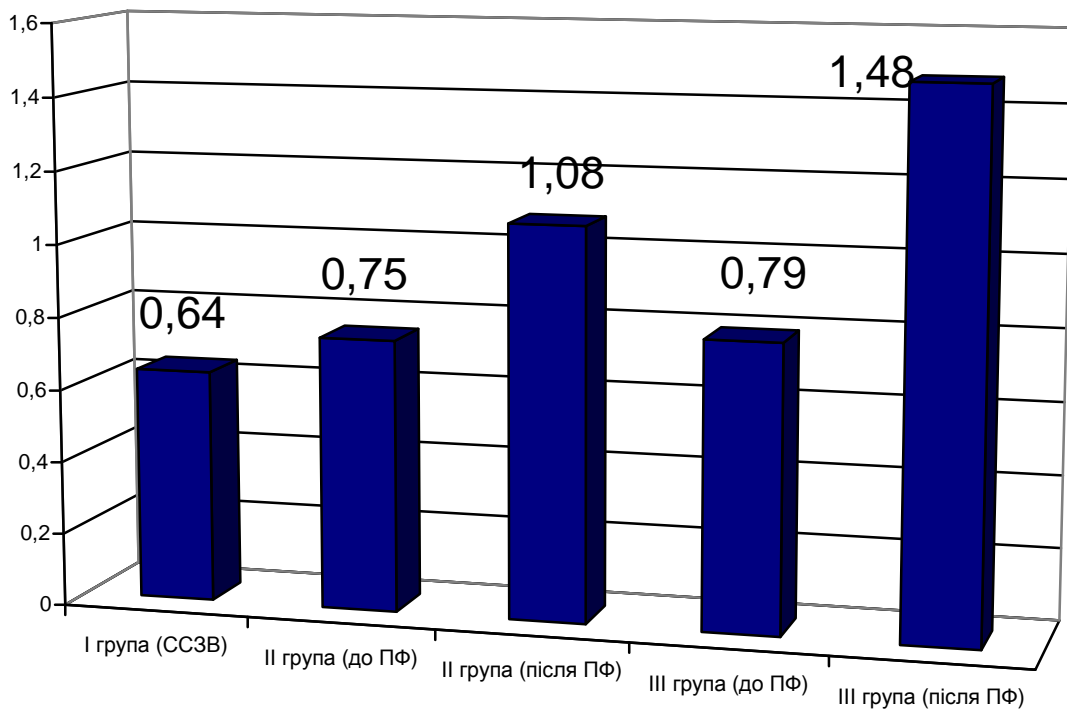


Рис. 3.3 Вплив дискретного плазмаферезу на екскретовану фракцію натрію у хворих із гнійно-септичними ускладненнями

Примітка: по вертикалі – екскретована фракція натрію, %;
по горизонталі – періоди дискретного плазмаферезу

3.3. Вплив дискретного плазмаферезу на іонорегуляторну функцію нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу (за калієм)

Розподіл хворих на групи як у розділі 3.1. Концентрація калію в плазмі крові хворих мала схожі значення у всіх трьох групах пацієнтів (табл. 3.3).

Після сеансу дискретного ПФ у хворих II та III груп суттєвих змін не зазнавала.

У сечі вміст калію у хворих із ССЗВ був вірогідно меншим у порівнянні з хворими II, III груп. Після проведення сеансу ПФ у хворих II та III груп цей показник суттєвих змін не набував.

Табл. 3.3

Показники іонорегуляторної функції нирок (за калієм)
($M \pm m$)

Показники	Умови	ССЗВ	ПФ+ГСП	ПФ+С
		I група, n=15	II група, n=28	III група, n=32
1	2	3	4	5
Концентрація калію в плазмі крові, ммоль/л	A	4,1±0,21	3,8±0,13	3,9±0,11
	B	—	3,9±0,15	4,0±0,12
	p	—	p>0,05	p>0,05
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	A	72±5,2	85±4,7*	88±4,1*
	B	—	81±5,1	83±3,8
	p	—	p>0,05	p>0,05
Екскреція калію, мкмоль/хв.	A	63±5,6	58±4,7	69±4,1
	B	—	96±4,3	131±4,8**
	p	—	***	***
Кліренс калію, мл/хв.	A	14±1,4	14±1,2	17±0,9
	B	—	23±1,2	32±0,8**
	p	—	***	***
Екскретована фракція калію, %	A	13,8±0,76	18,7±0,91*	21,8±1,04*
	B	—	28,7±1,24	33,9±0,98**
	p	—	***	***
Екскреція калію на 100мл клубочкового фільтрату, ммоль/хв.	A	57,2±2,70	80,7±2,61*	87,4±2,54*
	B	—	114,5±0,27	137,7±0,35**
	p	—	***	***

Примітки:

I група – хворі із синдромом системної запальної відповіді;

II група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне

навантаження під час проведення плазмаферезу проводилося глюкозо-сольовим розчином;

III група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час дискретного плазмаферезу проводилося сорбілактом;

A – хворі до проведення сеансу плазмаферезу;

B – хворі після проведення сеансу плазмаферезу.

*/ $p \leq 0,05$ – достовірність змін показників між I групою та II групою, III групою (умова A);

**/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників у хворих між II групою та III групою (умова A або B);

***/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників між групою A та групою B.

Досліджуючи показники екскреції калію, встановлено, що на початку дослідження вони були схожими у всіх трьох групах хворих. Після проведення плазмаферезу у хворих II групи даний показник підвищувався на $36 \pm 10,7$ мкмоль/хв, тобто на $62 \pm 16,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У III групі хворих після сеансу ПФ вірогідно збільшувалася екскреція калію на $61 \pm 15,3$ мкмоль/хв, тобто на $89 \pm 21,4$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Дане збільшення було більш суттєвим у пацієнтів III групи (умова B), ніж у пацієнтів II групи (умова B) на 71-73%.

Кліренс калію у пацієнтів усіх трьох груп на початку дослідження становив приблизно однакові значення. У хворих II групи після плазмаферезу значення кліренсу вірогідно збільшувалися на $9 \pm 3,1$ мл/хв, або $60 \pm 17,9$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Після сеансу дискретного ПФ у хворих III групи спостерігалася статистичне збільшення даного показника на $15 \pm 4,7$ мл/хв, що склало $82 \pm 25,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Більш суттєвим було збільшення даного показника у пацієнтів III групи (умова B).

У подальших дослідженнях було встановлено, що екскретована фракція калію у хворих II та III груп (умови A) була вірогідно вищою по відношенню до хворих із ССЗВ. Після сеансу ПФ даний показник, який свідчить за інтенсивність секреції, підвищувався у хворих II та III групи.

Дане збільшення було більш суттєвим у хворих, котрим проводилася інфузія Сорбілакту. Отже, Сорбілакт сприяє збільшенню секреції калію каналцями нирок.

Для визначення роботи функціонуючих нефронів за секрецією калію, визначали інтенсивність його екскреції на 100 мл клубочкового фільтрату. У хворих II та III груп до проведення плазмаферезу цей показник був вірогідно вищим у порівнянні з хворими I групи (пацієнти з ССЗВ). Після проведення дискретного ПФ у хворих II групи екскреція калію на 100 мл клубочкового фільтрату підвищувалася на $34,8 \pm 13,14$ ммоль/хв, тобто на $42 \pm 15,8$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася і у хворих, котрим плазмаферез поєднували з інфузією сорбілакту: відбувалося вірогідне підвищення даного показника на $50,3 \pm 18,61$ ммоль/хв (Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення даного показника було більш значимим у пацієнтів III групи (умова В) у порівнянні з хворими II групи (умова В), й склало 19-21%. Порівняння отриманих результатів свідчить за більш значний вплив дискретного плазмаферезу, поєданого з інфузією сорбілакту на реабсорбційно-секреторні процеси на рівні проксимальний-дистальний каналець на користь секреції катіону.

3.4. Вплив плазмаферезу на осморегуляторну функцію нирок у хворих з ендотоксикозом септичного генезу

У таблиці 3.4 наведені дані, котрі достовірно характеризують вплив плазмаферезу на осморегуляторну функцію нирок у хворих із гнійно-септичними ускладненнями.

Таблиця 3.4

Вплив дискретного плазмаферезу на показники осморегуляторної функції нирок у хворих із гнійно-септичними ускладненнями (M±m)

Показники	Умови	ССЗВ	ПФ+ГСР	ПФ+С
		I група, n=15	II група, n=28	III група, n=32
1	2	3	4	5
Концентрація ОАР в плазмі крові, мосм/л	A	294±2,7	301±2,9	302±2,5
	B	—	295±3,1	316±2,6**
	p	—	p>0,05	***
Концентрація ОАР в сечі, мосм/л	A	735±21,4	826±17,1*	831±16,4*
	B	—	789±19,5	985±15,8**
	p	—	p>0,05	***
Екскреція ОАР, мосм/хв.	A	670±42,3	579±31,4	663±30,5
	B	—	941±35,7	1570±38,1**
	p	—	***	***
Екскреція ОАР на 100мл клубочкового фільтрату, ммоль/хв.	A	608±18,7	744±16,4*	780±15,2*
	B	—	1125±17,5	1651±17,4**
	p	—	***	***
Екскретована фракція ОАР, %	A	2,1±0,17	2,7±0,15*	2,6±0,14*
	B	—	3,2±0,17	5,1±0,12**
	p	—	***	***
Кліренс ОАР, мосм/хв.	A	2,3±0,18	2,0±0,13	2,2±0,11
	B	—	3,2±0,14	5,0±0,15**
	p	—	***	***
Кліренс осмотично вільної води, мл/хв.	A	-1,4±0,06	-1,3±0,06	-1,4±0,08
	B	—	-2,0±0,07	-3,4±0,09**
	p	—	***	***
Реабсорбована фракція ОАР, %	A	97,9±0,05	97,3±0,04*	97,4±0,03*
	B	—	96,3±0,05	94,9±0,04**
	p	—	***	***

Примітки:

I група – хворі із синдромом системної запальної відповіді;

II група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час проведення плазмаферезу проводилося глюкозо-сольовим розчином;

III група – хворі з гнійно-септичними ускладненнями, котрим об'ємне навантаження під час дискретного плазмаферезу проводилося сорбілактом;

A – хворі до проведення сеансу плазмаферезу;

B – хворі після проведення сеансу плазмаферезу.

*/ $p \leq 0,05$ – достовірність змін показників між I групою та II групою, III групою (умова A);

**/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників у хворих між II групою та III групою (умова A або B);

***/ $p \leq 0,05$ - достовірність змін показників між групою A та групою B.

Аналізуючи отримані дані було встановлено наступне. Концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові у хворих трьох груп (умови A) була приблизно однаковою. У хворих, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину даний показник суттєво не змінювався. Після проведення дискретного ПФ, поєднаного з інфузією Сорбілакту, концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові зростала на $14 \pm 3,7$ мосм/л ($5 \pm 1,3$ %, Δ , $p \leq 0,05$).

Концентрація осмотично активних речовин у сечі у хворих II та III груп була вірогідно вищою в порівнянні з хворими I групи. У пацієнтів, котрим плазмаферез поєднували з інфузією глюкозо-сольового розчину, спостерігалася тенденція до зниження концентрації осмотично активних речовин у сечі. Протилежною була ситуація у хворих III групи, а саме: даний показник підвищувався на $154 \pm 36,7$ мосм/л ($19 \pm 4,5$ %, Δ , $p \leq 0,05$).

При подальших дослідженнях встановлено, що показники екскреції

ОАР у пацієнтів трьох груп були подібними. Однак, після сеансу дискретного плазмаферезу у хворих II групи спостерігалось статистичне підвищення даного показника на $360 \pm 102,8$ мосм/хв ($63 \pm 18,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$). У пацієнтів III групи після сеансу плазмаферезу відмічалось збільшення даного показника на $907 \pm 188,9$ мосм/хв ($137 \pm 28,4$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення екскреції осмотично активних речовин було більш значимим у хворих III групи (умова В) й склало 65-67 %.

Екскреція осмотично активних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату у пацієнтів II, III груп була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами I групи. У II групі після плазмаферезу екскреція збільшилася на $379 \pm 65,1$ ммоль/хв, ($51 \pm 8,7$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Збільшувалась екскреція осмотично активних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату й в III групі після сеансу ПФ і становила $871 \pm 130,7$ ммоль/хв ($210 \pm 32,4$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення даного показника більш суттєвим було у пацієнтів III групи (умова В) й склало 45-47 %.

Показники екскретованої фракції осмотично активних речовин у хворих II, III груп були статистично більшими ніж у хворих I групи. Після сеансу ПФ у хворих II групи екскретована фракція збільшувалась на $1,0 \pm 0,5$ %, що у порівняльному аспекті складає $35 \pm 20,7$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У пацієнтів III групи відмічались аналогічні зміни: збільшення становило $2,4 \pm 0,6$ % ($92 \pm 22,8$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Показник екскретованої фракції ОАР зазнавав більш суттєвого збільшення у хворих III групи (умова В).

Досліджуючи показники кліренсу осмотично активних речовин, було встановлено наступне. У хворих усіх груп початкові показники були подібними. У групі, де ПФ супроводжувався інфузією глюкозо-сольового розчину, спостерігалось підвищення кліренсу на $1,2 \pm 0,4$ мосм/хв, ($60 \pm 21,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Після сеансу дискретного плазмаферезу, під час якого проводилась інфузія Сорбілакту показник кліренсу осмотично активних речовин збільшувався на $2,8 \pm 0,6$ мосм/хв, тобто відбувалося зростання

кліренсу на $125 \pm 27,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Дане зростання було більш значимим у пацієнтів, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією сорбілакту й складало 55-57% по відношенню до II групи (умова В).

Ці дані свідчать, що плазмаферез, поєднаний з інфузією сорбілакту більш активно сприяє елімінації осмотично активних речовин із позаклітинного простору нирками.

Зміни показників концентраційного індексу осмотично активних речовин відображені на рис. 3.4.

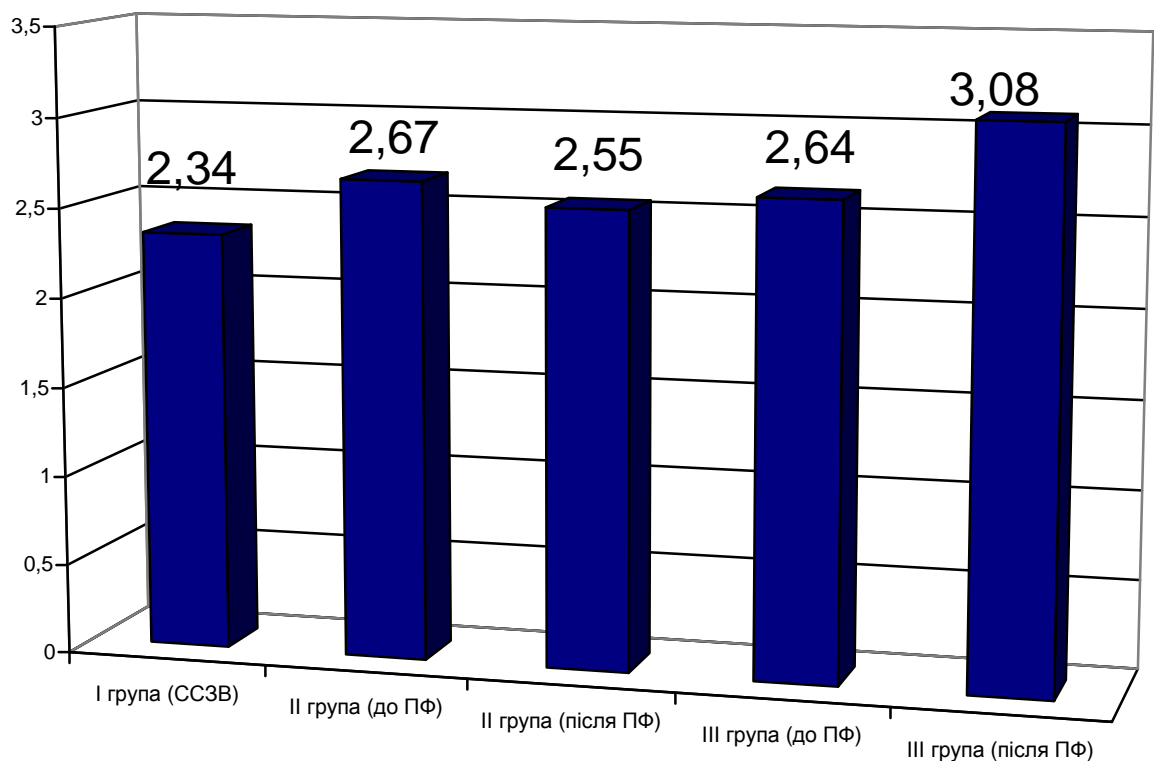


Рис. 3.4 Вплив дискретного плазмаферезу на концентраційний індекс ОАР у хворих із гнійно-септичними ускладненнями

Примітка: по вертикалі – концентраційний індекс ОАР;
по горизонталі – періоди дискретного плазмаферезу

Як видно з малюнка, показник концентраційного індексу осмотично активних речовин у хворих II та III груп був вірогідно більшим у порівнянні з хворими I групи. У хворих II групи після ПФ даний показник змінювався незначно. У хворих III групи після дискретного плазмаферезу відбувалося збільшення концентраційного індексу осмотично активних речовин на $0,39 \pm 0,08$, ($15 \pm 3,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Дане збільшення було більш суттєвим у пацієнтів III групи (умова B).

Зміни показників транспорту осмотично вільної води представлені на рис. 3.5.

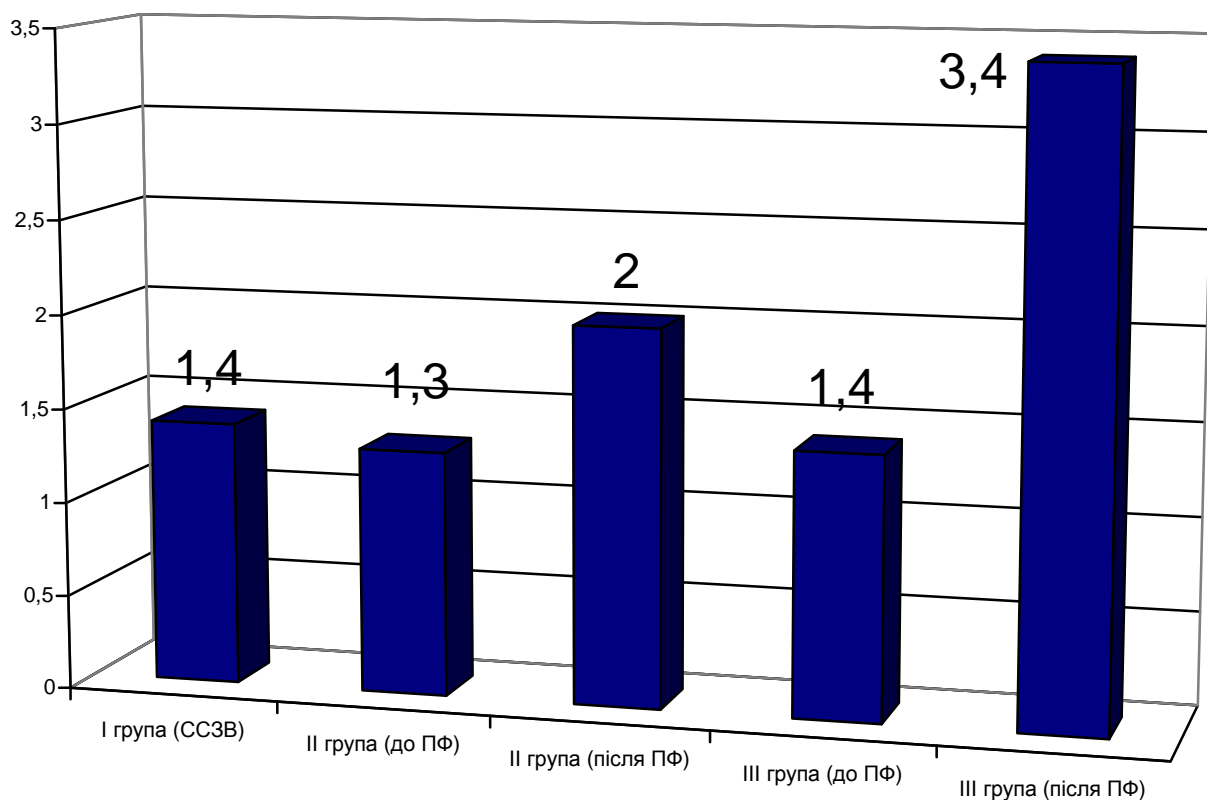


Рис. 3.5 Вплив дискретного плазмаферезу на транспорт осмотично вільної води

Примітка: по вертикалі – транспорт осмотично вільної води;
по горизонталі – періоди дискретного плазмаферезу

Аналіз показників кліренсу осмотично вільної води та її реабсорбції (у дистальних відділах) свідчить, що процеси формування величини діурезу є

залежними від зменшення проксимальної реабсорбції та збільшення дистального транспорту.

3.5. Узагальнення отриманих результатів.

Аналізуючи отримані дані, можна вважати, що дискретний плазмаферез, поєднаний з інфузією глюкозо-сольового розчину призводить до збільшення діурезу за рахунок зменшення реабсорбції води в канальцях нирок. У свою чергу, плазмаферез, поєднаний з інфузією Сорбілакту призводить до збільшення діурезу, як за рахунок збільшення ШКФ, так і за рахунок зниження реабсорбції води в канальцях нирок.

При вивченні показників волюморегуляторної функції нирок встановлено, що у хворих досліджуваних та контрольної груп, концентрація натрію в плазмі крові мали приблизно однакові значення, що можливо, зумовлено адекватною інтенсивною терапією хворих із гнійно-септичними ускладненнями. Після плазмаферезу у пацієнтів, котрим ПФ поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину, вміст натрію в плазмі крові суттєво не змінювався. У групі, де об'ємне навантаження проводилося Сорбілактом, спостерігалось вірогідне збільшення концентрації натрію в плазмі крові на $6 \pm 1,8$ ммоль/л, тобто $4 \pm 1,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$). При цьому фільтраційний заряд натрію у хворих досліджуваних груп до ПФ був вірогідно нижчим по відношенню до хворих контрольної групи. Після сеансу плазмаферезу у хворих, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину, фільтраційний заряд суттєвих змін не зазнавав. У хворих, котрим дискретний ПФ проводився із застосуванням сорбілакту, спостерігалось вірогідне збільшення фільтраційного заряду на $25 \pm 8,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

При дослідженні концентрації натрію в сечі встановлено, що вона була приблизно однаковою у всіх групах хворих. У хворих, котрим плазмаферез проводився із застосуванням глюкозо-сольового розчину спостерігалось вірогідне зниження концентрації до висхідних показників у даній групі на $16 \pm 7,3$ ммоль/л (Δ , $p \leq 0,05$), що, можливо, пов'язано з низьким вмістом

натрію в розчині Рінгера лактатного (131,2 ммоль/л). Протилежна ситуація відмічалася у пацієнтів, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією Сорбілакту, де після ПФ спостерігалось, навпаки, збільшення концентрації натрію в сечі на $17 \pm 6,3$ ммоль/л (Δ , $p \leq 0,05$).

У подальшому визначили екскрецію натрію. У хворих із гнійно-септичними ускладненнями до плазмаферезу вона була статистично нижчою, ніж у хворих контрольної групи. Після сеансу дискретного ПФ у хворих, котрим навантаження проводилося глюкозо-сольовим розчином спостерігалось вірогідне підвищення даного показника на $63 \pm 21,6\%$ (Δ , $p \leq 0,05$). Більш значущим було збільшення екскреції натрію у хворих, котрим плазмаферез супроводжували інфузією сорбілакту, а саме на $131 \pm 37,1\%$; Δ , $p \leq 0,05$.

Для вивчення навантаження на кожний функціонуючий нефрон визначали екскрецію натрію, приведену до стандартизованого показника – 100 мл клубочкового фільтрату. Цей показник у хворих досліджуваних груп був вірогідно вищим порівняно з хворими контрольної групи. Після сеансу плазмаферезу у хворих, котрим застосовували інфузію глюкозо-сольового розчину екскреція натрію на 100 мл клубочкового фільтрату підвищувалася на $53 \pm 15,1$ ммоль/хв ($50 \pm 14,5\%$; Δ , $p \leq 0,05$), а у хворих, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією сорбілакту на $102 \pm 26,8$ ммоль/хв ($92 \pm 24,2\%$; Δ , $p \leq 0,05$).

Показники відносної реабсорбції натрію мали приблизно однакові значення в усіх трьох групах. У хворих II групи після сеансу ПФ спостерігалось вірогідне зниження реабсорбції на $0,40 \pm 0,10\%$ (Δ , $p \leq 0,05$); у III групи відносна реабсорбція знижувалася на $0,70 \pm 0,13\%$ (Δ , $p \leq 0,05$).

Означені показники лежать в основі розрахунків відповідної функції. Характеристика змін кліренсу натрію є залежною від швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції, відображає стан волюморегуляторної функції нирок. Цей показник свідчить за інтенсивність звільнення об'єму

позаклітинної рідини нирками в пропорційних відношеннях води до концентрації натрію в плазмі крові. Кліренс натрію у хворих трьох груп був приблизно однаковим. Після сеансу плазмаферезу, під час якого проводилася інфузія глюкозо-сольового розчину спостерігалось вірогідне збільшення кліренсу на $67 \pm 20,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У III групі спостерігалось збільшення кліренсу натрію на $130 \pm 35,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Збільшення показника було більш суттєвим у хворих III групи (умова В) й склало 39-41 %. Описані результати досліджень свідчать за те, що поєднане застосування плазмаферезу з інфузією сорбілакту активує волюморегуляторну функцію нирок.

Наступним етапом було вивчення іонорегуляторної функції нирок (за калієм). Досліджуючи показник екскреції калію, встановлено, що на початку дослідження він був схожим у всіх трьох групах хворих. Після проведення плазмаферезу у хворих, де він поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину, даний показник підвищувався на $36 \pm 10,7$ мкмоль/хв ($62 \pm 16,6$ %, Δ , $p \leq 0,05$) а, у групі хворих, котрим об'ємне навантаження проводилося сорбілактом на $61 \pm 15,3$ мкмоль/хв, ($89 \pm 21,4$ %, Δ , $p \leq 0,05$).

Відповідно, кліренс калію до проведення плазмаферезу становив приблизно однакові значення. Після об'ємного навантаження глюкозо-сольовим розчином та ПФ, значення кліренсу вірогідно збільшувалися на $9 \pm 3,1$ мл/хв ($60 \pm 17,9$ %, Δ , $p \leq 0,05$). Після сеансу дискретного ПФ у хворих, котрим застосовувалася інфузія сорбілакту спостерігалось статистичне збільшення даного показника на $15 \pm 4,7$ мл/хв, що складало $82 \pm 25,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Отримані результати стали підставою до наступних міркувань. Екскретована фракція калію у хворих із гнійно-септичними ускладненнями була вірогідно вищою по відношенню до хворих із синдромом системної запальної відповіді. Після сеансу дискретного плазмаферезу даний показник, який свідчить за інтенсивність секреції, підвищувався у хворих, котрим вводили глюкозо-сольовий розчин на $53 \pm 15,7$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Показник

екскретованої фракції калію у хворих, котрі отримували сорбілакт був дещо вищим та складав $55 \pm 14,0$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Для визначення роботи функціонуючих нефронів за секрецією калію, визначали його екскрецію на 100 мл клубочкового фільтрату. У хворих із гнійно-септичними ускладненнями до проведення плазмаферезу цей показник був вірогідно вищим у порівнянні з хворими контрольної групи (пацієнти з ССЗВ). Після проведення дискретного ПФ у хворих, котрим проводилася інфузія глюкозо-сольового розчину, екскреція калію на 100 мл клубочкового фільтрату підвищувалася на $34,8 \pm 13,14$ ммоль/хв, тобто на $42 \pm 15,8$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася і у хворих, котрим плазмаферез поєднували з інфузією сорбілакту: відбувалося вірогідне підвищення даного показника на $50,3 \pm 18,61$ ммоль/хв, або на $57 \pm 21,3$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Отримані результати свідчать за значний вплив дискретного плазмаферезу на реабсорбційно-секреторні процеси на рівні проксимального та дистального каналців на користь секреції катіону.

При дослідженні стану осморегуляторної функції нирок встановлено, що показники екскреції осмотично активних речовин у пацієнтів трьох груп були подібними. Однак, після сеансу дискретного плазмаферезу у хворих, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину, спостерігалася його підвищення на $360 \pm 102,8$ мосм/хв, або $63 \pm 18,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Більш значущим було збільшення екскреції осмотично активних речовин у хворих, котрим дискретний плазмаферез поєднувався з інфузією сорбілакту, і становило $137 \pm 28,4$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Досліджуючи показник кліренсу осмотично активних речовин, було встановлено. У хворих усіх груп початкові показники були подібними. У групі, де ПФ супроводжувався інфузією глюкозо-сольового розчину, спостерігалася підвищення кліренсу на $60 \pm 21,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$. Після сеансу дискретного плазмаферезу, під час якого проводилася інфузія сорбілакту,

показник кліренсу осмотично активних речовин збільшувався і становив $125 \pm 27,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$.

Далі була проведена оцінка “роботи” функціонуючих нефронів. Екскреція осмотично активних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату у пацієнтів із гнійно-септичними ускладненнями була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами контрольної групи. У хворих, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією глюкозо-сольового розчину, екскреція збільшилася на $379 \pm 65,1$ ммоль/хв, або на $51 \pm 8,7$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У більшій мірі збільшувалася екскреція осмотично активних речовин (на 100 мл клубочкового фільтрату) у пацієнтів, котрим плазмаферез поєднувався з інфузією сорбілакту і становила $871 \pm 130,7$ ммоль/хв, або $210 \pm 32,4$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Співставлення кліренсових характеристик із швидкістю клубочкової фільтрації, дає уяву про величину екскретованої фракції. Показник екскретованої фракції осмотично активних речовин у хворих досліджуваних груп був статистично вищим ніж у контрольної групи. Після сеансу ПФ у хворих, котрим в якості об’ємного навантаження застосовували глюкозо-сольовий розчин, екскретована фракція збільшувалася на $46 \pm 9,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$). У пацієнтів, котрим в якості навантаження вводили сорбілакт, збільшення становило $83 \pm 13,4$ % (Δ , $p \leq 0,05$).

Залучення до комплексної терапії хворих із поширеним гнійним перитонітом (деструктивний холецистит, деструктивний апендицит, закритої травми органів черевної порожнини), деструктивним панкреатитом, субфасціальними флегмонами, пельвіоперитонітом дискретного плазмаферезу сприяє елімінації крупно- та середньомолекулярних сполук, та, в цілому, здійснює позитивну дію на клінічний перебіг захворювання. Знижується рівень токсемії, поряд із зниженням інтоксикації, знижується інтенсивність розладів гемодинаміки та дихання, відмічається достовірна позитивна динаміка Т-клітинного імунітету і фагоцитозу.

Таким чином, дискретний плазмаферез, поєднаний з інфузією сорбілакту у хворих із гнійно-септичними ускладненнями активує осморегуляторну функцію нирок, зокрема сприяє більш інтенсивному очищенню плазми крові від осмотично активних речовин.

Отже, дискретний плазмаферез, поєднаний з інфузією Сорбілакту в більшій мірі активує волюмо-, іоно- та осморегуляторну функції нирок в порівнянні з плазмаферезом, поєднаним з інфузією глюкозо-сольового розчину.

ВИСНОВКИ

На основі ґрунтового вивчення літературних джерел, на підставі ретроспективного аналізу історій хвороб та за результатами клінічних досліджень лікувальних властивостей ПФ в контексті ІТ хворих із синдромом ендогенної інтоксикації септичного генезу в періоді дебюту ПУ встановлено його вплив на водно-сольовий обмін та функції нирок.

У магістерській роботі наведено обґрунтування та вирішення актуального наукового завдання сучасної інтенсивної терапії – оптимізації лікування ендотоксикозу у хворих із гнійно-септичними ускладненнями шляхом поєданого застосування екстракорпорального (плазмаферезу) з інтракорпоральним (інфузією Сорбілакту або ГСР) методів детоксикації, з метою покращення функцій нирок (нефропротекція) та корекції ендотоксикозу.

Поєднання ПФ із застосуванням в якості інфузійного супроводу ГСР або Сорбілакту є одним із належних методів корекції та лікування ендотоксикозу.

Однак, застосування в якості об'ємного навантаження розчину Сорбілакту створює більш вигідні характеристики дії:

1. У хворих, котрим об'ємне навантаження проводилося сорбілактом, спостерігалось статистичне підвищення діурезу на $0,8 \pm 0,33$ мл/хв, тобто на $100 \pm 41,2$ % (Δ , $p \leq 0,05$), а у групи хворих де використовувався ГСР - на $0,5 \pm 0,21$ мл/хв або $42 \pm 17,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$);
2. Дискретний плазмаферез, поєднаний з інфузією Сорбілакту або ГСР у хворих із гнійно-септичними ускладненнями активує волюморегуляторну функцію нирок, за рахунок збільшення фільтраційного заряду та зниження реабсорбції натрію в каналцях нирок. Після сеансу плазмаферезу, під час якого проводилася інфузія глюкозо-сольового розчину спостерігалось вірогідне збільшення кліренсу на $0,4 \pm 0,12$ мл/хв (Δ , $p \leq 0,05$), тобто на $67 \pm 20,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Однак, у групі де використовувався розчин Сорбілакту цей показник збільшувався на $0,8 \pm 0,21$ мл/хв (Δ , $p \leq 0,05$), відповідно на $130 \pm 35,1$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Описані результати досліджень свідчать за те, що поєдане

- застосування плазмаферезу з інфузією Сорбілакту більш виражено активує волюморегуляторну функцію нирок.
3. Дискретний плазмаферез поєднаний з інфузією Сорбілакту, у хворих із гнійно-септичними ускладненнями, суттєвіше впливає на осморегуляторну функцію нирок, зокрема сприяє більш інтенсивному очищенню плазми крові від осмотично активних речовин (кліренс осмотично активних речовин збільшується на $2,8 \pm 0,6$ мосм/хв, $125 \pm 27,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$), на відміну від хворих де застосовується ГСР (підвищення кліренсу на $1,2 \pm 0,4$ мосм/хв, $60 \pm 21,1$ %, Δ , $p \leq 0,05$).
 4. Результати дослідження іонорегуляторної функції нирок (за калієм) свідчать про значний вплив плазмаферезу на показники екскреції калію, а саме: у хворих де використовувався ГСЛ показники підвищувалися на $36 \pm 10,7$ мкмоль/хв, тобто на $62 \pm 16,6$ % (Δ , $p \leq 0,05$), а у хворих де в якості об'ємного навантаження застосовували Сорбілакт екскреція калію зросла на $61 \pm 15,3$ мкмоль/хв, тобто на $89 \pm 21,4$ % (Δ , $p \leq 0,05$). Порівняння отриманих результатів свідчить за більш значний вплив дискретного плазмаферезу, поєднаного з інфузією Сорбілакту на реабсорбційно-секреторні процеси на рівні проксимально-дистальних каналців на користь секреції катіону.

Аналіз порівняльних клініко-лабораторних характеристик свідчить за значні перспективи використання комбінації технологій екстракорпоральних методів детоксикації з інтракорпоральними в лікуванні пацієнтів з ендотоксикозом септичного генезу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

(оптимізація лікування хворих з ендотоксикозом, зумовленим гнійно-септичними ускладненнями)

1. Лікування хворих з ендотоксикозом, зумовленим гнійно-септичними ускладненнями повинно бути комплексним і поряд із хірургічним лікуванням включати еферентні методи детоксикації, зокрема, дискретний плазмаферез.
2. Під час проведення дискретного плазмаферезу в якості об'ємного навантаження, на нашу думку, слід застосовувати Сорбілакт із розрахунку 8-10 мл/кг маси пацієнта. Кількість видаленої за сеанс плазми має складати 7-9 мл/кг маси хворого.
3. Кількість сеансів дискретного плазмаферезу визначається індивідуально та залежить від важкості стану хворого, ступеню токсемії та вихідного функціонального стану нирок.

Список використаних джерел

1. Абдоминальний сепсис: сучасний стан проблеми /Р.І. Сидорчук та ін. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2011. Т. 10, № 3(37). С. 176-183.
2. Алексеев Д.В., Шипаков В.Е. Прогнозирование вероятности развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом. *Бюлетень сибирской медицины*. 2010. Т. 9, № 3. С. 27-31.
3. Андрейчин С.М., Голомша Т.О. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію. *Інфекційні хвороби*. 2012. N1. С.84-87.
4. Андрущак А.В., Коновчук В.М. Шляхи оптимізації рідинної ресусцитації при поліорганному ушкодженні. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. XV, № 2(56). Ч. 1. С. 198-201.
5. Антропова Н.М. Комбинированный дискретный плазмаферез и непрямо́е электрохимическое окисление аутоплазми в комплексном лечении больных с перитонитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 23 с.
6. Биохимия: учебник /под ред. Е.С. Северина. 5-е изд., испр. и допол. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.
7. Велиев Н.А., Исмаилов В.Ф. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе. *Клінічна хірургія*. 2011. № 3. С. 38-40.
8. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Изд. пятое, перераб. и допол. Москва: ОАО «Новости», 2010. 368 с.
9. Гемодиализация в лечении синдрома полиорганной недостаточности у хирургических больных /Ю. К. Подоксенов и др. *Нефрология и диализ*. - 2009. Т. 11, № 4. С. 361-362.
10. Георгиянц М.А., Одинец И.Ю., Корсунов В.А. Интоксикационные синдромы в интенсивной терапии и новые возможности их коррекции. *Врачебная практика*. 2007. № 3. С. 86-94.

11. Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Нетесен Е.С. Полиорганная недостаточность: учеб. пособ. Иркутск: ИГМУ. 2011. 25 с.
12. Гринев М.В., Голубева А.В. Проблема полиорганной недостаточности. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2001. Т. 160, № 3. С. 110-114.
13. Грувер К.П., Белобородов В.Б., Кузьменко Т.Н. Актуальные аспекты сепсиса. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56, № 3-4. С. 35-40.
14. Данилов И.А., Овечкин А.М. Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием низкопоточных мембранных технологий. *Общая реаниматология*. 2011. Т. VII, № 6. С. 66-71.
15. Ерюхин И.А. Синдром полиорганной недостаточности. Сущность понятия и корректность обозначения. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2000. № 4. С. 12-19.
16. Изменения связывающих свойств сывороточного альбумина у пациентов с сепсисом при проведении экстракорпоральной детоксикации /В.А. Предко и др. *Новости хирургии*. 2009. Т. 17, № 2. С. 83-90.
17. Кемеров С.В. Основные аспекты лечения полиорганной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 2. С. 366-369.
18. Козек-Лангенеккер С. Терапия коллоидными плазмозаменителями. 1-е изд. Бремен: UNI-MED, 2012. 80 с.
19. Коновчук В.М., Андрущак А.В. Можливості ітракорпоральної корекції ендотоксикозу при тяжкому сепсисі. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. ТХІV, № 1(51). С.67-71.
20. Коновчук В.М., Андрущак А.В., Максимчук Н.О. Спосіб оцінки перебігу ендогенної інтоксикації: пат. 33/48 Україна: UA 112508 G01N; опубл. 26.12.2016; бюл. № 24.

21. Кузнецов В. А. Современная диагностика хирургического сепсиса. *Сучасні медичні технології*. 2010. № 1. С. 59–61.
22. Лечение синдрома полиорганной недостаточности, развившегося у больного после операции протезирования митрального и аортального клапанов в сочетании с аортокоронарным шунтированием и эндартерэктомией из внутренней и наружной сонных артерий (клиническое наблюдение) /А.А. Еременко и др. *Вестник интенсивной терапии*. 2009. № 2. С. 61-64.
23. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Летучая Л.В. Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можсаєва*. 2011. Т. 12, № 4. С. 5-10.
24. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. Москва: МЕДпресс-информ, 2005. 176 с.
25. Марино П.Л. Интенсивная терапия /под ред. А.П. Зильбера. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с.
26. Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 3. С. 108-112.
27. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме /Б.Н. Шах и др. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011. Т. 170, № 6. С. 93-97.
28. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения /Т.О. Токмакова и др. *Общая реаниматология*. 2012. Т. VIII, № 2. С. 74-78.
29. Мосенцев Н.Н., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф. Современная схема патофизиологии сепсиса, основанная на анализе значимости его биомаркеров. *Вестник интенсивной терапии*. 2010. N4. С. 9-16.

30. Некоторые механизмы развития полиорганной недостаточности у пострадавших с сочетанной травмой живота, осложненной сепсисом /В.Е. Розанов и др. *Эфферентная терапия*. 2009. N1-2. С.167-168.
31. Новак В.Л., Оборін О.М. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність: патофізіологічні та клінічні аспекти проблеми. *Журнал академії медичних наук України*. 2009. Т.15, N2. С. 263-275.
32. Обоснование ранней заместительной почечной терапии полиорганной недостаточности /Л.С. Барбараш и др. *Общая реаниматология*. 2010. Т. VI, № 6. С. 29-33.
33. Осипенко А.Н., Акулич Н.В., Марочков А.В. Жирные кислоты и жирные альдегиды крови как биохимический критерий полиорганной недостаточности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 10. С. 29-31.
34. Параметры ендогенної інтоксикації при перитоніті /О.Б. Матвійчук та ін. *Український журнал хірургії*. 2010. № 2. С. 143-145.
35. Полиорганная недостаточность и окислительный стресс у больных ишемической болезнью сердца после ее хирургической коррекции /М.Н. Дерягин и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2009. № 1. С. 12-17.
36. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств /Л.С. Барбараш и др. *Общая реаниматология*. 2010. Т. VI, № 5. С. 31-34.
37. Прогноз исхода лечения родильниц с полиорганной недостаточностью /Е.Ф. Черкасская и др. *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 12. С. 45-49.
38. Роль эндогенной интоксикации в развитии полиорганной дисфункции у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде /В.А. Непомнящих и др. *Анестезиология и реаниматология*. 2011. № 6. С.16-20.

39. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. руков. / под ред. В.С. Савельева. 2-е изд, допол. и перераб. Москва: ООО Медицинское информационное агентство, 2010. 352 с.
40. Серебрякова Е.Н., Волосникв Д.К., Глазырина Г.А. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013. Т. 10, № 5. С. 60-66.
41. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения /М.А. Бабаев и др. *Хирургия*. 2013. № 2. С.119-123.
42. Сравнительная оценка сроков проведения и способов трахеостомии у пациентов с полиорганной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств /Л.С. Барбараш и др. *Общая реаниматология*. 2010. Т. VI, № 1. С.69-73.
43. Целенаправленная непрерывная вено-венозная гемофильтрация при системном воспалительном ответе и остром повреждении почек /Н.В. Низовцев и др. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2012. № 1. С. 40-47.
44. Чемич М.Д., Захлебаєва В.В. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2009. № 1. С. 198-207.
45. Черкасская Е.Ф., Мальгина Г.Б. Особенности ведения пациенток с полиорганной недостаточностью после осложненных родов. *Уральский медицинский журнал*. 2010. № 5. С. 152-155.
46. Шлапак І.П., Нетяженко В.В., Галушко О.А. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навч. посіб. Київ: Логос, 2013. 308 с.
47. Шмаков А.Н. Шок: волевическая и инотропная поддержка. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2011. № 3. С. 43-52.

48. Эффективность заместительной почечной терапии при кардиогенном шоке, осложненном полиорганной недостаточностью /Л.С. Барбараш и др. *Общая реаниматология*. 2011. Т. VII, № 5. С. 34-37.
49. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 3;10(8):e0129305. doi: 10.1371/journal.pone.0129305.
50. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care*. 2014 Nov;18(6):587. doi: 10.1186/s13054-014-0587-9.
51. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun; 101(6):1644-55.
52. Bult I, Shrestha BM. Two-hit hypothesis and multiple organ dysfunction syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008 Apr-Jun; 47(170):82-5.
53. Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Surviving Sepsis*. - 2012. - Intensive Care Medicine. - 2013. - Vol. 39(2). - P. 165-228.
54. Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emerg Med Australas*. 2012 Oct;24(5):534-9. doi: 10.1111/j.1742-6723.2012.01596.x.
55. Cruz MG, Athayda de Olivera Dantas JG, Levi TM, de Seixas Rocha M, Pinto de Souza S, Boa-Sorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney

- injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014 Oct-Dec; 26(4): 384–91. doi: 10.5935/0103-507X.20140059.
56. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):725-30. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee.
57. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013. Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
58. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F Jr, Moseinco MC, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*. 2010 Dec; 25(4):659.e1-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.04.007.
59. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490.
60. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003 Jul;29(7):1043-51.
61. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012 Jan; 78(1):1-8.
62. Gao T, Li N, Zhang JJ, Xi FC, Chen QY, Zhu WM, et al. Restricted intravenous fluid regimen reduces the rate of postoperative complications and alters immunological activity of elderly patients operated for abdominal cancer: a randomized prospective clinical trial. *World J Surg*. 2012 May; 36(5):993-1002. doi: 10.1007/s00268-012-1516-1.

63. Green RS, Led PJ, McIntyre L. Pentastarch resuscitation in severe sepsis and septic shock. *CJEM*. 2010 Jan; 12(1):58-61.
64. Greenfield N, Balk RA. Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions. *Hosp Pract*. (1995). 2012 Apr; 40(2):147-57. doi: 10.3810/hp.2012.04.980.
65. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. Apr;17(2):153-9. doi: 10.1097/MCC.0b013e328344b446.
66. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2011 Nov; 107(5):693-702. doi: 10.1093/bja/aer229.
67. Jianfang Z. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China / Z. Jianfang, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 16(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0107181.
68. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Feb 24;303(8):739-46. doi: 10.1001/jama.2010.158.
69. Marik PE, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *Br J Anaesth*. 2014 Apr;112(4):617-20. doi: 10.1093/bja/aet590.
70. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun; 10(6):701-6. doi: 10.1586/eri.12.50.
71. Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory

- failure: need for a cautious use. *Crit Care*. 2012 Oct 8;16(5):R188. doi: 10.1186/cc11672.
72. Peirrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):15. doi: 10.1186/cc8872.
73. Restricted intravenous fluid regimen reduces the rate of postoperative complications and alters immunological activity of elderly patients operated for abdominal cancer: a randomized prospective clinical trial / Gao T., Li N., Zhang J.J., Xi F.C., Chen Q.Y., Zhu W.M., Yu W.K., Li J.S. // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36, № 5. — P. 003-1002.
74. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma) / M.F.M. James, W.L. Michell, I.A. Joubert, A.J. Nicol, P.H. Navsaria, R.S. Gillespie // *Br. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 107, № 5. — P. 693-702.
75. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jun;41(6):1004-13. doi: 10.1007/s00134-015-3748-7.
76. Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, Parikh SM, Jones AE, et al. The association of endothelial all signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010;14(5):R182. doi: 10.1186/cc9290.
77. Smithson A, Perello R, Nicolas JM. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? *Crit Care*. 2009 Jun; 13(3): 409. doi: 10.1186/cc7877.
78. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resus*. 2012 Sep;14(3):202-10.

79. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. URL: <http://www.survivingsepsis.org/> Site Collection Documents /Implement - Pocket Guide.
80. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010 Jan; 41(1):21-6. doi: 10.1016/j.injury.2009.07.010.
81. Van der Linden P, De Villé A, Hofer A, Heschl M, Gombotz H. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (voluven®) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients. *Anesthesiology*. 2013 Dec;119(6):1296-309. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a6b387.
82. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*. 2013 Jan; 116(1):35-48. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827175da.
83. Warren ML, Ruppert SD. Management of a patient with severe sepsis. *Crit Care Nurs Q*. 2012 Apr-Jun; 35(2):134-43. doi: 10.1097/CNQ.0b013e31824566ba.
84. Wenzel RP, Edmond MB. Antibiotics for abdominal sepsis. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2062-3. doi: 10.1056/NEJMe1503936.
85. Wetterslev M, Haase N, Johansen RR, Perner A. Predicting fluid responsiveness with transthoracic echocardiography is not yet evidence based. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Jul;57(6):692-7. doi: 10.1111/aas.12045.
86. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564-75.

87. Yamada Y. Recent understanding of sepsis: mechanisms of organ dysfunction and advances in treatment – preface and comments. *Masui*. 2008 Mar; 57(3):276-7.
88. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A Randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683-93. doi: 10.1056/NEJMoa1401602.
89. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107181. doi: 10.1371/journal.pone.0107181.