

УДК 616.94-06:616-099-02|07-08

**В.М. Коновчук,****А.В. Андрущак**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МОЖЛИВОСТІ ІНТРАКОРПОРАЛЬНОЇ  
КОРЕКЦІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ  
ТЯЖКОМУ СЕПСИСІ****Ключові слова:** тяжкий сепсис,  
ендотоксикоз, молекули середньої  
маси, реосорбілакт, функція нирок.**Резюме.** Досліджений вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис. З'ясовано, що реосорбілакт активує транспорт токсичних речовин з інтерстиційного простору та збільшує їх екскрецію. Розрахунки показників кліренсу токсичних речовин свідчать за санаційні можливості реосорбілакту. Модифікації парамеційного тесту та кінетичних параметрів молекул середньої маси характеризують можливість нирок реалізовувати інфузійно-детоксикаційну програму інтенсивної терапії при тяжкому сепсисі.**Вступ**

Тяжкий сепсис, ускладнений поліорганним ушкодженням, є актуальним питанням сьогодення [1, 3, 8]. На всіх етапах розвитку та становлення поліорганного ушкодження маніфестує ендотоксикоз [7, 9]. Ендотоксикоз - це складний багатофакторний процес, який започатковується первинною альтерацією тканин. Надалі його розвиток характеризується фазовими змінами провідних патогенетичних механізмів та надбанням універсальності [5,10]. До числа факторів ендогенної інтоксикації зазвичай відносять: мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності, бактеріальні ендо- та екзотоксини, проміжні та кінцеві продукти нормального обміну (у надмірних концентраціях), компоненти клітинних, тканинних, органних та інтегративних регуляторних систем (у патологічно високих концентраціях), продукти спотвореного обміну речовин, токсичні речовини кишкового походження. Вони є провідними факторами вторинної альтерації та зумовлюють різноманітність ендотоксикозу та перебігу поліорганного ушкодження [11]. До складу токсичних речовин також відносять молекули середньої маси (МСМ), що володіють достатньо високою біологічною активністю. Зокрема, вони мають нейротоксичну, кардіотоксичну, гепатотоксичну, нефротоксичну активність. В основі органотропної дії закладена властивість пригнічувати біосинтез білка, ряду ферментів; роз'єднувати процеси окиснення та фосфорилування; здійснювати токсичну дію на еритропоез, викликати вторинну імунодепресію, тощо [4].

В інтенсивній терапії ендотоксикозу використовують інтра- та екстракорпоральні методи [3]. Найбільш доступними та розповсюдженими інтракорпоральними методами є застосування різних інфузійних розчинів. Проте, залишається

не вивченою дія похідних багатоатомних спиртів, наприклад, реосорбілакту на процеси детоксикації, опосередкованих функцією нирок у хворих на тяжкий сепсис (ТС).

**Мета дослідження**

Дослідити дію реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок хворих на тяжкий сепсис.

**Матеріали і методи**

Дослідження відноситься до відкритих, рандомізованих, проспективних та контрольованих. У дизайн дослідження увійшли критерії включення, виключення та припинення.

До критеріїв включення увійшли пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (переважно хірургічний абдомінальний сепсис) з маніфестацією тяжкого ендотоксикозу, дофамінергічної підтримки (5-10 мкг/кг·хв), біохімічних критеріїв ТС (лактат > 4 ммоль/л, С-реактивний білок > 2 стандартних відхилень від норми) та іншими ознаками ТС з наявністю генералізованих порушень гомеостазу (за оцінкою перебігу поліорганного ушкодження Н.Сельє - І.А.Єрющіна - 20-27 балів, шкали MODS - 6-10 балів). До критеріїв виключення увійшли пацієнти, що знаходилися на програмованому гемодіалізі, ШВЛ, з проти-показами до "об'ємного навантаження" з боку дихальної та серцево-судинної систем, відсутністю реакції на петльові діуретики. До критерію припинення - порушення самопочуття. Всі пацієнти отримували належну хірургічну санацію та традиційну інтенсивну терапію.

У контрольні дослідження були залучені пацієнти із синдромом системної запальної відповіді (SIRS), що мали 2-3 ознаки у стадії А [5]. Пацієнти були розподілені на чотири групи. I та II групу становили контрольні SIRS (n=45), III-IV

групи - ТС (n=55). Всі вони отримували інфузійне навантаження у вигляді ізотонічного розчину NaCl у кількості 7-8 мл/кг зі швидкістю 18-20 мл/хв (I група, III група) або реосорбілакту в тому самому інфузійному режимі (II група, IV група). Сечу збирали катетером протягом 4 год. На період фармакодинамічного простору дослідження засобів діуретичної дії не застосовували. Токсичність біологічних рідин визначали за модифікованим методом парамедійного тесту [6]. Рівень МСМ - за способом А. Бабеля [2].

Отримані результати дослідження оброблені методом варіаційної статистики за Фішером (критерій Стюдента) із застосуванням IBM PC (програма EXCEL).

### Обговорення результатів дослідження

Досліджений вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на ТС. Методом об'єктивізації ендотоксикозу були вибрані розрахункові модифікації парамедійного тесту та кінетичних параметрів МСМ.

Інфузорії *Paramecium caudatum* поєднують у собі ознаки як окремої клітини так і цілісного механізму. Їх можна розглядати як прості рецепторно-ефекторні системи, що реагують на компоненти ендотоксикозу комплексом фізіологічних та біохімічних змін. Зокрема, на механізми руху війок, що забезпечують рухому активність інфузорії. Остання є чутливим критерієм реакції мікроорганізму на різні фізичні та хімічні фактори. Засіб реєстрації - час припинення рухомої активності інфузорії. Він характеризує загальну токсичність середовища (плазма, сеча), яка в свою чергу залежить від кількості та токсичності окремих компонентів, що маніфестують при ТС: бактеріальні ендо- та екзотоксини, продукти вільно-радикального окиснення, лізосомальні ферменти, цитокіни, в т.ч. МСМ тощо. У плазмі крові компонентами ендотоксикозу є молекули з високою молекулярною масою ( $a_e > 36 \text{ A}$ ,  $\text{MM} > 50\,000\text{--}70\,000 \text{ D}$ ), які, практично, не проходять крізь клубочковий фільтр, та ті, що вільно фільтруються ( $a_e < 24 \text{ A}$ ,  $\text{MM} < 30\,000 \text{ D}$ ). Між іншим, молекули з приблизно однаковими масами проходять через клубочковий фільтр по-різному. Це залежить від конфігурації, розподілу зарядів, гідратації, ступеня механічного пристосування та характеру ушкодження мембран.

Дані цих досліджень подані в табл. 1. Тяжкість ендотоксикозу при ТС представлена цифрами показника токсичності плазми та співпадає з думкою авторів, які застосовували інші методики.

Проте, інфузійне навантаження реосорбілактом знижувало рівень ендотоксикозу в контрольній групі (II гр.,  $19 \pm 8,7\%$ ,  $?, p < 0,05$ ) та підвищувало в основній (IV гр.,  $22 \pm 6,3\%$ ,  $?, p < 0,05$ ). Враховуючи збільшення екскреції токсичних речовин ( $261 \pm 37,7\%$ ,  $?, p < 0,05$ ), їх кліренсу ( $187 \pm 64,5\%$ ,  $?, p < 0,05$ ) та, особливо стандартизованої екскреції ( $234 \pm 82,5\%$ ,  $?, p < 0,05$ ) слід вважати, що реосорбілакт впливає на процеси, що сприяють транспорту токсичних речовин із інтерстицію в систему кровообігу (IV гр.). Враховуючи методичні аспекти дослідження, цей "рикошет" має ситуативний характер (4-а година від початку інфузії реосорбілакту). Аналіз зміни значень показника токсичності сечі свідчить, що він функціонально орієнтований на показник концентрації токсичних речовин (ТР) плазми крові. Характер елімінації ТР нирками є більш інформативним показником для клінічної практики (табл. 1). Розгляд його значень за різних умов дослідження (А,В) демонструє, що різні об'ємні навантаження сприяють елімінації ТР нирками. Особливо, це стосується реосорбілакту. Важливе місце в даних дослідженнях займає показник кліренсу - здатність віртуального об'єму плазми (об'єму позаклітинної рідини) повністю очищуватися від компонентів ендотоксикозу за одиницю часу. За умови А у хворих на ТС значення цього показника нижче, ніж у контролі. Після збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПІ, умова В) - кліренс збільшується, проте не досягає значень контрольних досліджень (I-II гр.). Таким чином, реосорбілакт активує транспорт ТР з інтерстиційного простору та ситуативно може збільшувати їх концентрацію у плазмі крові хворих на ТС. Свідченням цього є високий рівень екскреції ТР в т.ч. стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації. Реосорбілакт збільшує кліренс ТР. Проте, значення цифр цього показника у хворих на ТС відстають від показників контрольних досліджень, незважаючи на високий рівень токсиновидільної активності діючих нефронів ( $p < 0,05$ ).

Компонентами ендотоксикозу при ТС є МСМ ( $\text{MM} - 300\text{--}5\,000 \text{ D}$ ). Вони вільно фільтруються клубочками нирок та створюють високу концентрацію в ультрафільтраті проксимального відділу нефрону. Там основна кількість МСМ системою пептидаз нефротелію метаболізується до амінокислот, які реабсорбуються. Частина МСМ екскретується нирками. Тому, активність елімінації МСМ залежить від величини швидкості клубочкової фільтрації та проксимального метаболізму. Зважаючи, що МСМ є частиною

Таблиця 1

Вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис за показниками модифікованого парамедійного тесту

Показники	Умови	ССЗВ,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl I гр. n=21	ССЗВ,ЗОПП реосорбілактом II гр. n=24	ТС,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl III гр. n=27	ТС,ЗОПП реосорбілактом IV гр. n=28
Токсичність плазми, у.о.т./мл	A	103±5,9	106±5,7	195±4,7**	193±4,1**
	B	95±6,1	87±5,2 ***	192±4,1**	234±4,8* ** ***
Токсичність сечі, у.о.т./мл	A	295±9,4	299±9,1	328±5,1**	330±5,0**
	B	274±9,3	317±9,0*	334±5,9**	367±5,7* ** ***
Екскреція токсичних речовин, у.о.т./хв.	A	287±4,4	275±4,4	279±3,7	277±3,6
	B	622±5,1 ***	885±7,0* ***	575±5,2** ***	995±5,4* ** ***
Кліренс токсичних речовин, мл/хв	A	2,8±0,09	2,6±0,08	1,4±0,04**	1,5±0,06**
	B	6,5±0,11 ***	10,2±0,17* ***	3,1±0,06** ***	4,3±0,07* ** ***
Інтенсивність екскреції токсичних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	A	247±4,1	241±4,0	405±5,7**	413±5,0**
	B	519±8,6 ***	686±9,9* ***	811±9,3** ***	966±7,2* ** ***

Примітка: I гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПП) 0,9% р-ном NaCl;

II гр. – ССЗВ, ЗОПП реосорбілактом;

III гр. – тяжкий сепсис (ТС), ЗОПП 0,9% р-ном NaCl;

IV гр. – ТС, ЗОПП реосорбілактом;

A – пацієнти до ЗОПП;

B – пацієнти після ЗОПП;

\*/ $p \leq 0,05$  – достовірність показників між I та II групами, III та IV групами;

\*\*/ $p \leq 0,05$  – достовірність показників між I та III групами, II та IV групами;

\*\*\*/ $p \leq 0,05$  – достовірність показників між умовами A та B

(?) речовин, що створюють ендотоксемию, розгляд участі нирок в елімінації складових токсемії при ТС є цікавим питанням для визначення тактики інфузійної терапії ендотоксикозів. Дані цих досліджень подані в табл. 2.

При ТС (III- IV гр.) концентрація МСМ у плазмі крові залишається високою ( $p < 0,05$ ). Після ЗОПП інфузійними розчинами (умова B) цей показник суттєвих змін не зазнає. Проте він (умова A) визначав величину фільтраційної фракції МСМ (30,8±0,71 у.о./хв. - II гр., 43,9±0,91 у.о./хв. - IV гр.,  $p < 0,05$ ) оскільки величина швидкості клубочкової фільтрації у цих групах складала відповідно: 114±2,3 мл/хв. та 67±2,3 мл/хв. ( $p < 0,05$ ).

Надалі формування показника екскреції МСМ знаходиться під контролем процесів реабсорбції. Так, відносна реабсорбція МСМ у II гр. склала - 84,8±3,07%, а в IV гр. - 71,6±2,77% ( $p < 0,05$ ), що і зумовило більш високий рівень екскреції МСМ у хворих на ТС (табл. 2, умова A). ЗОПП (реосорбілакт) у цих групах дослідження за рахунок приросту швидкості клубочкової фільтрації ( $\Delta$ , 13±4,8% - II гр.,  $\Delta$ , 36±7,8% - IV гр.,  $p < 0,05$ ) та зменшення фракційної реабсорбції ( $\Delta$ , 14±6,2% - II гр.,  $\Delta$ , 30±6,7% - IV гр.,  $p < 0,05$ ) зумовило майже п'ятикратне збільшення екскреції МСМ нирками у хворих на ТС. У цій площині висока ефективність реосорбілакту спостерігається

Таблиця 2

**Вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис за показниками молекул середньої маси**

Показники	Умови	ССЗВ,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl I гр. n=21	ССЗВ,ЗОПП реосорбілактом II гр. n=24	ТС,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl III гр. n=27	ТС,ЗОПП реосорбілактом IV гр. n=28
Концентрація МСМ у плазмі крові, у.о./мл	А	0,26±0,012	0,27±0,011	0,66±0,026**	0,64±0,021**
	В	0,25±0,013	0,24±0,012	0,61±0,025**	0,68±0,020* **
Концентрація МСМ у сечі, у.о./мл	А	4,9±0,26	5,1±0,23	14,7±0,59**	14,5±0,51**
	В	2,7±0,15 ***	3,1±0,17 ***	14,1±0,61**	15,2±0,60**
Екскреція МСМ, у.о./хв.	А	4,75±0,29	4,69±0,25	12,50±0,78**	12,18±0,69**
	В	6,14±0,41 ***	8,74±0,49* ***	24,25±1,43** ***	41,19±2,17* ** ***
Кліренс МСМ, мл/хв	А	18,27±1,08	17,37±0,97	18,94±1,12	19,03±1,03
	В	24,56±1,64 ***	36,42±1,82* ***	39,75±2,38** ***	60,57±3,78* ** ***
Інтенсивність екскреції МСМ на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	А	4,09±0,24	4,11±0,23	18,11±1,01**	18,18±1,07**
	В	5,12±0,32 ***	6,76±0,37* ***	34,15±1,64** ***	39,97±1,91* ** ***

Примітка: Позначення умов дослідження як у табл.1

також порівняно з III гр. дослідження.

Порівняння кліренсових характеристик МСМ (умова А, I-IV гр.) з відповідними показниками стандартизованої інтенсивності екскреції свідчить, що для забезпечення очищення плазми крові від МСМ на діючі нефрони хворих на ТС покладена робота, яка є більш значущою (> 4 разів), ніж у пацієнтів із ССЗВ. Якщо врахувати, що швидкість клубочкової фільтрації у хворих на ТС є меншою за контрольні цифри, а пригнічення реабсорбції МСМ більш суттєвим, то слід звернути увагу на механізми транспорту МСМ, а саме: на їх метаболізм у нефроцитах проксимального відділу нефрону опосередкованого системою пептидаз. Тобто, при ТС має місце пригнічення активності систем пептидаз, а значить метаболізму МСМ, що призводить до їх підвищеної екскреції. Особливо це стосується реосорбілакту (табл. 2, умова В, IV гр.).

### Висновки

1. Реосорбілакт активує транспорт токсичних речовин із інтерстиційного простору та збільшує їх екскрецію нирками у хворих на тяжкий сепсис.

2. Дослідження дії реосорбілакту на кліренсові характеристики токсичних речовин свідчать про його санаційні можливості по відношенню до ендотоксикозу та вибірковості до компонентів токсемії.

3. Розрахункові модифікації парамедійного тесту та кінетичних параметрів МСМ свідчать про детоксикаційні можливості нирок реалізувати інфузійну програму інтенсивної терапії при тяжкому сепсисі.

### Перспективи подальших досліджень

Дослідження дії різних інфузійних розчинів на детоксикаційну здатність нирок з метою оптимізації інтенсивної терапії тяжкого сепсису.

**Література.** 1. Абдоминальний сепсис: сучасний стан проблеми / Р.І. Сидорчук, П.Д. Фомін, О.Й. Хомко та ін. // Клініч. та експерим. патол. - 2011. - Т10, №3(37). - С. 176-183. 2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике // Мн.: Беларусь, - 2000. - Т. 2. - 463 с. 3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. - К.: "Анна-Т", 2007. - 296 с. 4. Кузнецов В.А. Современная диагностика хирургического сепсиса / А.А. Кузнецов // Сучасні медичні технології. - 2010. - №1. - С. 59-61. 5. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. - Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. - 160 с. 6.

Метод оценки тяжести эндотоксикоза и интенсивности элиминации токсических веществ из организма / В.Н. Коновчук, П.В. Кифяк, Н.Н. Кокалко, Ю.М. Войцев // Тези доповідей науково-практичної конференції "Організація токсикологічної допомоги в Україні". - 2002. - С. 52-53. 7. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. 2-е изд. доп. и перер. - М.: ООО "Мед.информ.агентство", 2010. - 352 с. 8. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P.Dellinger, M.M.Levy, J.M.Carlet [et al.] // Intensive Care Medicine. - 2008. - Vol.34(1). - P. 17-60. 9. Levy M.M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definitions Conference / M.M.Levy, M.P.Fink, J.C.Marshall [et al.] // Crit Care Med. - 2003. - Vol.31. - P. 1250-1256. 10. Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit Care Med. - 1992. - N20. - P. 864-874. 11. Reinhart K. Diagnose and Therapie der Sepsis / K. Reinhart // Anaesthesist. - 2006. - Vol.55. - №1. - P. 43-56.

### ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАКОРПОРАЛЬНОЙ КОРЕКЦИИ ЭНДОКСИКОЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

*В.Н. Коновчук, А.В. Андрущак*

**Резюме.** Исследовано действие реосорбилакта на детоксикационную функцию почек больных тяжелым сепсисом. Выяснено, что реосорбилакт активизирует транспорт токсических веществ из интерстициального пространства и увеличивает их экскрецию. Расчеты показателей клиренса токсических веществ свидетельствуют о санационных возможностях реосорбилакта. Модификации парамеционного теста и кинетических параметров молекул

средней массы дают представление о возможностях почек осуществлять инфузионно-детоксикационную программу интенсивной терапии при тяжелом сепсисе.

**Ключевые слова:** тяжелый сепсис, эндотоксикоз, молекулы средней массы, реосорбилакт, функция почек.

### POSSIBILITIES OF INTRACORPORAL CORRECTION OF ENDOTOXEMIA IN CASE OF SEVERE SEPSIS

*V.M.Konovchuk, A.V.Andrushchak*

**Abstract.** The effects of Rheosorbilact on renal function detoxification in patients with severe sepsis are investigated. It has been that Rheosorbilact activates transport of toxic substances in interstitial space and increases their excretion. Calculations of clearance indicators of toxic substances are indicative of sanitation possibilities of Rheosorbilact. Modifications of Paramecium test and kinetic parameters of middle mass molecules give an idea of the kidneys possibilities to implement infusion-detoxification program of intensive therapy in case of severe sepsis.

**Key words:** severe sepsis, endotoxemia, middle mass molecules Rheosorbilact, renal function.

**Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №1 (51). - P.67-71.*

*Надійшла до редакції 01.02.2015*

*Рецензент – проф. П.І.Сидорчук*

*© В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, 2015*