

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ СОРБИЛАКТА И L-АРГИНИНА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В КОМПЛЕКСЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Н.А. МАКСИМЧУК, В.Н. КОНОВЧУК, О.Я. ВАНЧУЛЯК

Буковинский государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

ЙИРИНГЛИ – СЕПТИК ГЕНЕЗЛИ ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯ СИНДРОМИНИ КОМПЛЕКС ИНФУЗИОН ДАВОЛАШДА СОРБИЛАКТ ВА L-АРГИНИННИ БИРГАЛИКДА ҚЎЛЛАШНИНГ ЮРАК – ҚОН ТОМИР ТИЗИМИНИНГ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИ

Н.А. МАКСИМЧУК, В.Н. КОНОВЧУК, О.Я. ВАНЧУЛЯК

Буковина давлат медицина университети, Украина, Черновци шаҳри

EFFECT OF SORBILACT AND L-ARGININ ON THE STATUS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE COMPLEX INFUSION THERAPY OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME OF PURULENT-SEPTIC GENEZE

N.O. MAXIMCHUK, V.N. KONOVCHUK, O.YA. WANCHULIAK

Bukovinian State Medical University, Ukraine, Chernivtsi

Ишда йирингли – септик генезли эндоген интоксикация синдромини инфузион даволаш дастурида сорбилакт ва L-аргининни биргаликда қўллашнинг юрак – қон томир тизими ҳолатига таъсири ўрганилган.

Калим сўзлар: сорбилакт, L-аргинин, эндотоксикоз.

The effect of the combined use of sorbilact and L-arginine in the program of infusion therapy of the endogenous intoxication syndrome of purulent septic genesis on the state of the cardiovascular system was studied.

Key words: sorbilact, L-arginine, endotoxiosis.

Введение. Лечение сепсиса остается актуальной проблемой современной медицины. Согласно новейшим международным клиническим рекомендациям [7] инфузионная терапия совместно с антибиотикотерапией является ключевым, стратегическим компонентом, влияющим на течение гнойно-септической патологии. Рекомендованной группой препаратов являются растворы кристаллоидов, клинический эффект которых повышается дополнением состава инфузионной среды дополнительными компонентами. Поскольку сепсис неразрывно связан с развитием синдрома полиорганной недостаточности и вызывает накопление эндотоксинов, инициируя развитие токсемии, клинически и патогенетически обоснованным является использование компонентов с детоксикационными свойствами. Перспективными в этом направлении являются препараты многоатомных спиртов, в частности сорбитола (сорбилакт, реосорбилакт).

Сорбилакт непосредственно и опосредованно уменьшает эндотоксикоз. Основной путь детоксикации - активация транспорта токсичных веществ из межклеточного пространства (дренажный эффект) в сосудистое русло, а уже оттуда, за счет эффекта осмотического диуреза, происходит элиминация токсинов почками. Многократное введение сорбитола в составе сорбилакта способствует повышению содержания белка в крови, активности ферментов (диастазы, щелоч-

ной фосфатазы аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, холинэстеразы). Он активизирует фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов, продукцию антител. Препарат способствует восстановлению нарушенной антитоксической функции печени, возникающей при эндотоксикозе гнойно-септического генеза. Также сорбилакт усиливает моторику кишечника за счет воздействия на нервно-рецепторный аппарат и вегетативные ганглии, усиливает синтез паракринных факторов, образующихся при распаде фруктозы, повышает секрецию виликинина, холецистокинина, усиливает синтез витаминов группы В, снижает активность транслокации кишечной флоры, оптимизирует спланхничный кровоток, ускоряет репарацию клеток кишечной стенки, предотвращает развитие повреждений желудка и кишечника [3].

Вместе с этим нельзя обойти вниманием перспективы использования адьювантной терапии, а именно сочетание сорбилакта с L-аргинином, что патогенетически создает консолидированное влияние на метаболизм, микро- и макроциркуляцию. Действительно, токсемия при сепсисе возникает также вследствие расстройств микроциркуляции и перфузии, которые имеют место несмотря на меры интенсивной терапии. При этом, важным регулятором тонуса микроциркуляторного русла является оксид азота (NO), образующийся из L-аргинина и обладающий наиболее выраженной сосудорасширяющим спо-

собностями среди физиологических вазодилляторов. Таким образом аргинин может иметь терапевтическое значение в таких пациентов. Кроме того, аргинин обладает антибактериальным эффектом, который обусловлен полярным положительно заряженным боковым радикалом аминокислоты. Избирательность действия на бактерии обусловлена отрицательным зарядом их клеток, клетки же человека практически электронейтральны. Этим объясняется благоприятное действие данной аминокислоты на заживление гнойных ран [4]. Также путем циклизации производного аргинина - глутамата образуется пролин, а из него оксипролин. Последний является важным компонентом соединительной ткани и вносит свой вклад с заживление ран [2]. Установлено положительное влияние аргинина на развитие катаболических процессов, в частности аргинин существенно снижает потерю азота, массы тела в посттравматический, послеоперационный периоды и в больных с онкологической патологией, повышая концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови. Аминокислота улучшает функцию и метаболические процессы в энтероцитах [1, 9].

Учитывая, что при гнойно-септических процессах наблюдается комплекс патофизиологических изменений, которые характерны для синдрома эндогенной интоксикации: нарушение микроциркуляции, иммунный дисбаланс, активация свободнорадикального окисления, мальдигестия, мальабсорбция, транслокация - перспективным представляется применение аргинина в таких пациентов [5, 7, 8]. В связи с этим возникает целесообразность рассмотреть вопрос совместного применения препаратов сорбитола и L-аргинина.

Целью работы было исследовать влияние сочетанного применения сорбилакта и L-аргинина на состояние сердечно-сосудистой системы при синдроме эндогенной интоксикации гнойно-септического генеза.

Материалы и методы. Изучение сочетанного воздействия сорбилакта и L-аргинина на состояние сердечно-сосудистой системы при синдроме эндогенной интоксикации (СЭИ) в период неустойчивой компенсации детоксикационной функции почек (за динамикой клеточно-гуморального индекса интоксикации (КГИИ) проводили в соответствии со стартовыми критериями включения: больные с острой гнойной хирургической инфекции различной локализации, обусловленной ассоциацией аэробной грамположительной и грамотрицательной флоры в практике хирургического отделения абдоминальной, проктологического, травматологического, отоларингологического, челюстно-лицевого, акушерско-гинекологического профилей после хирургической санации очага инфекции с последующим

развитием вторичной токсической аутоагрессии по шкале КГИИ 20-60 баллов (средне-тяжелая степень интоксикации) [4]. В том числе по вопросам рандомизации во все четыре группы исследования допускались пациенты с хронической болезнью почек I стадии.

Больные с первого по седьмой день исследования получали стандартную комплексную терапию: продолжение мероприятий хирургической санации источника инфекции, обоснованную антибиотикотерапию, соответствующую инфузионную терапию, препараты реологического и метаболического действия. В период исследования от применения препаратов, обладающих мочегонными или кардиотропными эффектами воздерживались. Обязательным условием включения были стабильная гемодинамика и сохраненная реакция почек на диуретики, отсутствие показаний к искусственной вентиляции легких, отсутствие противопоказаний к объемной инфузионной нагрузке со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. То есть, предполагалось, что механизмы поддержания гомеостаза в условиях возможного коморбидного фона имеют вполне компенсированный характер.

Пациенты были рандомизированы в четыре группы: I группа - 31 больной с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), МКХ - 10: SIRS, ICD-10: R-65.2; II группа - 16 больных с СЭИ гнойно-септического генеза стратифицированного по КГИИ [4], в интервале 20-60 баллов, которым проводилась стандартная терапия; III группа - 13 больных с СЭИ гнойно-септического генеза по КГИИ 20-60 баллов, которым дополнительно на фоне стандартной терапии применяли сорбилакт (из расчета 6-7 мл / кг / ч массы тела внутривенно капельно со скоростью 7-8 мл / мин); IV группа - 10 больных с СЭИ гнойно-септического генеза по КГИИ 20-60 баллов, стандартное лечение, которых дополняли сочетанием сорбилакта с L-аргинином (100 мл 4,2% раствора аргинина гидрохлорида внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в течение первых 10-15 мин, затем скорость увеличивали до 30 капель в минуту, сорбилакт по выше указанному способу).

Обстоятельства прекращения исследования были регламентированы критериями включения (уменьшением КГИИ ниже 20 баллов).

Критерием исключения было появление одного или более обстоятельств, которые не были предусмотрены критериями включения, в частности: дополнение схемы интенсивной терапии гемодиализом, плазмаферезом, искусственной вентиляцией легких, гипербарической оксигенацией; значительное ухудшение общего состояния, обусловленное активацией коморбидных заболеваний или прогрессированием осложнений, что тре-

бовало применения мер интенсивной терапии, не подлежали критериям включения.

Мониторинг системы кровообращения проводили с помощью реанимационного монитора пациента ЮМ 300 - 12 аппарата ультразвукового диагностического портативного «High Technology PU-2200», флеботонометра Вальдмана. Фиксировались параметры гемодинамики через 3 ч (± 10 мин) от начала инфузии сорбिलाкта.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок с помощью пакета IBM SPSS Statistics 8.

Результаты и обсуждение. На седьмой день наблюдения у пациентов с СЭИ (контроль ССВО) изменения в системе кровообращения отмечались повышением среднего артериального давления (на 9-10% $p \leq 0,05$), общего периферического сопротивления сосудов (на 18-19% $p \leq 0,05$), центрального венозного давления (на 22-23%, $p \leq 0,05$). При этом ударный объем крови снижался (на 10-11%, $p \leq 0,05$), а минутный объем крови со-

ответствовал показателю пациентов с ССВО (табл.1). Изменения центрального венозного давления стали фактором, который инициировал депрессию регуляторных механизмов контура кровообращения, а именно повышение скорректированной давлением частоты (на 19-20%, $p \leq 0,05$) и уменьшения коэффициента насосной способности сердца (на 27-28%, $p \leq 0,05$).

Исследование параметров гемодинамики проведено в период неустойчивой компенсации детоксикационной функции почек (КГИИ в контрольной группе составил $7 \pm 0,3$ у.е.; в группе с СЭИ на первый день $54 \pm 2,1$ у.е., на четвертый день - $43 \pm 2,7$ у.е., на седьмой день - $36 \pm 2,0$ у.е.). Анализ полученных данных позволил выделить особенности влияния сорбилакта в комплексе мероприятий интенсивной терапии. В частности, применение сорбилакта сопровождается некоторым снижением диастолического давления (на 9%, $p < 0,05$), однако эти изменения не влияли на формирование среднего артериального давления.

Таблица 1.

Показатели системы кровообращения в период неустойчивой компенсации детоксикационной функции почек

Показатель, единицы измерений	Группы исследования			
	I группа, ССВО (31 больной)	II группа, СЭИ с.т. (16 больных)	III группа, СЭИ + с.т. + сорбилакт (13 больных)	IV группа, СЭИ + с.т. + сорбилакт + L-аргинин (10 больных)
ЧСС, уд./хв	92 \pm 1,9	95 \pm 2,9	94 \pm 3,6	93 \pm 3,9
АДс, мм.рт.ст.	131 \pm 2,4	129 \pm 3,3	132 \pm 3,9	125 \pm 4,0
АДд, мм.рт.ст.	73 \pm 1,4	85 \pm 2,1*	78 \pm 2,5*	70 \pm 2,7* **
САД, мм.рт.ст.	92 \pm 2,1	101 \pm 3,1*	96 \pm 3,7	88 \pm 4,1 * **
УОК, мл	71 \pm 1,7	64 \pm 2,3*	70 \pm 2,6	79 \pm 2,8* **
МОК, л	6,47 \pm 0,14	6,01 \pm 0,21	6,60 \pm 0,29	7,11 \pm 0,32* **
ОПСС, динхсхсм ⁻⁵	1140 \pm 22,1	1346 \pm 30,4*	1224 \pm 37,0*	997 \pm 39,9* **
Ауд, гМ	87 \pm 1,7	87 \pm 2,5	91 \pm 2,9	92 \pm 3,0
Амин, кгМ	8,1 \pm 0,11	8,3 \pm 0,16	8,6 \pm 0,19	8,7 \pm 0,19
ЦВД, мм.рт.ст	5,3 \pm 0,13	6,5 \pm 0,21*	7,0 \pm 0,26	6,2 \pm 0,29*
КНСС, у.о.	15,9 \pm 0,35	11,6 \pm 0,43*	11,8 \pm 0,47	14,4 \pm 0,51* **
КДЧ	5,2 \pm 0,12	6,2 \pm 0,18*	7,1 \pm 0,21*	6,3 \pm 0,29*

Примечание:

* – наличие статистически достоверной разницы между параметрами I-II, II-III та III-IV групп;

** – наличие статистически достоверной разницы между параметрами II-IV групп; ЧСС - частота сердечных сокращений; АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; САД – среднее артериальное давление; УОК – ударный объем крови; МОК – минутный объем крови; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; Ауд – ударная работа левого желудочка; Амин – минутная работа левого желудочка; ЦВД – центральное венозное давление; КНСС – коэффициент насосной способности левого желудочка, КДЧ – скорректированная давлением частота.

Среди отличий применения сорбилакта по сравнению с группой, где препарат не применялся, обращает на себя внимание уменьшение общего периферического сопротивления сосудов на 10% ($p < 0,05$), значение данного показателя находилось в диапазоне динамики уменьшения среднего артериального давления и увеличение минутного объема крови. Корректированная давлением частота в момент исследования возросла на 9%, $p < 0,05$.

Сочетанное применение сорбилакта и L-аргинина проявлялось умеренным воздействием на среднее артериальное давление (уменьшение на 9%, $p < 0,05$) в основном за счет диастолического компонента (уменьшение на 11%, $p < 0,05$) по сравнению с группой, где указана комбинация не применялась.

Дифференциальный анализ действия сорбилакт-аргининовых комплекса демонстрирует способность аргинина увеличивать ударный (на 13%, $p < 0,05$) и минутный объемы крови (на 8%, $p < 0,05$). L-аргинин потенцировал действие сорбилакта направленное на состояние периферического сосудистого русла.

Вследствие влияния на среднее артериальное давление и минутный объем крови L-аргинин предопределял уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (на 23%, $p < 0,05$). Следует обратить внимание, что L-аргинин снижает центральное венозное давление (на 13%, $p < 0,05$), вызывая снижение скорректированной давлением частоты (на 13%, $p < 0,05$) и рост коэффициента насосной способности сердца (на 22%, $p < 0,05$), носившее ситуационный характер и отражавшие характер изменений барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Заключение:

1. Инфузия сорбилакт- L-аргининового комплекса у пациентов при синдроме эндогенной интоксикации инициирует вазодилатацию: по показателям снижения среднего артериального давления (на 10-11%), общего периферического сопротивления сосудов (на 16-18%) и центрального венозного давления (на 10-12 %). Что свидетельствует о его потенциальных гемодинамических ресурсах в контуре регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы при эндотоксикозе. Мы считаем данные изменения позитивными, что косвенно подтверждается увеличением скорости клубочковой фильтрации и детоксикационной функции почек.

2. Совместное применение сорбилакта с L-аргинином способствует увеличению ударного объема крови, который в условиях эндотоксикоза формировал увеличение коэффициента насосной способности сердца (21-23 %).

Литература:

1. Бардов В.Г. Гігієна та екологія / В.Г. Бардов //Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 650-657.
2. Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты / В.Г. Граник // М.: Вузовская книга, 2015. – С. 314-378.
3. Комплексний інфузійний препарат сорбілакт і показання до його застосування / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, В.Л. Новак [та ін.] // Інформаційний лист №9 з проблем Гематологія і трансфузіологія – 2000 р.
4. Курбаниязов З. Б., Давлатов С. С. Способ детоксикации организма при холемическом эндотоксикозе //UZ Официальный бюллетень. – 2011. – Т. 5. – С. 10-11.
5. Пат. 112508 Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб оцінки перебігу ендогенної інтоксикації / В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, Н.О. Максимчук; власник Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" МОЗ України. – № u201604697; заявл. 26.04.2016; опублік.26.12.2002, Бюл. №24. 2с.
6. Davlatov S. S. et al. Plasmapheresis in the treatment of cholemic endotoxemia //Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9. – №. 1. – С. 30-31.
7. Sepsis: an arginine deficiency state? / Y.C. Luiking, M. Poeze, C.H. Dejong [et al.] // Critical care medicine. 2004. Vol. 32, № 10. – P. 2135-2145.
8. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. [et al.]// Intensive care medicine. – 2017. Vol. 43, №3. P. 304-377.
9. Testing a conceptual model on early opening of the microcirculation in severe sepsis and septic shock: A randomised controlled pilot study / P.H. Voort, M. Zanten, R.J. Bosman [et al.] // European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 189-198.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ СОРБИЛАКТА И L-АРГИНИНА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В КОМПЛЕКСЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Н.А. МАКСИМЧУК, В.Н. КОНОВЧУК,
О.Я. ВАНЧУЛЯК

Буковинский государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

В работе изучено влияние совместного использования сорбилакта и L-аргинина в программе инфузионной терапии синдрома эндогенной интоксикации гнойно-септического генеза на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: сорбилакт, L-аргинин, эндотоксикоз.