

КАПИТЕЛ 7 / CHAPTER 7¹**THE INFLUENCE OF INCREASED EXTRACELLULAR SPACE VOLUME ON THE TOXIN EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH DOPAMINE-DEPENDENT COMPENSATED SEPSIS-INDUCED HYPOTENSION IN CASE OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS**

DOI: 10.30890/2709-2313.2024-27-00-001

Вступ.

Протягом багатьох століть розвитку медицини проблеми сепсису залишаються актуальними і недослідженими. Щорічно у світі фіксують біля 30 мільйонів випадків сепсису, а близько 6 мільйонів людей помирають через цю недугу [1]. Сепсис входить до десятка найбільш фінансово витратних захворювань [2]. Приблизно 20-40 % випадків зазначені нозології ускладнюються септичним шоком [3]. У перебігу сепсису та формуванні поліорганного ушкодження, нирки як гомеостатичний орган залучаються до ризиків існування біологічної цілісності організму. В плані інтенсивної терапії та реабілітації органів-мішеней серед пріоритетних спрямувань розглядаються аспекти рідинної ресусцитації [4].

7.1. Дизайн дослідження.

У даній роботі досліджений вплив розчину Рінгера та реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих із синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією (ДЗКСІГ). Методом об'єктивізації ендотоксикозу були використані кінетичні параметри МСМ, модифікації простих рецепторно-ефекторних систем (*Paramecium caudatum*), та інші селективні показники ендотоксикозу.

У дизайн досліджень увійшли: критерії включення, критерії виключення та критерії припинення проведення дослідження. Критеріям включення

¹Authors: Konovchuk Viktor, Andrushchak Andrii, Kushrir Sergij, Kokalko Mykola



відповідали пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (переважно хірургічний абдомінальний сепсис) та маніфестацією ендотоксикозу, дофамінергічною підтримкою, біохімічними маркерами дебюту тяжкого сепсису (лактат венозної крові > 2 ммоль/л, С-реактивний білок > 2 стандартних відхилень від норми) та іншими ознаками ($\text{SOFA} \geq 2$ балів).

До умов включення також віднесена медикаментозно (інфузійні розчини: колоїди, кристалоїди, еритроцитарна маса, альбумін, дофамін) компенсована сепсис-індукована гіпотензія; дофамін-залежна компенсація (5-10 мкг/кг•хв), за стартовими показниками: САТ >70 мм.рт.ст., АТс >95 мм рт ст, ЦВТ >4 мм рт ст., діурезу > 30 мл/год. Критерієм виключення, в тому числі припинення дослідження, була поява однієї чи більше обставин, що не передбачені критеріями включення, зокрема: перевід хворого на ШВЛ, покази до гемодіалізу, неможливість досягнути гемодинамічного плато за показниками середнього артеріального тиску (САТ), протипокази до інфузійного навантаження з боку серцево-судинної системи та нирок, розвиток гострих алергічних ускладнень, що вимагало застосування відповідних заходів інтенсивної терапії, які не підлягали критеріям включення.

Всі пацієнти були розділені на 4-и групи: перша (I) група дослідження (n-21) - пацієнти із синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) (контроль); другу (II) групу (n-25) становили хворі із ССЗВ, які отримували інфузійне навантаження у вигляді реосорбілакту; третю (III) групу (n-30) складали хворі із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією (ДЗКСІГ), яким проводилось збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПП) розчином Рінгера; до четвертої (IV) групи (n-28) входили хворі із ДЗКСІГ, яким проводилось збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПП) реосорбілактом.



7.2. Вплив інфузії розчину Рінгера на токсиновидільну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією за показниками загальної токсичності з використанням одноклітинних рецепторних систем

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 сепсисі: бактеріальні ендо- та екзотоксини, продукти вільно-радикального окиснення, лізосомальні ферменти, цитокіни, МСМ, тощо.

Дані цих досліджень подані в таблиці 1. Спочатку проведені порівняння між контрольною групою пацієнтів до ЗОПП розчином Рінгера (I (A) гр.) та пацієнтами з ДЗКСІГ до ЗОПП (III (A) гр.).

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.

У пацієнтів з ДЗКСІГ значення цього показника на 50,1% ($p < 0,05$) нижче, ніж у контролі. При цьому токсичність плазми крові у пацієнтів III (A) гр. була більшою на 89,3% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів I (A) гр., сечі – на 11,1% ($p < 0,05$). Показник екскреції токсичних речовин у пацієнтів обох груп до ЗОПП майже не відрізнявся, а інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з ДЗКСІГ на 63% ($p < 0,05$) була більшою ніж у контрольній групі, що свідчить за активацію



екскреції токсичних речовин діючими нефронами.

Таблиця 1 - Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера на детоксикаційну функцію нирок за показниками модифікованого парамеційного тесту у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією

	ССЗВ (n=21)		ДЗКСІГ (n=27)	
	I гр (A)	I гр (B)	III гр (A)	III гр (B)
Токсичність плазми, у.о.т./мл	103±5,9	95±6,1	195±4,7*	192±4,1*
Токсичність сечі, у.о.т./мл	295±9,4	274±9,3	328±5,1*	334±5,9*
Індекс звільнення від токсичних речовин	2,9±0,07	2,8±0,08	1,7±0,03*	1,8±0,03*
Екскреція токсичних речовин, у.о.т./хв.	287±4,4	622±5,1**	279±3,7	575±5,2* **
Кліренс токсичних речовин, мл/хв	2,8±0,09	6,5±0,11**	1,4±0,04*	3,1±0,06* **
Екскретована фракція токсичних речовин, %	2,4±0,08	5,5±0,09**	2,0±0,04*	4,4±0,05* **
Інтенсивність екскреції токсичних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	247±4,1	519±8,6**	405±5,7*	811±9,3* **

*Примітка: I гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); III гр. – ДЗКСІГ; А – пацієнти до ЗОПП, В – пацієнти після ЗОПП; */p<0,05 – достовірність показників між I (A) гр. та III (A) гр.; I (B) гр. та III (B) гр., **/p<0,05 – достовірність показників між умовами I (A) та I (B); III (A) та III (B)*

Іншим (наступним) показником, що свідчить за характер діяльності нефронів по елімінації токсинів є показник екскретованої фракції токсичних



речовин. Він є похідним показником від складових очищення позаклітинного простору від ендотоксинів та зміни швидкості клубочкової фільтрації; відображає участь нефронів у реалізації детоксикаційної функції нирок. У пацієнтів із ДЗКСІГ екскретована фракція була меншою на 0,4 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ССЗВ. Для вивчення активності детоксикаційної функції нирок, був запроваджений індекс звільнення від токсичних речовин. Він відображає співвідношення між ступенем токсичності сечі та плазми крові. У хворих ІІІ (А) він був нижчим на 41,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами І групи (ССЗВ) та зумовлений ступенем токсинуотворення (токсемії) та відсутністю відповідної активності екскреторного апарату.

При дослідженні змін токсиновидільної функції нирок у пацієнтів із ССЗВ після ЗОПП розчином Рінгера (порівняння між умовами А та В у першій групі) відмічалось, що кліренс токсичних речовин та екскреція токсичних речовин збільшилися на $3,7 \pm 1,27$ мл/хв ($132 \pm 45,5\%$; Δ , $p < 0,05$) та $335 \pm 81,7$ у.о.т./хв ($117 \pm 28,5\%$; Δ , $p < 0,05$), відповідно, за рахунок збільшення показника діурезу. При цьому рівень токсичності плазми крові та сечі майже не змінювалися, відповідно, індекс звільнення не реагував на ЗОПП. Екскретована фракція токсичних речовин зросла на $3,1 \pm 0,9\%$ (Δ , $p < 0,05$), а інтенсивність екскреції токсичних речовин приведена до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зросла на $272 \pm 4,5$ у.о.т. ($110 \pm 25,6\%$; Δ , $p < 0,05$).

Зміни токсиновидільної функції нирок у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера (порівняння між умовами А та В у третій групі) мали таке ж спрямування як і в контрольній групі: екскреція токсичних речовин збільшилась на $296 \pm 72,2$ у.о.т./хв ($106 \pm 52,2\%$; Δ , $p < 0,05$). Кліренс токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП збільшився на $1,7 \pm 0,63$ мл/хв ($121 \pm 44,8\%$; Δ , $p < 0,05$), за рахунок збільшення діурезу, оскільки рівень токсичності плазми та сечі теж майже не змінювалися. Не змінювався також індекс звільнення від токсичних речовин. Проте, показник екскретованої фракції токсичних речовин зріс на $2,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), а інтенсивність екскреції токсичних речовин приведена до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зросла на



406±5,7 у.о.т. (100±35,2%; Δ, p<0,05), що свідчить за роботу діючих нефронів.

При порівнянні даних між пацієнтами контрольної групи та досліджуваної після ЗОПП розчином Рінгера (I (B) гр. та III (B) гр.) відмічалось, що екскреція токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ була меншою на 7% (p<0,05), кліренс токсичних речовин – на 52,3% (p<0,05). При цьому токсичність плазми крові у пацієнтів III (B) групи була більшою на 102% (p<0,05), а сечі – на 24% (p<0,05). Індекс звільнення від токсичних у пацієнтів із ДЗКСІГ був меншим на 35,7% (p<0,05). Екскретована фракція токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ була меншою на 1,1% (p<0,05).

Що стосується показника інтенсивності екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації, то у пацієнтів ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера він був більшим на 56% (p<0,05) ніж у пацієнтів із ССЗВ за такої ж самої умови, що свідчить про активацію токсिनотоксичної діяльності діючих нефронів у пацієнтів досліджуваної групи.

У пацієнтів із ДЗКСІГ реєструється зменшення очищення крові від токсичних речовин (на 50%; p<0,05, у порівнянні з контролем), а токсемія при активації роботи діючих нефронів має продуктивно-ретенційний генез.

ЗОПП розчином Рінгера у пацієнтів із ДЗКСІГ призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на 1,7±0,63 мл/хв (121±44,8%; Δ, p<0,05), проте останній не досягає значення контрольної групи (залишається меншим на 52,3% (p<0,05) у порівнянні з пацієнтами III (B) групи) та не зменшує токсемію, що свідчить за балансову противагу токсинотоксичності.

7.3. Вплив інфузії розчину Рінгера на токсинотоксичну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією за показниками молекул середньої маси

У даному підрозділі досліджений вплив ЗОПП розчином Рінгера на



детоксикаційну функцію нирок у пацієнтів із ССЗВ (контрольна перша група) та хворих із ДЗКСІГ (досліджувана третя група). Методом об'єктивізації ендотоксикозу були вибрані розрахунки кінетичних параметрів МСМ та КГП.

Компонентами ендотоксикозу при сепсисі є МСМ (ММ – 300-5 000 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 токсичних речовин, що створюють ендотоксемію.

У пацієнтів з ДЗКСІГ кліренс МСМ майже не відрізнявся від пацієнтів контрольної групи. Показник екскреції МСМ у пацієнтів із ДЗКСІГ був більшим на 163,1 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ССЗВ., адже рівень МСМ у ІІІ (А) гр в сечі був більшим на 200% ($p < 0,05$). Рівень МСМ у плазмі крові в пацієнтів ІІІ (А) гр. був більшим на 153,8 % ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів І (А) гр. Екскретована фракція у пацієнтів із ДЗКСІГ була більшою на 11,7 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ССЗВ за рахунок меншої ШКФ. Абсолютна реабсорбція МСМ у пацієнтів досліджуваної групи була більшою на 30,0% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ССЗВ, а відносна – меншою на 11,7% ($p < 0,05$) за рахунок високої концентрації МСМ в плазмі крові.

Інтенсивність екскреції МСМ приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з ДЗКСІГ на 342% ($p < 0,05$) була більшою ніж у контрольній групі, що свідчить за активацію екскреції токсичних речовин діючими нефронами.

У зв'язку з цим запропонована комплексна оцінка ендогенної інтоксикації на підставі гемограми (лейкоцитарна формула) та розрахунку гематологічних індексів із урахуванням МСМ (клітинно-гуморальний індекс інтоксикації [5]), який у пацієнтів із ДЗКСІГ був більшим на 274% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ.



Таким чином, незважаючи на збільшення фільтраційної фракції МСМ (за рахунок підвищення токсинуотворення, токсемії, зменшення реабсорбції МСМ та суттєвого збільшення навантаження на діючі нефрони) очищення плазми крові від МСМ (кліренс) не перевищував контрольні цифри.

У пацієнтів із ССЗВ після ЗОПП розчином Рінгера (порівняння між умовами А та В у першій групі) кліренс МСМ збільшувався на $6,3 \pm 2,13$ мл/хв ($34 \pm 11,5\%$; Δ , $p < 0,05$), при цьому, екскреція МСМ збільшилась на $1,38 \pm 0,38$ у.о. хв ($29 \pm 8,1\%$; Δ , $p < 0,05$), а рівень МСМ в плазмі крові був незмінним. Концентрація МСМ в сечі зменшилась на $2,2 \pm 0,69$ у.о., ($45 \pm 14,1\%$; Δ , $p < 0,05$).

Розгляд відповідних механізмів свідчить, що відносна реабсорбція – зменшилась на $4,7 \pm 1,9\%$ (Δ , $p < 0,05$), що ініціювало ріст екскретованої фракції МСМ на $4,67 \pm 1,81\%$ (Δ , $p < 0,05$). Звідси, інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зростає на $1,02 \pm 0,46$ у.о./хв ($25 \pm 11,36\%$; Δ , $p < 0,05$). ЗОПП не впливало на показник клітинно-гуморального індексу інтоксикації у пацієнтів із ССЗВ. Таким чином, ЗОПП розчином Рінгера у пацієнтів із ССЗВ сприяє підвищенню екскреції та кліренсу МСМ за рахунок зменшення реабсорбції, що збільшує навантаження на діючі нефрони, при цьому рівень МСМ в плазмі крові суттєво не змінюється.

Зміни токсиновидільної функції нирок у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера (порівняння між умовами А та В у третій групі) характеризувалися збільшенням екскреції МСМ на $11,75 \pm 2,94$ у.о./хв ($94 \pm 23,5\%$; Δ , $p < 0,05$). Тому, кліренс токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП збільшився на $20,8 \pm 6,50$ мл/хв ($111 \pm 34,7\%$; Δ , $p < 0,05$), оскільки рівень МСМ впливав на концентраційні характеристики МСМ в плазмі крові. Розгляд механізмів забезпечення показав, що абсолютна реабсорбція зменшується на $13,41 \pm 5,16$ МСМ/хв ($41 \pm 15,7\%$; Δ , $p < 0,05$), а відносна – $28,5 \pm 6,4\%$ (Δ , $p < 0,05$). Показник екскретованої фракції токсичних речовин зріс на $28,50 \pm 6,50\%$ ($p < 0,05$). Інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зросла на $16,04 \pm 5,36$ у.о.



($88 \pm 24,0\%$; Δ , $p < 0,05$). Тобто, за даних умов, активація елімінації МСМ проходить за рахунок пригнічення процесів реабсорбції.

Що стосується показника інтенсивності екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації, то у пацієнтів ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера він був більшим на 569% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ за такої ж самої умови, що свідчить за активацію токсиновидільної діяльності діючих нефронів у пацієнтів досліджуваної групи.

Показник клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІІ), у пацієнтів із ДЗКСІГ був більшим на 263% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ. Тобто, при ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера реєструються ефекти пригнічення активності систем пептидаз, а значить метаболізму МСМ, що у свою чергу, призводить до їх підвищеної екскреції у порівнянні з контрольною групою пацієнтів.

7.4. Вплив інфузії розчину Рінгера на перебіг ендотоксикозу у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією за селективними показниками ендотоксикозу

У даному розділі досліджено концентраційні характеристики деяких маркерів запалення у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамінзалежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією та їх зміни після збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера.

Зокрема, цитокіни – це подібні на гормони специфічні білки, основна маса яких продукується лімфоцитами. Експерсія цитокінів відбувається короткочасно і чітко регулюється. В цілому їх діяльність спрямована на забезпечення взаємодії між клітинами та системами; регуляцію запальних реакцій та участь у розвитку аутоімунних процесів [6]. Цитокіни ініціюють ефекти, які подібні до проявів гострих та хронічних інфекційних захворювань і



по своїй суті мають властивості викликати запалення (прозапальні) або перешкоджати розвитку запального процесу (протизапальні).

Відомо, що потужними прозапальними цитокінами є інтерлейкін – 1 (IL-1), фактор некрозу пухлин – альфа (TNF- α), інтерлейкін – 6 (IL-6). Вони мають системну дію, а від їх балансу буде залежати перебіг захворювання та його наслідки [7].

При індивідуалізації лікування зазначених пацієнтів необхідно враховувати стан цитокінового статусу та визначати складові клітинної і гуморальної ланок імунітету. Отримані результати відображені в таблиці (табл. 3).

Таблиця 3 - Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера на детоксикаційну функцію за селективними показниками ендотоксикозу у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією

	ССЗВ (n=21)		ДЗКСІГ (n=27)	
	I гр (A)	I гр (B)	III гр (A)	III гр (B)
TNF α , пкг/мл	7,35 \pm 0,514	7,28 \pm 0,509	19,42 \pm 1,508*	16,54 \pm 0,714*
IL1 β , пкг/мл	7,24 \pm 0,482	7,14 \pm 0,475	16,55 \pm 1,379*	15,01 \pm 1,251*
IL6, О/мл	32 \pm 4,6	30 \pm 4,3	56 \pm 4,3*	52 \pm 3,6*
IL18, пг/мл	90,3 \pm 75,1	88 \pm 73,1	241,3 \pm 107,5*	185 \pm 82,5*
P-SEP	386,3 \pm 151,2	351 \pm 136,8	1992,9 \pm 1509,2*	1769 \pm 1332,0*
PCT	6,79 \pm 2,06	6,53 \pm 1,99	14,15 \pm 1,57*	13,52 \pm 1,50*

*Примітка: I гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); III гр. – ДЗКСІГ; A – пацієнти до ЗОПП, B – пацієнти після ЗОПП; */p<0,05 – достовірність показників між I (A) гр. та III (A) гр.; I (B) гр. та III (B) гр., **/p<0,05 – достовірність показників між умовами I (A) та I (B); III (A) та III (B)*

При розгляді отриманих даних встановлено, що рівень TNF α у пацієнтів III (A) групи був більш ніж у 2,5 рази (p<0,05) вищим у порівнянні з пацієнтами I (A) групи. IL6 у пацієнтів ДЗКСІГ теж був більшим в 2 рази (p<0,05) ніж у пацієнтів контрольної групи. Відповідно рівень прокальцитоніну у III (A) групі



переважав в 2 рази ($P < 0,05$) рівень контролю, оскільки поява великої кількості TNF α та IL6 в плазмі крові запускають утворення прокальцитоніну різними типами клітин поза щитовидною залозою [8]. При дослідженні рівня інтерлейкіну I β , з'ясувалося, що у хворих досліджуваної групи спостерігалось статистично вірогідне підвищення інтерлейкіну в плазмі крові по відношенню до хворих із синдромом системної запальної відповіді.

Одним із відносно нових високоефективних маркерів сепсису є пресепсин. Він є фрагментом розчинної форми рецептора CD14, який після стимуляції патогенами звільняється імунними клітинами (макрофагами, моноцитами, нейтрофілами) та відщеплюється від CD14 лізосомальними протеїназами після активації фагоцитозу.

Високий титр маркеру є специфічним діагностичним і прогностичним параметром при сепсисі [9]. У пацієнтів досліджуваної групи він був вищим у 5,2 разів ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Тобто, у пацієнтів із ДЗКСІГ відмічається підвищення рівню медіаторів запалення (фактору некрозу пухлин, інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 1 β , прокальцитоніну, пресепсину), порівнянно з пацієнтами із синдромом системної запальної відповіді та свідчить про ступінь генералізації запального процесу.

Після збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера у пацієнтів контрольної групи концентрація прозапальних цитокінів суттєво не змінювалася. Відсутність динаміки концентрацій медіаторів запалення спостерігалася і в досліджуваній групі (ДЗКСІГ). Тобто збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера не сприяє зменшенню ендотоксикозу за селективними показниками.

Цікавим є порівняння даних між пацієнтами з ДЗКСІГ та ССЗВ після ЗОПІ розчином Рінгера (між I (В) та III (В) групами). З таблиці видно, що TNF у пацієнтів III (В) групи був у 2,3 рази ($p < 0,05$) вищим ніж у пацієнтів I (В) групи. IL6 у пацієнтів ДЗКСІГ, вищий в півтори рази ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів контрольної групи. Рівень прокальцитоніну у III (В) групі був більшим в 2,1 рази ($p < 0,05$), ніж у контролю. Рівень інтерлейкіну I β у хворих досліджуваної групи



вірогідно вищий по відношенню до хворих із синдромом системної запальної відповіді. Пресепсин у пацієнтів досліджуваної групи був вищим ніж у контрольній групі.

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів із дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією має місце достовірне збільшення рівнів медіаторів запалення. Збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера у пацієнтів із дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією не впливає на стартовий рівень цих показників.

7.5. Вплив реосорбілакту на токсиновидільну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією за показниками загальної токсичності з використанням одноклітинних рецепторних систем

У таблиці 4 подано результати оцінки впливу реосорбілакту на токсиновидільну функцію нирок у пацієнтів із ССЗВ та ДЗКСІГ за показниками загальної токсичності з використанням одноклітинних рецепторних систем.

Проведено порівняння між контрольною II групою пацієнтів (ССЗВ) та пацієнтами з IV групи (ДЗКСІГ) до ЗОПП реосорбілактом (умова – А). Екскреція токсичних речовин у пацієнтів обох груп до ЗОПП майже не відрізнялася. Проте, кліренс токсичних речовин у пацієнтів з ДЗКСІГ на 42,3% ($p < 0,05$) був нижчим, ніж у пацієнтів із ССЗВ. При цьому токсичність плазми крові у пацієнтів IV (А) гр. була більшою на 82,0% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів II (А) гр., а сечі – на 10,3% ($p < 0,05$).

Відповідно індекс звільнення від токсичних речовин, що відображає співвідношення між ступенем токсичності сечі та плазми крові, у хворих IV (А) був нижчим на 39,2% ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами синдромом системної запальної відповіді. Інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до



Таблиця 4 - Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом на детоксикаційну функцію нирок за показниками модифікованого парамеційного тесту у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією

	ССЗВ (n=24)		ДЗКСІГ (n=29)	
	II гр (A)	II гр (B)	IV гр (A)	IV гр (B)
Токсичність плазми, у.о.т./мл	106±5,7	87±5,2**	193±4,1*	234±4,8* **
Токсичність сечі, у.о.т./мл	299±9,1	314±9,0	330±5,0*	367±5,7* **
Індекс звільнення від токсичних речовин	2,8±0,06	3,6±0,09**	1,7±0,02*	1,6±0,04*
Екскреція токсичних речовин, у.о.т./хв.	275±4,2	885±7,0**	277±3,6	995±5,4* **
Кліренс токсичних речовин, мл/хв	2,6±0,08	10,2±0,17**	1,5±0,06*	4,3±0,07* **
Екскретована фракція токсичних речовин, %	2,4±0,07	7,9±0,08**	2,1±0,05*	4,2±0,06* **
Інтенсивність екскреції токсичних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	241±4,0	686±9,9**	413±5,0*	966±7,2***

*Примітка: II гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); IV гр. – ДЗКСІГ; А – пацієнти до ЗОПП, В – пацієнти після ЗОПП; */p<0,05 – достовірність показників між II (A) гр. та IV (A) гр.; II (B) гр. та IV (B) гр., **/p<0,05 – достовірність показників між умовами II (A) та II (B); IV (A) та IV (B)*

стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з ДЗКСІГ на 71,3% (p<0,05) була більшою ніж у контрольній групі, що свідчить за активацію екскреції токсичних речовин діючими нефронами. Показник, екскретованої фракції, у пацієнтів із ДЗКСІГ був меншим на 0,3 % (p<0,05), ніж у пацієнтів із ССЗВ.



Таким чином, у пацієнтів із дофамін-залізною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією встановлено, що, не зважаючи на достатній рівень екскреції токсичних речовин нирками та високу інтенсивність екскреції токсичних речовин діючими нефронами, очищення плазми крові від токсичних речовин є низкою, про що свідчить індекс звільнення від токсичних речовин [10]. При цьому слід вважати, що процес токсинування значно переважає активність звільнення від токсичних речовин нирками.

У пацієнтів із ССЗВ після ЗОПП реосорбілактом (порівняння між умовами А та В у другій групі) екскреція та кліренс токсичних речовин збільшилися на $610 \pm 135,5$ у.о.т./хв ($221 \pm 49,3\%$; Δ , $p < 0,05$) та $7,7 \pm 2,26$ мл/хв ($296 \pm 87,0\%$; Δ , $p < 0,05$), відповідно, що зумовлено збільшенням показника діурезу. Зміни водовидільної діяльності нирок за умови збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією) та зменшення токсичності плазми крові (на $20 \pm 6,6$ у.о.т./мл, тобто – $19 \pm 8,26\%$; Δ , $p < 0,05$). При цьому, токсичність сечі майже не змінилася. Індекс звільнення у пацієнтів II групи після ЗОПП реосорбілактом збільшився на $29 \pm 12,6\%$ (Δ , $p < 0,05$). Екскретована фракція токсичних речовин зросла на $5,5 \pm 0,05\%$ (Δ , $p < 0,05$). Інтенсивність екскреції токсичних речовин, що приведена до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зросла на $445 \pm 6,4$ у.о.т. ($184 \pm 42,8\%$; Δ , $p < 0,05$).

Отже, у пацієнтів контрольної групи ЗОПП реосорбілактом призводить до підвищення очищення плазми крові на $7,7 \pm 2,26$ мл/хв ($296 \pm 87,0\%$; Δ , $p < 0,05$) та зменшує токсичність плазми крові на $19 \pm 8,26\%$ (Δ , $p < 0,05$), тобто інтенсивність процесів токсинування при синдромі системної запальної відповіді після збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом зменшується, а їх елімінація нирками збільшується.

Показники токсинувальної функції нирок у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП реосорбілактом (порівняння між умовами А та В у четвертій групі) мали наступні зміни: екскреція токсичних речовин збільшилася на $720 \pm 103,5$ у.о.т./хв



($261 \pm 37,7\%$; Δ , $p < 0,05$). Кліренс токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП збільшився на $2,8 \pm 0,96$ мл/хв ($121 \pm 44,8\%$; Δ , $p < 0,05$). Проте рівень токсичності плазми теж збільшився на $42 \pm 12,3$ у.о.т/мл ($22 \pm 6,3\%$; Δ , $p < 0,05$), що можна пояснити здатністю реосорбілакту мобілізувати токсини з інтерстиційного простору в судинне русло. При цьому, токсичність сечі збільшується на $37 \pm 12,7$ у.о.т/мл ($11 \pm 2,9\%$; Δ , $p < 0,05$), як наслідок активації токсиновидільної функції нирок під дією реосорбілакту. Показник екскретованої фракції токсичних речовин зріс на $2,1 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Інтенсивність екскреції токсичних речовин, що приведена до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зросла на $553 \pm 7,7$ у.о.т. ($133 \pm 46,8\%$; Δ , $p < 0,05$), що свідчить за відповідну роботу діючих нефронів. Тобто, збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом у пацієнтів із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією підвищує кліренс токсичних речовин на $2,8 \pm 0,96$ мл/хв ($121 \pm 44,8\%$; Δ , $p < 0,05$) за рахунок складових, що формують роботу діючих нефронів (на $133 \pm 46,8\%$; Δ , $p < 0,05$).

З іншого боку, реосорбілакт покращує роботу інтерстиційно-судинного дренажу, про що свідчать цифри зростання токсичності плазми крові. При цьому за рахунок напруженої роботи діючих нефронів, індекс звільнення від токсичних речовин не змінюється.

При порівнянні даних між пацієнтами контрольної групи та досліджуваної після ЗОПП розчином реосорбілакту (II (B) гр. та IV (B) гр.) відмічалось, що екскреція токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ була більшою на $12,4\%$ ($p < 0,05$), проте кліренс токсичних речовин не досягав значень контрольних цифр на $57,8\%$ ($p < 0,05$). При цьому токсичність плазми крові у пацієнтів III (B) групи була більшою на 168% ($p < 0,05$), а сечі – на 24% ($p < 0,05$). Індекс звільнення від токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ був меншим на $55,5\%$ ($p < 0,05$).

Екскретована фракція токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ була меншою на $3,7\%$ ($p < 0,05$). Що стосується показника інтенсивності екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації, то у пацієнтів ДЗКСІГ після ЗОПП реосорбілактом він був більшим



на 40% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ за рівних умов, що свідчить про активацію токсиновидільної діяльності діючих нефронів у пацієнтів досліджуваної групи, без достатнього рівня компенсації токсинуотворення.

Таким чином, реосорбілакт активує транспорт токсичних речовин з інтерстиційного простору та ситуативно може збільшувати їх концентрацію у плазмі кров [10]. Свідченням цього є високий рівень екскреції токсичних речовин в т.ч. за показником стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації. Реосорбілакт збільшує кліренс токсичних речовин. Проте, значення цифр цього показника у хворих із ДЗКСІГ не досягають показників контрольних досліджень, незважаючи на високий рівень токсиновидільної активності діючих нефронів ($p < 0,05$).

Збільшення об'єму позаклітинного простору розчином реосорбілакту у пацієнтів із ДЗКСІГ призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на $2,8 \pm 0,96$ мл/хв ($121 \pm 44,8\%$; Δ , $p < 0,05$), що на 64,7% ($p < 0,05$) більше ніж після ЗОПП розчином Рінгера. Це досягається напруженою роботою діючих нефронів за показником інтенсивності екскреції токсичних речовин стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації (на $553 \pm 7,7$ у.о.т./хв; $133 \pm 46,8\%$; Δ , $p < 0,05$), що на 40,8% ($p < 0,05$) більше ніж після ЗООП розчином Рінгера.

7.6. Вплив реосорбілакту на токсиновидільну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією за показниками молекул середньої маси

У даному підрозділі досліджений вплив ЗОПП реосорбілактом на детоксикаційну функцію нирок у пацієнтів із ССЗВ (контрольна друга група) та хворих із ДЗКСІГ (досліджувана четверта група). Методом об'єктивізації ендотоксикозу були вибрані розрахунки кінетичних параметрів МСМ та КГП. Дані цих досліджень подані в таблиці 5.



Таблиця 5 - Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом на детоксикаційну функцію нирок за показниками молекул середньої маси та клітинно-гуморального індексу інтоксикації в пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією

	ССЗВ (n=24)		ДЗКСІГ (n=28)	
	II гр (A)	I гр (B)	IV гр (A)	IV гр (B)
Рівень МСМ в плазмі крові, у.о./мл	0,27±0,011	0,24±0,012	0,64±0,021*	0,68±0,020* **
Фільтраційна фракція, у.о./хв	30,78±0,71	30,96±0,73	43,88±0,91*	70,64±1,13* **
Рівень МСМ в сечі, у.о.т./мл	5,1±0,23	3,1±0,17**	14,5±0,51*	15,2±0,60* **
Екскреція МСМ у.о.т./хв.	4,69±0,25	8,74±0,49*	12,18±0,69*	41,19±2,17* **
Кліренс МСМ мл/хв	17,37±0,97	36,42±1,82**	19,03±1,03	60,57±3,78* **
Відносна реабсорбція МСМ, %	84,76±3,07	71,18±2,72**	71,59±2,77*	41,19±2,64* **
ЕФ МСМ, %	15,24±0,55	28,82±1,11**	28,41±1,08*	58,81±3,62* **
Інтенсивність екскреції МСМ на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	4,11±0,23	6,76±0,37**	18,18±1,01*	39,97±1,91* **
КГП	9,2±0,53	8,9±0,51	35,3±1,96*	27,4±1,31* **

*Примітка: II гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); III гр. – ДЗКСІГ; А – пацієнти до ЗОПП, В – пацієнти після ЗОПП; */p<0,05 – достовірність показників між II (A) гр. та IV (A) гр.; II (B) гр. та IV (B) гр., **/p<0,05 – достовірність показників між умовами II (A) та II (B); IV (A) та IV (B)*

У пацієнтів IV (A) групи кліренс МСМ майже не відрізнявся від пацієнтів II (A) групи. Екскреція МСМ у пацієнтів із ДЗКСІГ була більшою на 159,7 % (P<0,05), ніж у пацієнтів із ССЗВ. Рівень МСМ у пацієнтів IV (A) групи в сечі



був більшим на 184,3% ($P < 0,05$), у плазмі крові – більшим на 137,0 % ($p < 0,05$).

Фільтраційна фракція у пацієнтів IV (A) групи була на 42,5 % ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів контролю. Екскретована фракція у пацієнтів із ДЗКСІГ була більшою на 13,17 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ССЗВ за рахунок меншої ШКФ. Відносна реабсорбція МСМ у пацієнтів досліджуваної групи була меншою на 13,17% ($p < 0,05$) за рахунок більш високої концентрації МСМ в плазмі крові.

Інтенсивність екскреції МСМ приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з ДЗКСІГ на 342% ($p < 0,05$) була більшою ніж у контрольній групі. Клітино-гуморальний індекс інтоксикації у пацієнтів із ДЗКСІГ був більшим на 274% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ.

Таким чином, кліренс МСМ не перевищував контрольні цифри, незважаючи на збільшення фільтраційної фракції (за рахунок підвищення токсинуотворення та токсемії, зменшення реабсорбції МСМ, суттєвого збільшення навантаження на діючі нефрони).

У пацієнтів із ССЗВ після ЗОПП реосорбілактом (порівняння між умовами А та В у другій групі) кліренс МСМ збільшувався на $19,0 \pm 6,17$ мл/хв ($109 \pm 35,2\%$; Δ , $p < 0,05$), при цьому, екскреція МСМ збільшилась на $4,01 \pm 1,12$ у.о. хв ($86 \pm 2,4\%$; Δ , $p < 0,05$). Рівень МСМ в плазмі крові був незмінним. Концентрація МСМ в сечі зменшилась на $2,0 \pm 0,83$ у.о., ($45 \pm 14,1\%$; Δ , $p < 0,05$).

Розгляд відповідних механізмів свідчить, що відносна реабсорбція – зменшилася на $13,6 \pm 6,8\%$ (Δ , $p < 0,05$), що ініціювало відповідний ріст екскретованої фракції.

Інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зростала на $2,65 \pm 1,06$ у.о/хв ($64 \pm 28,16\%$; Δ , $p < 0,05$). ЗОПП не мало впливу на показник клітинно-гуморального індексу інтоксикації у пацієнтів із ССЗВ.

Таким чином ЗОПП реосорбілактом у пацієнтів із ССЗВ сприяє підвищенню екскреції та кліренсу МСМ за рахунок зменшення реабсорбції, що збільшувало навантаження на діючі нефрони, при цьому показники змін перевищувала дію ЗОПП розчином Рінгера (за кліренсом МСМ – більш ніж в три рази ($p < 0,05$)).



У пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП реосорбілактом (порівняння між умовами А та В в четвертій групі) екскреція МСМ збільшилась на $29,0 \pm 6,74$ у.о./хв ($227 \pm 52,8\%$; Δ , $p < 0,05$). Відповідно, кліренс токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ після ЗОПП збільшився на $41,5$ мл/хв ($111 \pm 34,7\%$; Δ , $p < 0,05$). Рівень МСМ в плазмі крові зменшився на $0,4 \pm 0,01$ у.о. ($6,2 \pm 1,55\%$; Δ , $p < 0,05$). Розгляд механізмів забезпечення показав, що відносна реабсорбція МСМ зменшилася на $28,5 \pm 6,4\%$ (Δ , $p < 0,05$).

Показник екскретованої фракції МСМ зріс на $30,41\%$ ($p < 0,05$). Інтенсивність екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації зроста на $21,79 \pm 6,11$ у.о. ($120 \pm 26,17\%$; Δ , $p < 0,05$).

Тобто, ЗОПП реосорбілактом у пацієнтів із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією призводить до збільшення рівня МСМ в плазмі крові за рахунок мобілізації останніх з інтерстицію в судинне русло та до активації елімінації МСМ нирками.

Заслуговують уваги порівняння даних між пацієнтами контрольної групи та досліджуваної після ЗОПП реосорбілактом (II (B) гр. та IV (B) гр.). Кліренс токсичних речовин у пацієнтів із ДЗКСІГ збільшився на $66,3\%$ ($p < 0,05$), екскреція токсичних речовин – на 371% ($p < 0,05$). При цьому рівень МСМ в плазмі крові пацієнтів III (B) групи був більшим на 183% ($p < 0,05$), а в сечі – на 390% ($p < 0,05$). Фільтраційна фракція у пацієнтів IV (B) групи була більшою на 128% ($p < 0,05$). Екскретована фракція МСМ у пацієнтів із ДЗКСІГ перевищує дані у групі порівняння на $29,99\%$ ($p < 0,05$). Відносна реабсорбція у пацієнтів IV (B) групи була меншою на $29,91\%$ ($p < 0,05$).

Що стосується показника інтенсивності екскреції токсичних речовин приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації, то у пацієнтів ДЗКСІГ після ЗОПП розчином Рінгера він був вищим на 495% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ за такої ж самої умови, що свідчить про активацію токсинотоксичної діяльності діючих нефронів у пацієнтів досліджуваної групи. Показник клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІ) у пацієнтів із



ДЗКСІГ переважав на 207% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із ССЗВ.

Збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом ініціює очищення плазми (показник кліренсу) від токсичних речовин, що також підтверджується показником екскретованої фракції МСМ.

На підставі отриманих даних, слід рахувати, що у пацієнтів із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією ЗОПП реосорбілактом призводить до збільшення рівня МСМ в плазмі крові за рахунок мобілізації останніх з інтерстиції в судинне русло, на відміну від дії ЗОПП розчином Рінгера, де відмічалось падіння рівня МСМ в плазмі крові.

Щодо активації елімінації МСМ нирками за показником екскреції токсичних речовин, то після ЗОПП реосорбілактом у хворих із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією він на 70% ($P < 0,05$) вищий, ніж у тих самих пацієнтів після ЗОПП розчином Рінгера.

Висновки

У пацієнтів із сепсисом реєструється зменшення очищення крові (кліренсу) від токсичних речовин за ознаками реакції одноклітинних рецепторних систем (на 49,8%; $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними значеннями), а токсемія при активації роботи діючих нефронів має продуктивно-ретенційний генез. Збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера у пацієнтів із сепсисом призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на $1,7 \pm 0,63$ мл/хв ($121 \pm 44,8\%$; Δ , $p < 0,05$), проте останній не досягає значення контрольної групи та не зменшує токсемію, що свідчить за балансову протипагу токсинуотворення.

У пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера за показником молекул середньої маси збільшує кліренс МСМ на $111 \pm 34,7\%$; Δ , $p < 0,05$.

Збільшення об'єму позаклітинного простору розчином реосорбілакту у



пацієнтів із сепсисом призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на $187 \pm 64,5\%$; Δ , $p < 0,05$. Це досягається напруженою роботою діючих нефронів, зокрема, за показником інтенсивності екскреції токсичних речовин стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації (на $553 \pm 7,7$ у.о.т./хв; $133 \pm 46,8\%$; Δ , $p < 0,05$), що на $40,8\%$ ($p < 0,05$) більше ніж після збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера.

Узагальнення результатів досліджень впливу реосорбілакту та розчину Рінгера на перебіг ендотоксикозу за селективними показниками свідчить, що концентрації $\text{TNF}\alpha$, IL6, P-SEP та С-реактивного протеїну у плазмі крові пацієнтів із сепсисом після збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом знижувалися більш суттєво ніж після інфузії розчину Рінгера.