

11. Шевченко Л. А., Боброва В. И. Перинатальные моторные синдромы и их терапевтическая коррекция: монография для врачей неонатологов, педиатров, неврологов, семейных врачей, врачей-интернов, студентов высш. мед. учеб. заведений. Запорожье; Киев, 2017. 157 с.

12. Carmona F., Gomes C., Trolin G. Purification of GABA on small columns of Dowex 50 W; combination with a method for separation of biogenic amines. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1980. Vol. 46. P. 235–240.

13. Kurbat M. N. Metabolism of amino acids in the brain. *Neurochemical Journal.* 2009. Vol. 3, № 1. P. 23–28.

14. Margarita E. Ahumada-Barrios, German F. Alvarado Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016. Vol. 24. P. 1–8.

15. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia / R. W. Evans et al. *Reproduction.* 2003. Vol. 125 (6). P. 785–790.

16. Schwarz A., Roberts W. L., Pasguali M. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection. *Clinica Chimica Acta.* 2004. Vol. 312. P. 253–262.

#### REFERENCES

1. Vorobyova I.I., Zhivetska-Denysova A.A., Tkashenko V.B. et al. Miscarriage: modern look on problem (literature review). *Zdorovye zhenshchiny* 2017; 3 (119): 113-117.

2. Zhubyrke S., Garaeva S., Leorda A. et al. Spectrum of free amino acid

of plasma of blood at minor in the third trimester of pregnancy. *Studia Universitatis Moldaviae* 2017; 1 (101): 20-36.

3. Kazaryan S.A. Compatibility of neuroamino acids and cation of lithium in case of creation of new physiological active drugs in medicine. *Farma* 2011; 2: 14-19.

4. Mishunina T.M. Level of gamma-amino oil acid in blood — “peripheral indicator” of state of the central neuromediator system. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1998; 44, iss. 6: 511-519.

5. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A. Disbalance of the system glutamin-glutamin acid in placenta and amniotic waters at the placental insufficiency. *Biomeditsinskaya khimiya* 2014. T. 60, Iss. 5: 596-601.

6. Plotnik V.O. Examination of condition of the stres-realising systems in pregnant with miscarriage. *Zaporozhskiy medychnyy zhurnal* 2013; 3 (78): 54-56.

7. Volkov I.O., Potarov V.I., Kligenenko E.N. et al. Communication of cognitive violations with the physiological changes during pregnancy. *Medyko-sotsialni problemy simyi* 2014; 19 (2): 19-25.

8. Kolbasova E.I., Kiseleva N.I., Doroshenko E.M. et al. Level of free amino acid in the blood serum in women with surgical and natural menopause. *Vestnik VGMU* 2013; 12 (3): 84-90.

9. Skoromtsa I.I. (ed.) Somatoneurologiya: rukovodstvo dlya vrashey [Somatoneurology: a guide for doctors]. SPb, SpetsLit, 2009. 655 p.

10. Khlybova S.V., Tsrirkin V.I. Level of free amino acid in case of physio-

logical course of gestation process and some obstetrical complications. *Meditsinskiy almanakh* 2008; 5: 68-71.

11. Shevchenko L.A., Bobrova V.I. Perinatalnye motornye sindromy i ikh terapeuticheskiye korrektsiya [Elektronnyy resurs]: monografiya dlya vrachey neonatologov, pediatrov, nevrologov, semeynykh vrachey, vrachey-internov, studentov vyssh. med. ucheb. zavedeniy. Zaporozhye; Kiev, 2017. 157 p.

12. Carmona F., Gomes C., Trolin G. Purification of GABA on small columns of Dowex 50 W; combination with a method for separation of biogenic amines. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1980; 46: 235-240.

13. Kurbat M.N. Metabolism of amino acids in the brain. *Neurochemical Journal* 2009; 3 (1): 23-28.

14. Margarita E. Ahumada-Barrios, German F. Alvarado Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2016; 24: 1-8.

15. Evans R.W., Powers R.W., Ness R.B. et al. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia. *Reproduction* 2003; 125 (6): 785-90.

16. Schwarz A., Roberts W.L., Pasguali M. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection. *Clinica Chimica Acta* 2004; 312: 253-262.

Надійшла до редакції 28.03.2018

Рецензент д-р мед. наук

А. Г. Волянська,

дата рецензії 05.05.2018

УДК 616.94-085.384:616.63-02

Н. О. Максимчук, В. М. Коновчук

## ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СОРБИЛАКТУ З L-АРГІНІНОМ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

УДК 616.94-085.384:616.63-02

Н. А. Максимчук, В. Н. Коновчук

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОРБИЛАКТА С L-АРГИНИНОМ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Исследование совместного применения препарата многоатомных спиртов в сочетании с L-аргинином является практически важным, актуальным и не исследованным, поэтому статья посвящена освещению сочетанного применения сорбилакта и L-аргинина, их влиянию на состояние сердечно-сосудистой системы при синдроме эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** сорбилакт, L-аргинин, гемодинамика, эндотоксикоз.

© Н. О. Максимчук, В. М. Коновчук, 2018



## EFFECT OF COMBINED USE OF SORBILACT WITH L-ARGININE ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME

*Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine*

The study of the combined use of the preparation of polyhydric alcohols in conjunction with L-arginine is practically important, relevant and unexplored.

**The purpose of the work** was to investigate the effect of combined use of sorbilact and L-arginine on the state of the cardiovascular system in endogenous intoxication syndrome (EIS).

**Methods.** State of the cardiovascular system have been studied in patients of the following groups. The I group consisted of 31 patients with systemic inflammatory response syndrome. The II group consisted of 22 patients with EIS who were treated according to Surviving Sepsis Campaign 2016 (standard therapy). The III group consisted of 24 patients with EIS, who received sorbilact in addition to standard therapy. The IV group included 21 patients with SEI who received standard therapy as well as Sorbilact and L-arginine. Sorbilact infusion and solution of L-arginine was performed intravenous drip according to the instructions.

**Results.** L-arginine causes a decrease in mean blood pressure (by 6%,  $p < 0.05$ ) due to the diastolic component (by 7%,  $p < 0.05$ ) compared with patients where only sorbilact was used. Infusion of L-arginine initiates a decrease in the systemic vascular resistance (by 14%,  $p < 0.05$ ) and an increase in stroke volume and cardiac output (8%,  $p < 0.05$ ) and the heart pumping capacity index (by 22%,  $p < 0.05$ ) in relation to the indices obtained after infusion of sorbilact.

**Key words:** sorbilact, L-arginine, hemodynamics, endotoxemia.

Результатом узагальнення проблемних питань лікування гнійно-септичних ускладнень стало оприлюднення клінічних рекомендацій Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 [1]. Важливим постулатом для даної категорії пацієнтів є стабілізація тканинної гіперперфузії, а ключовим інструментом — визначення об'ємної інфузійної терапії. Автори [1] рекомендують використовувати кристалоїди для стартової інфузійної терапії з подальшим переходом на режими стабілізаційного заміщення. Тому актуальним є доповнення арсеналу кристалоїдних розчинів, наприклад, препаратами багатоатомних спиртів (зокрема, на основі сорбітолу: сорбілакт, реосорбілакт).

Встановлено, що інфузія терапевтичних доз препаратів сорбітолу супроводжується зменшенням набряку тканин, поліпшенням мікроциркуляції, керованою гемодилуцією, збільшенням об'єму циркулюючої крові; стимулює окиснен-

ня жирних кислот некетогенним шляхом, покращує засвоєння кетонів тіл в циклі Кребса та діє як осмодіуретик [2]. Сорбітол має енергетичний, гемодинамічний, холекінетичний, сечогінний та дезінтоксикаційний ефекти, що, безумовно, важливо для його використання в практиці гнійно-септичної патології, зокрема сепсису, який породжує синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) [3].

У зв'язку з цим не можна обійти увагою перспективи використання ад'ювантної терапії, наприклад, поєднання сорбілакту з L-аргініном, що патогенетично створює консолідований вплив на метаболізм, мікро- та макроциркуляцію. Тому дослідження поєднаного застосування препарату багатоатомних спиртів з L-аргініном є практично важливим, актуальним і не дослідженим.

**Метою** роботи було дослідити вплив поєднаного застосування сорбілакту та L-аргініну на стан серцево-судинної системи при СЕІ.

## Матеріали та методи дослідження

Вивчення поєднаного впливу сорбілакту та L-аргініну на стан серцево-судинної системи при СЕІ у періоді стабілізації волемічно-осмотичного гомеостазу (значення показників кліренсів осмотично активних речовин і натрію у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) були близькі до аналогічних кліренсів у хворих із СЕІ) проводили відповідно до критеріїв включення: досліджувалися хворі на гостру гнійну хірургічну інфекцію різної локалізації, зумовлену асоціацією аеробної грампозитивної та грамнегативної флори в практиці хірургічних відділень абдоминального, проктологічного, травматологічного, отоларингологічного, щелепно-лицевого, акушерсько-гінекологічного профілів після хірургічної санації вогнища інфекції з подальшим розвитком вторинної токсичної автоагресії за шкалою клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІІ) 20–60 балів (середньотяжкий ступінь інтоксикації).



Хворі отримували стандартну комплексну терапію (продовження заходів хірургічної санації джерела інфекції, об'рунтована антибіотикотерапія, відповідна інфузійна терапія, реологічна, метаболічна та ін.). У період фармакологічного дослідження від застосування препаратів, що мають сечогінну або кардіотропну дію, утримувалися.

Обов'язковою умовою були стабільна гемодинаміка і збережена реакція нирок на діуретики, відсутність показань до штучної вентиляції легень, відсутність протипоказань до об'ємного інфузійного навантаження з боку системи кровообігу та дихальної системи. Тобто передбачалося, що механізми підтримання гомеостазу за умов можливого коморбідного фону мають цілком компенсований характер.

Щодо рандомізації, то в усі чотири групи дослідження допускалося включення пацієнтів з хронічною хворобою нирок I стадії.

Пацієнтів було рандомізовано за чотири групи: I група — 31 хворий на ССЗВ (МКХ-10: SIRS, ICD-10: R-65. 2); II група — 22 хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу, страфікованого за шкалою КГПІ [4] в інтервалі 20–60 балів (середньотяжкий ступінь інтоксикації), яким проводилась стандартна терапія; III група — 24 хворих із СЕІ гнійно-септичного генезу за шкалою КГПІ 20–60 балів, яким додатково застосовували сорбілакт на фоні стандартної терапії; IV група — 21 хворий із СЕІ гнійно-септичного генезу за шкалою КГПІ 20–60 балів, стандартне лікування яких доповнювали поєднанням сорбілакту з L-аргініном.

Протягом усього спостереження (з першого по четвертий день) хворі отримували стандартну комплексну терапію (продовження заходів хірургічної санації джерела інфекції, антибіотикотерапія, інфузійна терапія, реологічна, метаболічна та ін.). У період фармакологічного дослідження від застосування препаратів, що мають сечогінну та кардіотропну дію, утримувалися. Інфузію сорбілакту пацієнтам III та IV груп проводили із розрахунку 6–7 мл/(кг/год) маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7–8 мл/хв. Після закінчення введення сорбілакту пацієнтам IV групи проводили інфузію 4,2 % розчину L-аргініну (100 мл 4,2 % розчину аргініну гідрохлориду внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість збільшували до 30 крапель за хвилину). Загальна тривалість інфузії близько 1,5 год.

Обставини припинення дослідження були регламентовані критеріями включення (зменшенням КГПІ нижче 20 балів).

Критерієм виключення була поява однієї або більше обставин, не передбачених критеріями включення, зокрема: доповнення схеми інтенсивної терапії гемодіалізом, плазмаферезом, штучною вентиляцією легень, гіпербаричною оксигенацією; значне погіршення загального стану, зумовлене активацією коморбідних захворювань або прогресуванням ускладнень, що потребувало застосування заходів інтенсивної терапії, які не підлягали критеріям включення.

Моніторинг системи кровообігу проводили за допомогою реанімаційного монітора ЮМ 300–12, апарата ультразвукового діагностичного портативного “High Technology PU-2200”, флєботонометра Вальдмана. Фіксувалися параметри гемодинаміки через 3 год ( $\pm 10$  хв) від початку інфузії сорбілакту.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок за допомогою пакета IBM SPSS Statistics 8.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гемодинамічні зміни, ініційовані ендотоксикозом гнійно-септичного генезу, в періоді стабілізації волемічного гомеостазу (за відповідними кліренсовими характеристиками осмо- та волюморегуляторної функцій нирок) проявлялися збільшенням середнього артеріального тиску (на 8 %;  $p < 0,05$ ), загального периферичного опору судин (на 10 %;  $p < 0,05$ ), хвилинної роботи лівого шлуночка (на 5 %;  $p < 0,05$ ) та коригованої тиском частоти (на 27 %;  $p < 0,05$ ) порівняно з групою ССЗВ (табл. 1), що свідчить про використанні можливості стандартної інфузійної терапії.

Після початку введення сорбілакту (III група), порівняно із II групою, через 3 год ( $\pm 10$  хв) реєструється збільшення ударного об'єму крові (на 9 %;  $p < 0,05$ ), хвилинного об'єму крові (на 7 %;  $p < 0,05$ ), ударної роботи лівого шлуночка (на 9 %;  $p < 0,05$ ), хвилинної роботи лівого шлуночка (на 7 %;  $p < 0,05$ ) та зменшення загального периферичного опору судин (на 7 %;  $p < 0,05$ ).



Таблиця 1

## Показники системи кровообігу в періоді стабілізації вторинної токсичної автоагресії

Показник	Група дослідження			
	I, ССЗВ, n=31	II, СЕІ + с. т., n=27	III, СЕІ + с. т. + сорбілакт, n=29	IV, СЕІ + с. т. + сорбілакт + L-аргінін, n=30
ЧСС, уд./хв	92,0±1,9	97,0±2,3	95,0±2,4	94,0±2,5
АТс, мм рт. ст.	131,0±2,4	134,0±2,9	133,0±2,8	127,0±3,0
АТд, мм рт. ст.	73,0±1,4	82,0±1,8*	80,0±1,6	75,0±1,8*, **
САТ, мм рт. ст.	92,0±2,1	99,0±2,7*	98,0±2,2	92,0±2,6*, **
УОК, мл	71,0±1,7	65,0±2,0	71,0±1,8*	77,0±2,0*, **
ХОК, л	6,47±0,14	6,31±0,17	6,75±0,15*	7,30±0,17*, **
ЗПОС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1140,0±±22,1	1257,0±±26,4*	1173,0±±24,9*	1010,0±±27,1*, **
Ауд, гМ	87,0±1,7	88,0±2,2	96,0±1,9*	96,0±2,3**
Ахв, кгМ	8,10±0,11	8,50±0,15*	9,10±0,12*	9,00±0,17**
ЦВТ, мм рт. ст.	5,30±0,13	6,60±0,17*	7,00±0,14	6,30±0,16*
КНСС, ум. од.	15,90±0,35	11,90±0,37*	12,00±0,33	14,60±0,35*, **

Примітка. \* — наявність статистично вірогідної різниці між параметрами I–II, II–III та III–IV груп; \*\* — наявність статистично вірогідної різниці між параметрами II–IV груп; ЧСС — частота серцевих скорочень; АТс — систолічний артеріальний тиск; АТд — діастолічний артеріальний тиск; САТ — середній артеріальний тиск; УОК — ударний об'єм крові; ХОК — хвилинний об'єм крові; ЗПОС — загальний периферичний опір судин; Ауд — ударна робота лівого шлуночка; Ахв — хвилинна робота лівого шлуночка; ЦВТ — центральний венозний тиск; КНСС — коефіцієнт насосної спроможності лівого шлуночка.

Аналіз дії L-аргініну за порівняльними характеристиками параметрів гемодинаміки свідчить, що L-аргінін після уведеного сорбілакту зумовлює зменшення середнього артеріального тиску (на 6 %;  $p < 0,05$ ), у т. ч. за рахунок діастолічного компонента (на 7 %;  $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтами, у яких застосовувався тільки сорбілакт. Інфузія L-аргініну ініціює зменшення загального периферичного опору судин (на 14 %;  $p < 0,05$ ), збільшення ударного та хвилинного (на 8 %;  $p < 0,05$ ) об'ємів крові, коефіцієнта насосної спроможності серця (на 22 %;  $p < 0,05$ ) порівняно з показниками, отриманими після інфузії тільки сорбілакту.

## Висновок

З'ясовано, що застосування L-аргініну в комплексі із сорбілактом при токсемії гнійно-септичного генезу середнього тяжкого ступеня підсилює гомеостатичну стратегію базової інфузійної терапії: збільшує серцевий викид, коефіцієнт насосної спроможності серця та зменшує загальний периферичний опір судин.

**Ключові слова:** сорбілакт, L-аргінін, гемодинаміка, ендотоксикоз.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes et al. *Intensive care medicine*. 2017. Vol. 43, № 3. P. 304–377.

2. Трещинский А. И., Трещинская М. А. Реосорбилакт и сорбилакт как препараты инфузионной терапии в неврологии. *Мистецтво лікування*. 2006. Т. 12. С. 66–68.

3. Гасанов М. Дж. Формирование алгоритмов для определения степени тяжести эндотоксикоза при перитонитах. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2015. № 1. С. 54–57.

4. Коновчук В. М., Андрущак А. В., Максимчук Н. О. Пат. 112508 Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб оцінки перебігу ендогенної інтоксикації. власник Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України. № u201604697; заявл. 26.04.2016; опубл. 26.12.2002, Бюл. № 24. 2 с.

## REFERENCES

1. Rhodes A., Evans L.E., Alhazani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Rochweg B. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017; 43 (3): 304-377.

2. Treschinskiy A.I., Treschinskaya M.A. Rheosorbilact and sorbilact as preparations of infusion therapy in neurology. *Mistetstvo likuvannya* 2006; 12: 66-68.

3. Gasanov M.Dzh. Formation of algorithms for determining the severity of endotoxemia in peritonitis. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2015; 1: 54-57.

4. Konovchuk V.M., Andruschak A.V., Maksimchuk N.O. Pat. 112508 Ukraine, MPK G01N 33/48. Method of evaluation of the course of endogenous intoxication. Patent UA, no. u201604697, 2016; 1-2.

Надійшла до редакції 04.04.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. О. Тарабрін,  
дата рецензії 11.05.2018

