

АНОТАЦІЯ

Андрущак А.В. Патогенетичне обґрунтування корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина», 14.03.04 «Патологічна фізіологія». – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», МОЗ України, Чернівці, 2020 р.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання, яке полягає у патогенетичному обґрунтуванні корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на сепсис (тяжкий) компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою, що сприяє покращанню результатів лікування.

Для досягнення поставленої мети нами було створено за умови сепсис-індукованої гіпотензії компенсаторне гемодинамічне плато за показниками середнього артеріального тиску, хвилинного об'єму кровообігу та хвилинної роботи лівого шлуночка. Досліджено стан волюмо-, осмо-, іоно-регуляторної, токсиновидільної функцій нирок, стан кардіо- та гемодинаміки в хворих на дофамін-залежну сепсис-індуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато. Досліджено дію інфузійних розчинів (розчин Рінгера та реосорбілакту) на: волюморегуляторну, осморегуляторну та детоксикаційну функції нирок у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді та сепсисом (тяжкий) за умови дофамінергічної підтримки; стан системи кровообігу та мікроциркуляторного русла в хворих на дофамін-залежну сепсис-індуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато.

Дослідження функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на сепсис (тяжкий) компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою за умови патогенетичного обґрунтування

корекції здійснено на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Чернівецької обласної клінічної лікарні, де було обстежено та проліковано 58 хворих – з них 33 чоловіків та 25 жінок, віком 24-67 років. У всіх пацієнтів спостерігалася хірургічна патологія: поширений гнійний перитоніт (як наслідок перфоративної виразки шлунку або дванадцятипалої кишки, деструктивного апендициту, деструктивного холециститу, закритої травми органів черевної порожнини) – 31, деструктивний панкреатит – 19, пельвіоперитоніт – 6, субфасціальні флегмони – 2.

У дизайн досліджень увійшли: критерії включення, критерії виключення та критерії припинення проведення дослідження. Критеріям включення відповідали пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (переважно хірургічний абдомінальний сепсис) з маніфестацією ендотоксикозу дофамінергічною підтримкою, біохімічними маркерами дебюту тяжкого сепсису (лактат у венозній крові > 2 ммоль/л, С-реактивний білок > 2 стандартних відхилень від норми) та іншими ознаками (за класифікацією перебігу поліорганного ушкодження SOFA ≥ 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 були 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) складала 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.

Наукова новизна роботи. Уперше досліджено функціональний стан нирок та системи кровообігу за умови рідинної ресусцитації та дофамінергічної підтримки у пацієнтів із ССЗВ та сепсисом (тяжким). Отримані результати відкривають уяву про нові механізми регуляції гомеостазу, що є провідними у розвитку поліорганного ушкодження у хворих на сепсис в тому числі з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією.

За умови застосування та дослідження дії базових складових інтенсивної терапії, а саме розчинів інфузійної терапії (розчин Рінгера, реосорбілакт) вперше були зареєстровані зміни, що відповідають за рівень їх компенсаторного спрямування та, у свою чергу, визначають режими інфузійної терапії як тестових систем оцінки стану водно-сольового обміну, системи кровообігу, ендотоксикозу.

В результаті використання даної методології були отримані нові дані, що суттєво доповнюють існуючі погляди на перебіг сепсису. Зокрема, у хворих з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією (ДЗКСІГ) зареєстрований ефект пригнічення волюморегуляторної функції нирок (за кліренсом натрію на 19-20%; $p < 0,05$). В основі цих порушень є більш низька величина показника фільтраційної фракції. Також, у цих пацієнтів реєструється зменшення очищення крові 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. ЗОПП 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 противагу

токсинуотворення. За показником МСМ ЗОПП розчином Рінгера збільшує кліренс на $111 \pm 34,7$; Δ , $p < 0,05$, що перевищує дане значення у пацієнтів контрольної групи на 62,0%.

Перебіг сепсису характеризується депресією скоротливої активності міокарду та, за умови компенсованої дофамін-залежної сепсис-індукованої гіпотензії, зменшенням резервного потенціалу механізмів, що забезпечують сталість кровообігу.

Встановлено, що одним із показників оцінки стану барорефлекторної регуляції, волюморегуляторної функції системи кровообігу в пацієнтів із ССЗВ та ДЗКСІГ за умови збільшення об'єму позаклітинного простору є корегована тиском частота. Серед дизрегуляторних змін у пацієнтів при ДЗКСІГ у відповідь на збільшення об'єму позаклітинного простору спостерігається депресія барорефлекторної регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу, та скоротливої активності міокарда. За умови ДЗКСІГ у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями при дослідженні мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки виявлені порушення мікроциркуляції, що характеризувалися деформацією судинного русла за показниками індексу неоднорідності кровотоку, щільності та функцій розміщених судин, якості кровопостачання.

Досліджено, що компенсаторні механізми, що складаються на рівні нефронів при ДЗКСІГ переважно орієнтовані на зниження реабсорбції води та натрію (при інфузії розчину Рінгера), підвищення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції натрію та зниження реабсорбції води, натрію (при інфузії реосорбілакту) за умови стандартного навантаження. Зміни осморегуляторної функції нирок у пацієнтів із ДЗКСІГ на ЗОПП розчином Рінгера або реосорбілакту характеризуються збільшенням кліренсу осмотично активних речовин (відповідно на $96 \pm 23,4\%$ (Δ , $p < 0,05$) та $240 \pm 68,6\%$ (Δ , $p < 0,05$)) по відношенню до стартових величин. Проте реєструється депресія осморегуляторної функції нирок, яка після введення розчину Рінгера складає 34,8% ($p < 0,05$), а після введення реосорбілакту - 9,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольними групами. ЗОПП розчином Рінгера у пацієнтів із сепсисом

призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин, проте останній не досягає значення контрольної групи та не зменшує токсемію, що свідчить за балансову противагу токсиноутворення. За показником молекул середньої маси (МСМ) ЗОПП розчином Рінгера збільшує кліренс, що перевищує дане значення у пацієнтів контрольної групи на 62,0%. ЗОПП розчином реосорбілакту у пацієнтів із сепсисом призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на 64,7% ($p < 0,05$) більше ніж після ЗОПП розчином Рінгера. Це досягається напруженою роботою діючих нефронів, зокрема, за показником інтенсивності екскреції токсичних речовин стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації на 40,8% ($p < 0,05$) більше ніж після ЗОПП розчином Рінгера. Узагальнення результатів досліджень впливу реосорбілакту та розчину Рінгера на перебіг ендотоксикозу за селективними показниками свідчить, що концентрації $TNF\alpha$, IL6, P-SEP та PCT у пацієнтів із сепсисом після ЗОПП реосорбілактом знижувалися більш суттєво ніж після ЗОПП розчином Рінгера.

Перебіг сепсису характеризується депресією скоротливої активності міокарду та, за умови, компенсованої дофамін-залежної сепсис-індукованої гіпотензії, зменшенням резервного потенціалу механізмів, що забезпечують сталість кровообігу.

Одним із показників оцінки стану барорефлекторної регуляції, волюморегуляторної функції системи кровообігу в пацієнтів із ССЗВ та ДЗКСІГ за умови збільшення об'єму позаклітинного простору є корегована тиском частота. Серед дизрегуляторних змін у пацієнтів при ДЗКСІГ у відповідь на збільшення об'єму позаклітинного простору спостерігається депресія барорефлекторної регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу, та скоротливої активності міокарда.

Ефективність реакцій демпфування об'ємного навантаження Реосорбілактом з боку серцево-судинної системи у пацієнтів на сепсис знижується. При цьому, у створенні гіпердинамічного типу відповіді за показниками ЧСС, ХОК, Ахв у хворих з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією приймають участь фактори, що пригнічують

демпфуючі реакції серцево-судинної системи, зокрема, за ознаками предикторів, що формують збільшення корегованої тиском частоти.

При умові ДЗКСІГ у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями при дослідженні мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки виявлено порушення мікроциркуляції, що характеризувалося деформацією судинного русла за показниками індексу неоднорідності кровотоку, щільності та функцій розміщених судин, якості кровопостачання. В результаті встановлено, що реосорбілакт покращує функціональну здатність мікроциркуляторного русла у пацієнтів з сепсис-індукованою гіпотензією. Ступінь компенсації за узагальненими показниками мікроциркуляції досягає 83% ($p < 0,05$) від рівня показників у пацієнтів із ССЗВ.

Практичне значення одержаних результатів полягає у висвітленні стану волюмо-, осмо-, іоно-регуляторної, токсиновидільної функцій нирок, кардіо- та гемодинаміки, мікроциркуляції в хворих на ССЗВ та дофамін-залежну сепсис-індуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато. При складанні інфузійної терапії рекомендується прийняти до уваги результати досліджень впливу збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера, реосорбілакту на водно-сольовий обмін та функції нирок, стан центральної та периферичної гемодинаміки, мікроциркуляцію у пацієнтів із ССЗВ та дофамін-залежною компенсацією сепсис-індукованої гіпотензії при гнійно-септичних ускладненнях. Проведені спостереження дозволяють запропонувати групу багатоатомних спиртів у склад базової терапії сепсису та рекомендувати проводити моніторинг за корегованою тиском ЧСС та станом мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки. Рекомендовано використовувати шкалу клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІІ) для моніторингу ендогенної інтоксикації (патент (UA) - №112508) та кліренсових характеристик МСМ (патент (UA) - № 97059).

Ключові слова: сепсис (тяжкий), дофамін-залежна сепсис-індукована гіпотензія, синдром системної запальної відповіді, розчин Рінгера, Реосорбілакт, функціональний стан нирок, система кровообігу, ресусцитація, дофамінергічна підтримка.

ANNOTATION

Andrushchak A.V. Pathogenetic substantiation of correction of the functional state of the kidneys and circulatory system in patients with severe sepsis compensated by fluid resuscitation and dopaminergic support — Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) in the specialty, 222 “Medicine”, 14.03.04 “Pathological physiology” - Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2020

The thesis summarizes a theoretical generalization and a new solution to an urgent scientific and practical problem, which consists in the pathogenetic substantiation of the correction of the functional state of kidneys and circulatory system in patients with sepsis (severe), compensated by fluid resuscitation and dopaminergic support, which helps to improve treatment outcomes.

To achieve this goal, we created, with sepsis-induced hypotension, compensatory hemodynamic plateaus in terms of mean arterial pressure, cardiac output and left ventricular minute work. The state of volumo-, osmo-, ion-regulatory, toxin-excreting functions of the kidneys, the state of cardio- and hemodynamics in patients with dopamine-dependent sepsis-induced hypotension in the range of the hemodynamic compensatory plateau were studied. The effect of infusion solutions (Ringer’s injection and Rheosorbilact) on: volume-regulating, osmoregulatory and detoxifying kidney functions in patients with a systemic inflammatory response syndrome and sepsis (severe) with dopaminergic support; the state of the circulatory system and microvasculature in patients with dopamine-dependent sepsis-induced hypotension in the range of the hemodynamic compensatory plateau were studied.

The study of the functional state of kidneys and circulatory system in patients with sepsis (severe), compensated by liquid resuscitation and dopaminergic support under the pathogenetic substantiation of correction was carried out on the basis of the anesthesiology department with intensive care beds in the Chernivtsi Regional Clinical Hospital, where 58 patients were examined and treated, 33 of them men and 25 women aged 24-67 years. Surgical pathology was observed in all patients:

widespread purulent peritonitis (as a result of perforated gastric or duodenal ulcers, destructive appendicitis, destructive cholecystitis, nonpenetrating trauma of the abdominal cavity organs) - 31, destructive pancreatitis - 19, pelvic peritonitis - 6, subfascial phlegmon - 2.

The research design included: inclusion criteria, exclusion criteria and criteria for terminating the study. Inclusion criteria met patients with purulent-septic complications (mainly surgical abdominal sepsis) with manifestation of endotoxemia with dopaminergic support, biochemical markers of the onset of severe sepsis (lactate in venous blood > 2 mmol / l, C-reactive protein > 2 standard deviations) and other signs (according to the classification of multiple organ damage SOFA ≥ 2 points).

The inclusion conditions also include medication (infusion solutions of colloids, crystalloids, erythrocyte mass, albumin, dopamine) compensated sepsis-induced hypotension, dopamine-dependent compensation ($5-10 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) in terms of starting parameters: MAP > 70 mm, BPm > 95 mm Hg, CVP > 4 mm Hg, diuresis > 30 ml / h. The exclusion criterion, including termination of the study, was the appearance of one or more circumstances that were not provided for by the inclusion criteria, in particular: transfer of the patient to mechanical ventilation, indications for hemodialysis, the inability to reach a hemodynamic plateau in terms of MAP, contraindications to the infusion load on the part of the cardiovascular system and kidneys, the development of acute allergic complications, which required the use of appropriate intensive care measures, were not subject to inclusion criteria.

All patients were divided into 4 groups: the first (I) group of the study (n-21) - patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (control); the second (II) group (n-25) consisted of patients with SIRS who received an infusion load in the form of Rheosorbilact; the third (III) group (n-30) consisted of patients with dopamine-dependent compensated sepsis-induced hypotension (DDCSIH), who have undergone extracellular space volume increase with Ringer's solution; the fourth (IV) group (n-28) included patients with DDCSIH, who have undergone extracellular space volume increase with Rheosorbilact.

The scientific novelty of the work. The functional state of the kidneys and circulatory system was first studied in patients with fluid resuscitation and

dopaminergic support in patients with SIRS and sepsis (severe). The obtained results open up the idea of new mechanisms of regulation of homeostasis, which are leading in the development of multiple organ damage in patients with sepsis, including dopamine-dependent compensated sepsis-induced hypotension.

Subject to the application and study of the action of the basic components of intensive care, namely infusion therapy solutions (Ringer's solution, Rheosorbylact), changes were first recorded that are responsible for the level of their compensatory direction and, in turn, determine the modes of infusion therapy as test systems for assessing the state of water salt metabolism, circulatory system, endotoxemia.

As a result of using this methodology, new data were obtained that significantly complement existing views on the course of sepsis. In particular, in patients with dopamine-dependent compensated sepsis-induced hypotension (DDCSIH), the effect of suppressing volume-regulating renal function (sodium clearance by 19-20%, $p < 0.05$) was recorded. The basis of these disorders is the lower value of the index of the filtration fraction. Also, in these patients, a decrease in blood purification from toxic substances is detected according to the signs of a reaction of unicellular receptor systems (by 49.8%; $P < 0.05$, compared with control values), and toxemia with activation the functioning of active nephrons has a productive-retention genesis. Extracellular space volume increase with Ringer's injection in patients with sepsis causes an increase in the clearance of toxic substances by 1.7 ± 0.63 ml / min ($121 \pm 44.8\%$; Δ , $p < 0.05$), but the latter does not reach the value of the control group but does not reduce toxemia, proving no offset in the balance of toxin formation. In terms of medium mass molecules (MMM), extracellular space volume increase with Ringer's injection increases clearance by 111 ± 34.7 ; Δ , $p < 0.05$, which exceeds this value in patients of the control group by 62.0%.

The course of sepsis is characterized by depression of contractile activity of the myocardium and, with compensated dopamine-dependent sepsis-induced hypotension, a decrease in the reserve potential of mechanisms that ensure constant circulation.

It has been established that one of the indicators for assessing the state of baroreflex regulation, the volume-regulating function of the circulatory system in

patients with SIRS and DDCSIH, provided that the volume of extracellular space increases, is the pressure-corrected frequency. Among the dysregulatory changes in patients with DDCSIH in response to an increase in the extracellular space, there is a depression of the baroreflex regulation of the volume-regulating function of the circulatory system and contractile activity of the myocardium. When DDCSIH in patients with purulent-septic complications in the study of the microvasculature of the sublingual area revealed microcirculatory disorders, characterized by deformation of the vascular bed in terms of the index of heterogeneity of blood flow, density and function of the vessels placed, quality of blood supply.

It has been studied that the compensatory mechanisms that occur at the nephron level during DDCSIH, are mainly focused on reducing water and sodium reabsorption (during infusion of Ringer's solution), increasing glomerular filtration rate, sodium filtration fraction and reducing water and sodium reabsorption (during infusion of rheosorblyact) under standard load. Changes in the osmoregulatory function of the kidneys in patients with DDCSIH with extracellular space volume increase with Ringer's solution or Rheosorblyact are characterized by an increase in the clearance of osmotically active substances ($96 \pm 23.4\%$ (Δ , $p < 0.05$) and $240 \pm 68.6\%$ (Δ , respectively) , $p < 0.05$) with respect to the starting values. However, depression of osmoregulatory function of the kidneys is recorded, which after administration of Ringer's solution is 34.8% ($p < 0.05$), and after administration of rheosorblyact, it is 9.8% ($p < 0.05$) compared with the control groups. Extracellular space volume increase with Ringer's solution in patients with sepsis leads to an increase in the clearance of toxic substances, but the latter does not reach the value of the control group and does not detract from toxemia, which indicates an offset in the balance of toxin formation. According to the indicator of medium-mass molecules (MMM), extracellular space volume increase by Ringer's solution increases clearance, which exceeds this value in patients of the control group by 62.0% . Extracellular space volume increase with Rheosorblyact solution in patients with sepsis leads to an increase in the clearance of toxic substances by 64.7% ($p < 0.05$) more than after extracellular space volume increase with Ringer's solution. This is achieved by the hard work of existing nephrons, in particular, in terms of the rate of

excretion of toxic substances, standardized for glomerular filtration rate by 40.8% ($p < 0.05$) more than after extracellular space volume increase with Ringer's solution. A generalization of the results of studies of the effect of Rheosorblyact and Ringer's solution on the course of endotoxemia by selective factors indicates that the concentrations of $\text{TNF}\alpha$, IL6, P-SEP and PCT in patients with sepsis after extracellular space volume increase by Rheosorblyact decreased more significantly than after extracellular space volume increase by Ringer's solution.

The course of sepsis is characterized by depression of contractile activity of the myocardium and, with compensated dopamine-dependent sepsis-induced hypotension, a decrease in the reserve potential of mechanisms that ensure constant circulation.

One of the indicators for assessing the state of baroreflex regulation, the volume-regulating function of the circulatory system in patients with SIRS and DDCSIH, provided that the extracellular space increases, is the pressure-corrected frequency. Among the dysregulatory changes in patients with DDCSIH in response to an increase in the extracellular space, there is a depression of the baroreflex regulation of the volume-regulating function of the circulatory system and contractile activity of the myocardium.

The effectiveness of the damping reactions of volume loading with Rheosorblyact on the cardiovascular system in patients with sepsis is reduced. At the same time, factors that suppress the damping reactions of the cardiovascular system, in particular, according to the signs of predictors, forming an increase in pressure-corrected frequency, take part in formation of hyperdynamic type answer by the indices of heart rate, cardiac output, left ventricular minute work in patients with dopamine-dependent compensated sepsis-induced hypotension.

Under the condition of DDCSIH, in patients with purulent-septic complications during the study of the microvasculature of the sublingual area, microcirculation disorders were detected, which were characterized by deformation of the vascular bed according to the indices of the heterogeneity of blood flow, density and function of the vessels placed, quality of blood supply. As a result, it was found that Rheosorblyact improves the functional ability of the microvasculature in patients

with sepsis-induced hypotension. The degree of compensation according to generalized indicators of microcirculation reaches 83% ($P < 0.05$) of the level of indicators in patients with SIRS.

The practical significance of the results is to illuminate the state of the volum-, osmo-, ion-regulatory, toxin-excreting function of the kidneys, cardio- and hemodynamics, microcirculation in patients with SIRS and dopamine-dependent sepsis-induced hypotension in the range of the hemodynamic compensatory plateau. When drawing up infusion therapy, it is recommended to take into account the results of studies of the effect of an increase in extracellular space with Ringer's solution, rheosorbilact on water-salt metabolism and renal function, the state of central and peripheral hemodynamics, microcirculation in patients with SIRS and dopamine-dependent compensation of sepsis-induced hypotension in case of purulent-septic complications. The observations made it possible to propose a group of polyhydric alcohols as part of the basic therapy for sepsis and recommend monitoring by pressure corrected heart rate and the state of the microvasculature of the sublingual region. It is recommended to use the humoral-cellular intoxication index (HCII) scale to monitor endogenous intoxication (patent (UA) - №112508) and clearance characteristics of MMM (patent (UA) - № 97059).

Key words: sepsis (severe), dopamine-dependent sepsis-induced hypotension, systemic inflammation response syndrome, Ringer's injection, Rheosorbilact, functional state of kidneys, circulatory system, resuscitation, dopaminergic support.