

Эффективность сочетанного применения антиоксиданта и глутамина при абдоминальном сепсисе

В. В. Назаретьян¹, В. Н. Лукач², А. В. Куликов¹

¹ Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Россия, 394000, г. Воронеж, ул. Патриотов, д. 23

² Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

The Effectiveness of Combined Use of Antioxidant and Glutamine in Abdominal Sepsis

Viktoria V. Nazaretyan¹, Valery N. Lukach², Arkady V. Kulikov¹

¹ Voronezh city clinical hospital of emergency medical care № 1, 23 Patriotov Str., Voronezh 394000, Russia

² Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 12 Lenin Str., Omsk 644099, Russia

Цель исследования: выявление эффективности сочетанного применения антиоксидантной терапии мексидолом и дополнительной нутритивной поддержки глутамином больных при абдоминальном сепсисе (АС).

Материал и методы. В исследование включили 170 больных с абдоминальным сепсисом, которых разделили на 2 группы. Больные группы 1 (группа сравнения, $n=70$) получали базовое лечение. Больных группы 2 (основная группа, $n=100$) разделили на 2 подгруппы. В подгруппе 21 больные ($n=70$) в дополнение к базовому лечению получали внутривенно капельно мексидол (2000 мг/сут) и дипептивен (27,5 г/сут), больные подгруппы 22 ($n=30$) еще и глутамин *per os*. Анализ выживаемости проводили методом Каплана-Мейера с использованием для проверки статистических гипотез F-критерия Кокса и критерия Кокса-Ментела.

Результаты. Анализ результатов лечения показал, что в основной группе 2 летальность была ниже, чем в группе сравнения 1. Выявили статистически значимое увеличение кумулятивной доли выживших при использовании мексидола и глутамина.

Заключение. Сочетанное внутривенное введение препаратов мексидола и дипептивена оказывало положительное влияние на результат лечения больных с абдоминальным сепсисом. Основываясь на результатах анализа можно предположить, что эта пара прерывает каскад развития абдоминального сепсиса и способствует выходу из критического состояния.

Ключевые слова: человек; абдоминальный сепсис; метаболическая терапия; анализ выживаемости; метод Каплана-Мейера

Aim of the study: the effectiveness of concomitant use of antioxidant therapy with antioxidant 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexidol) and intensive nutritional support with glutamine in patients with abdominal sepsis (AS).

Materials and methods. 170 patients with abdominal sepsis (AS) involved in the study were separated into two groups. Patients of group 1 (control group, $n=70$) received basic treatment. Patients from group 2 ($n=100$) were divided into 2 subgroups. Patients from the subgroup 21 ($n=70$), in addition to the basic treatment, received intravenously, by drop infusion, mexidol (2000 mg per day) and dipeptiven (27.5 g per day), patients from subgroup 22 ($n=30$) additionally to that received *per os* glutamine. Survival analysis was carried out according to the Kaplan-Meier method with using of the Cox's F-test and Mantel-Cox test for testing of statistical hypotheses.

Results. Treatment outcomes analysis showed that in the basic group 2, mortality was lower than in the control group 1. A statistically significant increase of cumulative part in the survivors was revealed using mexidol and glutamine.

Conclusion. Concomitant intravenous administration of medications had positive effects on treatment outcomes. Following on from the analysis results, we may suggest that the pair mexidol + dipeptiven interrupts the cascade of development of abdominal sepsis and contributes to avoiding a critical condition during sepsis.

Key words: human; abdominal sepsis; metabolic therapy; survival analysis; Kaplan-Meier method

DOI:10.15360/1813-9779-2017-2-52-60

Адрес для корреспонденции:

Виктория Назаретьян
E-mail: viktoria.nazaretyan@yandex.ru

Correspondence to:

Viktoria Nazaretyan
E-mail: viktoria.nazaretyan@yandex.ru

Введение

Абдоминальный сепсис — тяжелая полиорганная патология, проявляющаяся системной воспалительной реакцией с неконтролируемым выбросом эндогенных медиаторов воспаления и дисметаболическими изменениями [1–4]. За последние 20 лет частота АС возросла, а летальность увеличилась на 90% [5–9]. В основе «фатальной пирамиды» АС лежат энергоструктурный дефицит и эндотелиальная дисфункция с переходом в эндотелиальную недостаточность [1, 3, 14, 16, 24]. Проблема лечения АС остается актуальной и в XXI веке [10, 11].

Известно, что в основе патогенеза при АС лежит повреждение клеточных мембран, апоптоз и некроз клеток [13, 14, 16]. Это позволяет осуществлять целенаправленный поиск препаратов по биохимическому вектору с потенцированием их действия и с последующей многофакторной оценкой. В этом плане наиболее интересна комбинация мексидола (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридин и янтарная кислота) и дипептивена (N (2) — L-аланин — L-глутамин), как компонентов нутритивной терапии. Имеются данные о клинической значимости применения этих препаратов (снижение частоты инфекционных осложнений, продолжительности госпитализации, стимуляция иммунитета) [19–24]. Однако анализ выживаемости при использовании этих препаратов не проводился.

Цель исследования — выявление эффективности сочетанного применения антиоксидантного лечения мексидолом и дополнительной нутритивной поддержки глутамином при абдоминальном сепсисе.

Материал и методы

Работа выполнена в БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1». Обследовали 170 больных с абдоминальным сепсисом. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Причиной АС являлись панкреонекроз, перфорация полых органов брюшной полости (прободные язвы ЖКТ), травматическое повреждение органов брюшной полости, кишечная непроходимость. Больные, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от схемы лечения. Больные группы 1 (группа сравнения, $n=70$, $n_m=51$, $n_{ж}=19$) получали базовое лечение: 1) антибактериальная терапия (согласно диапазону чувствительности по посеву биологических сред) 2) вентиляционная поддержка на основе контроля КОС (VPC, VAC, SIMV, аппаратом Belavista), 3) инотропная поддержка (дофамин от 0,04 мкг/кг/час) с выходом на вазопрессорную поддержку (норадреналин до 6–9 мкг/кг/час и мезатон до 3–5 мкг/кг/час) основываясь на постоянном мониторинге НИАД, 4) инфузионная терапия (кристаллоиды), 5) профилактика тромбозомболических осложнений и

Introduction

Abdominal sepsis (AS) is a serious multisystem pathological condition that manifests itself as infection accompanied by uncontrolled discharge of endogenous inflammatory mediators and dysmetabolic changes [1–4]. For the last 20 years, AS frequency has been increased, and mortality sometimes is risen to 90% [5–9]. Structural energy deficit and endothelial dysfunction lie at the bottom of the «fatal pyramid» of AS, with result of endothelial insufficiency [1, 3, 14, 16, 24]. In the XXI century, the problem of AS treatment remains a challenge [10, 11].

It is known that damage to cellular membranes, apoptosis and necrosis of cells form the basis of AS pathogenesis [13, 14, 16]. This allows a target search for medications according to biochemical vector, with potentiation of their effect and with following multifactorial estimation. In this regard, combination of mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) and dipeptiven (N (2) — L-alanine — L-glutamine), as components of nutritional therapy, appears as one of most promising. There are data on the clinical significance of the effect of the use of these medications (decrease of infectious complications frequency, length of hospitalization, stimulation of immunity) [19–24]. However, surviving analysis of the use of these drugs in combination in abdominal sepsis patients has never been performed.

Study objective: the effectiveness of concomitant use of antioxidant therapy with mexidol and intensive nutritional support with glutamine in abdominal sepsis (AS).

Materials and Methods

The work was performed in the Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region, Voronezh City Clinical Emergency Care Hospital No. 1. 170 patients with abdominal sepsis (AS) were examined. The study was approved by the local Ethics Committee. The causes of AS were pancreonecrosis, perforation of the hollow organs of the abdominal cavity (perforated ulcer of GIT), traumatic injuries of the abdominal cavity organs, and intestinal obstruction. Content of procalcitonin exceeded 10 ng/ml in all patients. Content of procalcitonin was only estimated from the point of view of criterion confirming AS. In the basic group and in the control group, the differentiation was not statistically significant. Estimation of the condition's severity was carried out in accordance with the scales of SOFA (13–14 scores) and RANSON (5–6 scores). According to these indicators, compared groups did not distinguish. Control group 1 ($n_m=51$, $n_{ж}=19$); subgroup 21 ($n_m=47$, $n_{ж}=23$). Patients entering the study were divided into two groups depending on the scheme of treatment. Patients of group 1 (control group, $n=70$) received basic treatment: 1) antibacterial therapy (according to the range of sensitivity by inoculation of biological environment) 2) ventilation support on the basis of acid-base balance monitoring (VPC, VAC SIMV, Belavista apparatus), 3) inotropic support (dofamin from 0.04 mkg/kg/h) with

стресс-язв желудочно-кишечного тракта. Больные группы 2 (основная, $n=100$) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от способа введения глутамина. В подгруппе 21 ($n=70$, $n_m=47$, $n_{жс}=23$) больные в дополнение к базовому лечению получали внутривенно капельно мексидол (2000 мг/сут) и дипептивен (250 мл/сут) в качестве нутритивной терапии. Больные подгруппы 22 ($n=30$) дополнительно получали глутамин *per os* (суммарно 27,5 г/сут). Нутритивная поддержка: парентеральное питание (Кобивен, Нутрифлекс), энтеральное питание (Нутризон) — при восстановлении функции ЖКТ. Содержание прокальцитонина у всех больных превышало 10 нг/мл. Содержание прокальцитонина оценивали только с точки зрения критерия, подтверждающего АС. В основной группе и группе сравнения он статистически значимо не различался. Оценку тяжести состояния проводили по шкалам SOFA (13–14 баллов) и RANSON (5–6 баллов). По этим показателям сравниваемые группы не различались.

Наблюдение за результатом лечения больных проводили с момента поступления пациента в ОРИТ до перевода в профильное отделение или летального исхода.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc. 2007) [15]. Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали с использованием непараметрических критериев. Оценку различий качественных признаков проводили путем построения таблиц сопряженности и вычислением критериев χ^2 и z , отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), а также их 95% доверительных интервалов. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события (перевод из отделения реанимации в профильное отделение, смерть) проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Анализ статистической значимости различия кривых выживаемости между группами проводили на основании расчета F -критерия Кокса и критерия Кокса-Ментела. Нулевую гипотезу отвергали, а альтернативную принимали при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При дополнении базисного лечения в основной группе сочетанным использованием мексидола и дипептивеналета летальность за весь период наблюдения (25 сут.) была статистически ниже на 18,4%, чем в группе сравнения (табл. 1).

the following vasopressor support (noradrenalin up to 6–9 mkg/kg/h and mesaton up to 3–5 mkg/kg/h) on the basis of continuous monitoring of NIBP, infusion therapy (crystalloids), 5) prophylaxis of thromboembolic complications and stress-ulcers of gastroenteric tract. Patients of group 2 (basic, $n=100$) were divided into 2 subgroups. The basic group was divided into 2 subgroups according to the method of glutamine introduction. In subgroup 21 ($n=70$), in addition to the basic treatment, patients received intravenously by drop infusion mexidol (2000 mg per day) and dipeptiven (250 ml per day) as nutritional therapy. Patients of subgroup 22 ($n=30$) additionally received *per os* glutamine (in total 27.5 g per day). Nutritional support: parenteral feeding (Kabiven, Nutriflex), enteral feeding (Nutroson) — in recovery of GIT function.

Monitoring of the patients' treatment outcomes was conducted from the moment of a patient's admission to the ICU until transfer of the patient to a specialized department or lethal outcome.

Statistical processing of the study results was carried out using the software package STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc. 2007) [15]. Significance of differences of sampling populations was determined by non-parametrical criteria. Differences of qualitative characters were evaluated by construction of cross tables and calculation of χ^2 and z criteria, odds ratio (OD) and risk ratio (RR), and their 95% of confidence intervals. Survival and surviving until a certain critical event (transfer from an intensive care unit to a specialized department, death) was analyzed by construction of survivalship curves according to the Kaplan-Meier method. Analysis of statistical significance of differences in survivorship curves between groups was carried out on the basis of calculation of the Cox's F -test and Mantel-Cox test. The null hypothesis was discarded and an alternative hypothesis was accepted at the significance level of $P<0.05$.

Results and Discussion

When administering the basic therapy with concomitant use of mexidol and dipeptiven in the basic group, mortality, for the entire period of studying (25 days), was statistically lower by 18.4% than in the control group (Table 1).

The method of construction of the Kaplan-Meier curves was used in the study process for detailed survival analysis. It was revealed that the use of mexidol and dipeptiven (basic group, $n=100$)

Таблица 1. Двухвходовая таблица сопряженности для сравнения летальности у больных групп 1 и 2.
Table 1. Two-input contingency table for comparison of mortality in the patients of groups 1 and 2.

Groups	Result		Comparison
	Survived	Dead	
1, $n=70$	27 (38.6%)	43 (61.4%)	Difference: 18.4% (CI=2.3–33.5%); $\chi^2=4.87$; $P=0.027^*$ OR: 2.11 (CI=1.13–3.93); $z=2.4$, $P=0.02^*$ RR: 1.48 (CI=1.1–2.1); $z=2.4$, $P=0.02^*$
2, $n=100$	57 (57%)	43 (43%)	

Note. * — Difference between groups are statistically significant when $P<0.05$ (χ^2 and z criterion), CI 95% confidential interval, OR — odd ratio, RR — risk ratio.

Примечание. Groups — группы; Result — результат; Survived — выжило; Dead — умерло; Comparison — сравнение; Difference — различие; CI — ДИ; OR — ОШ; RR — ОР. * — различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий χ^2 и z); ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск.

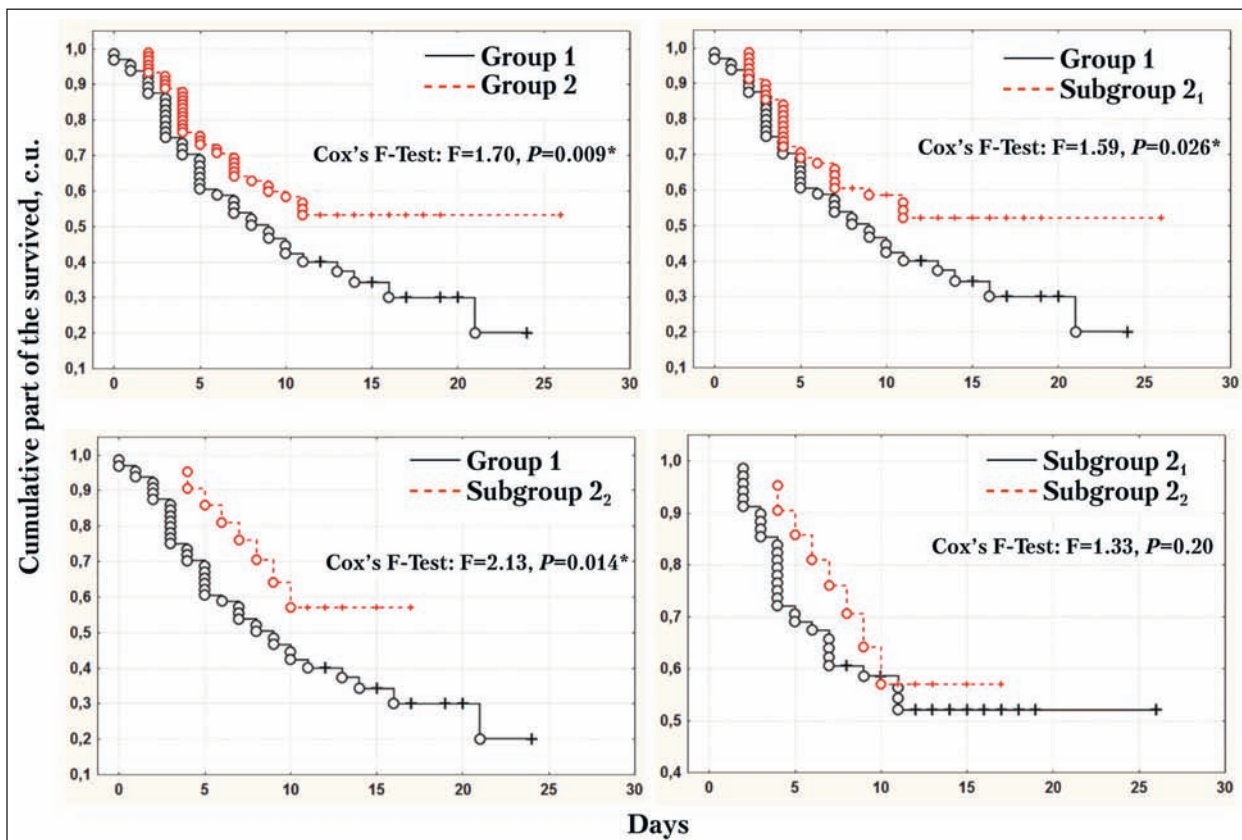


Рис. 1. Сравнение кумулятивной доли больных с абдоминальным сепсисом, выживших в группах и подгруппах.

Fig. 1. Comparison of cumulative part of patients with abdominal sepsis survived in groups and subgroups.

Note. o – Dead; + – Withdrawn. * – Differences between groups and subgroups are statistically significant when $P < 0.05$ (Cox's F-test).

Примечание. Для рис. 1–4: Cumulative part of the survived, c. u. – кумулятивная доля выживших, у. е.; Days – сутки; Group – группа; Subgroup – подгруппа; o – умершие; + – изъятые. * – различия между группами и подгруппами статистически значимы при $p < 0,05$ (F-критерий Кокса).

Для детального анализа выживаемости в процессе наблюдения использовали метод построения кривых Каплана-Мейера. Установили, что включение в лечение мексидола и дипептивена (основная группа, $n=100$) приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших больных по срокам. Кроме того, больные основной группы 2 в отдаленном периоде не умирали (рис. 1).

В подгруппе 2_2 основной группы трансфузионную терапию дополняли пероральным введением глутамина. Доказано, что между группой сравнения 1 и подгруппами 2_1 , 2_2 существовали статистически значимые различия. Положительный эффект дополнительного перорального введения глутамина при использованных размерах выборок доказать не удалось, различий между подгруппами основной группы не выявили (рис. 1).

Пол и возраст являются факторами, которые можно рассматривать как предикторы результата лечения. Однако, при сравнении кумулятивной доли выживших мужчин и женщин, а также возрастных групп мы не выявили статистически значимых различий ($p > 0,05$) (рис. 2, 3).

in the treatment caused statistically significant increase by terms of cumulative part of the surviving patients. In addition, patients from the basic group 2 did not die in a remote period (Fig. 1).

In subgroup 2_2 of the basic group, transfusion therapy was complemented with oral introduction of glutamine. Between control group 1 and subgroups 2_2 , 2_1 statistically significant differences were found. Positive effect of additional oral introduction of glutamine in used sampling sizes was not proved; differences between subgroups of the basic group were not revealed (Fig. 1).

Gender and age are factors, which may be considered as predictors of the treatment outcome. However, between the cumulative parts of survived males and females, as well as age groups, no statistically significant differences were revealed. P level was significantly higher than 0.05. Therefore, gender and age did not affect the treatment outcome (Fig. 2, 3).

For construction of the prediction model, the dependence between variables «treatment modification», «age» (independent ones) and lifetimes (dependent ones) is of concern. Model of Cox proportional intensities is the most general regression model that does not impose constraints upon the

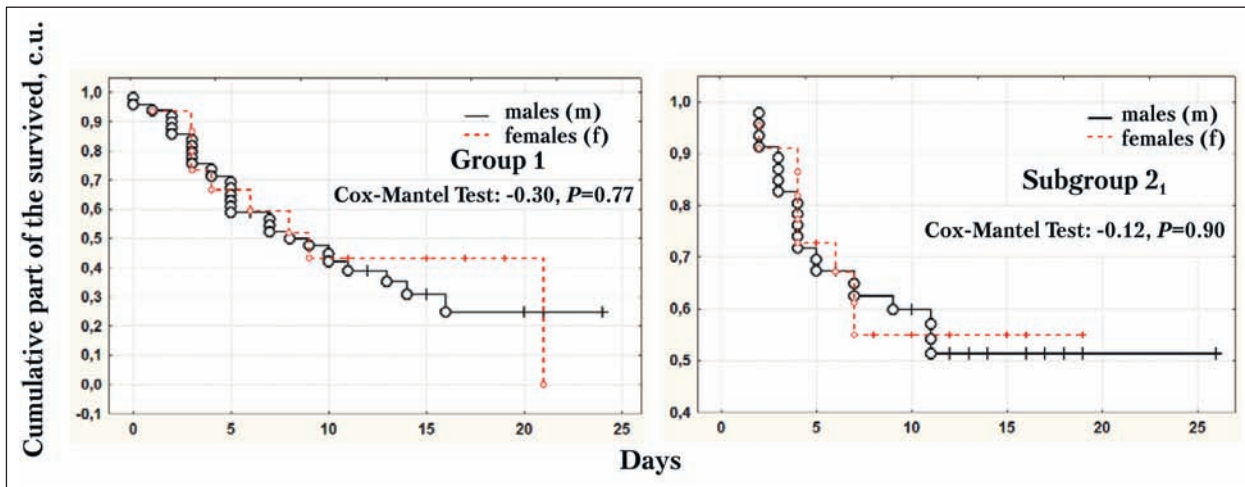


Рис. 2. Сравнение кумулятивной доли выживших мужчин и женщин с абдоминальным сепсисом в группе 1 и подгруппе 21.
 Fig. 2. Comparison of cumulative part of the surviving males and females with abdominal sepsis in group 1 and subgroup 21.
 Note. Group 1 (nm=51, nf=19); subgroup 21 (nm=47, nf=23). Differences between groups are statistically insignificant ($P>0.05$, Mantel-Cox test).

Примечание. males – мужчины (м); females – женщины (ж). Группа 1 (nm=51, пж=19); подгруппа 21 (nm=47, пж=23). Различия между группами статистически незначимы ($p>0,05$, критерий Кокса-Ментела).

Следовательно, пол и возраст не влияли на результат лечения.

Для создания модели прогноза представляли интерес переменные «модификация лечения», «возраст» (независимые) и времена жизни (зависимые). Наиболее общей регрессионной моделью, не накладывающей ограничения на форму функции выживания, является модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Поэтому именно с ее помощью оценивали коэффициенты регрессии для этих 2-х независимых переменных с целью предсказания времен жизни (табл. 2).

Значение статистики критерия χ^2 для данной регрессионной модели статистически значимо ($p=0,04$), поэтому можно заключить, что, по крайней мере, одна независимая переменная действительно связана с выживаемостью. Этой переменной является дополнительное сочетание использования препаратов мексидол и дипептивен ($p=0,03$). Модель подтверждала результаты сравнения кумулятивной доли выживших больных по возрасту (рис. 3). Следовательно, полученные данные свидетельствовали о том, что на-

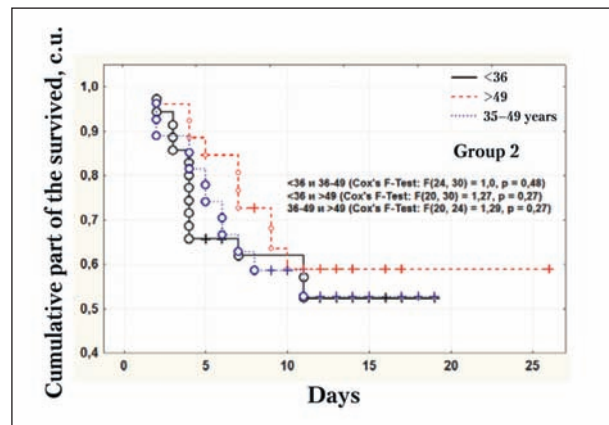


Рис. 3. Сравнение кумулятивной доли больных различного возраста с абдоминальным сепсисом, выживших в основной группе.

Fig. 3. Comparison of cumulative part of patients of different age with abdominal sepsis survived in the main group.

Note. The differences between groups 1 and 2 are statistically insignificant ($P>0.05$, Cox's F-test).

Примечание. Years – лет. Различия между возрастными периодами статистически незначимы ($p>0,05$, F-критерий Кокса).

Таблица 2. Регрессионная модель для цензурированных данных (выжившие больные, переведенные в профильное отделение).

Table 2. Regression model for censored data (survived patients transferred to specialized department).

Parameters	Beta	Standard error	t level	Ex-beta	Wald test	P level
Age	0.01	0.009	1.34	1.01	1.79	0.18
Additional drugs	-0.33	0.15	-2.14	0.72	4.57	0.03

For the model in general: $\chi^2 = 6.28$, $df=2$, $P=0.04^*$

Note. * – Parameter estimation (regression model) is considered as statistically significant (at the level of $P<0.05$).

Примечание. Parameters – параметры (также для табл. 3); Age – возраст; Additional drugs – дополнительные препараты; Standard error – стандартная ошибка; level – уровень (также для табл. 3); Wald test – критерий Вальда; For the model in general – для модели в целом. * – оценка параметра (регрессионной модели) рассматривается как статистически значимая (на уровне $p<0,05$).

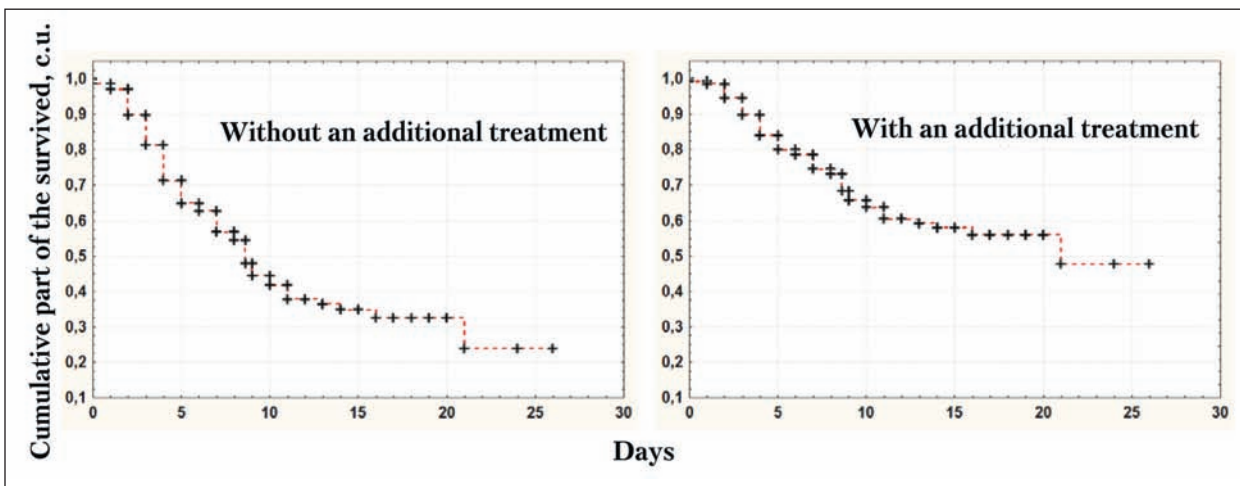


Рис. 4. Сравнение функции выживания для бинарных (дополнительное лечение — да или нет) независимых переменных полученной регрессионной модели.

Fig. 4. Comparison of survival function for binary (additional treatment — with or without) independent variables of the obtained regression model.

Примечание. Without/ with an additional treatment — без/с дополнительным лечением.

личие дополнительных препаратов, а не возраст пациента наиболее важный предиктор для функции мгновенного риска.

Модель позволила получить отличающиеся графики функции выживания для условно заданных значений независимых переменных (дополнительное лечение: да или нет) (рис. 4).

Согласно полученной модели, при лечении больных с АС без мексидола и дипептивена через 5 сут число выживших, переведенных из отделения реанимации в другое профильное отделение составит 65% от всех поступивших в отделение реанимации, а при использовании этих препаратов 80%. Через 10 сут 40 и 65%, через 15 сут 35 и 58%, соответственно. Это прогнозирует положительный эффект действия препаратов.

Лабораторные показатели (содержание фибриногена, альбумина, СРБ и TNF) между группами 1 и 2 статистически значимо различались по всем срокам наблюдения, в динамике (ANOVA Фридмана, $df=4$, $\chi^2 > 11,0$, $p < 0,02$), а также в артериальной и венозной крови (табл. 3). Все это свидетельствовало о влиянии внутривенного введения мексидола + дипептивена на функциональные системы организма.

Внутривенное введение мексидола и дипептивена оказывало влияние на процессы, проявляющиеся изменением СРБ (а), фибриногена (а) и TNF (а) — приводило к повышению уровня СРБ, TNF и снижению уровня фибриногена в артериальной крови. Известно, что в танатогенезе АС можно выделить: 1) катаболический взрыв — физиологически необходимый, но дефектный, с использованием всех допустимых резервов, 2) отсроченную активацию катаболизма. Поэтому гипоальбуминемия является тяжелейшим синдромом, отражающим катастрофическое снижение

form of survival function. Therefore, this model was used for estimation of regression coefficients for these two independent variables in order to predict lifetimes (Table 2).

The value of statistics of χ^2 criterion for this regression model is statistically significant ($P=0.04$), therefore, it may be concluded that, at least, one independent variable is actually connected to survival rate. Additional concomitant use of mexidol and dipeptiven drugs is variable ($P=0.03$). The model confirmed the results of comparing the cumulative proportion of patients surviving by age. Therefore, the obtained data testified that the presence of additional medications, and not the age of a patient, is the most important predictor for the immediate risk function.

The model provided significantly different graphics of survival function for relatively specified values of independent variables (additional treatment — yes or no) (Fig. 4).

According to developed model, treatment of patients with AS without mexidol and dipeptiven resulted in surviving of 65% of patients, transferred from an intensive care unit to other specialized department in, of all patients admitted to the intensive care unit. When mexidol and dipeptiven were applied surviving was increased to 80%. After 10 days and 15 days the differences remained comparable: 40% vs. 65% and 35% vs. 58%, respectively. Data demonstrate the positive effects of medication on patients' surviving.

Laboratory findings (fibrinogen, albumin, CRP and TNF content) in groups 1 and 2 show statistically significant difference determined during all periods of the study and in follow-up (ANOVA of Friedman, $df=4$, $\chi^2 > 11.0$, $P < 0.02$), with comparable differences when using arterial and venous blood

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей у пациентов группы I и II, Me (QL–QU).
Table 3. Comparison of laboratory findings in patients of group I and II, Me (QL–QU).

Parameters	Values of parameters in groups on the days of the study		P level
	1 (n=70)	21 (n=70)	
	1 st		
Fibrinogen (a), g/l	6.3 (3.4–6.3)	3.17 (3.12–6.32)	<0.001*
Fibrinogen (b), g/l	4.5 (2.5–4.6)**	2.68 (2.63–4.65)**	<0.025*
Albumin (a)	26.2 (25.7–39.8)	30.27 (26.30–30.42)	<0.001*
Albumin (b)	33.6 (28.7–33.9)	28.35 (27.10–33.90)	<0.001*
CRP (a), mg/l	8.8 (8.6–19.4)	13.60 (8.79–13.69)	>0.05
CRP (b), mg/l	12.3 (11.7–13.7)	12.20 (12.10–12.30)**	<0.001*
TNF (a), ng/ml	495.7 (489.7–504.2)	712.4 (496.5–713.8)	<0.001*
TNF (b), ng/ml	323.4 (320.4–350.3)**	683.3 (324.5–686.4)**	<0.001*
	5 th		
Fibrinogen (a), g/l	4.7 (4.7–7.6)	3.80 (3.78–3.92)	<0.001*
Fibrinogen (b), g/l	3.3 (3.2–4.8)**	3.42 (3.40–3.5)**	<0.001*
Albumin (a)	34.3 (22.0–35.7)	27.64 (27.50–27.73)	<0.001*
Albumin (b)	27.3 (25.7–30.9)	25.3 (25.20–25.6)**	<0.001*
CRP (a), mg/l	24.7 (10.2–25.75)#	22.1 (22.10–22.39)	>0.05
CRP (b), mg/l	16.2 (15.8–16.7)**#	23.09 (22.90–23.23)**	<0.001*
TNF (a), ng/ml	874.2 (494.2–881.5)#	685.9 (684.60–687.4)	<0.001*
TNF (b), ng/ml	610.7 (345.9–620.4)**#	623.8 (621.60–625.3)**	<0.001*
	10 th		
Fibrinogen (a), g/l	8.3 (8.1–9.8)#	4.62 (4.60–4.64)	<0.001*
Fibrinogen (b), g/l	5.7 (5.6–7.0)**#	4.10 (4.09–4>15)**	<0.001*
Albumin (a)	34.4 (18.7–37.8)	28.22 (28.10–28.4)	<0.001*
Albumin (b)	24.5 (23.5–26.9)**	25.7 (25.60–25.9)**	<0.005*
CRP (a), mg/l	33.1 (16.8–34.0)	21.5 (21.40–21.6)	<0.001*
CRP (b), mg/l	23.7 (22.9–23.9)**#	23.3 (23.20–23.5)**	<0.005*
TNF (a), ng/ml	1173 (892–1203)#	530.7 (530.60–533.7)	<0.001*
TNF (b), ng/ml	836 (354.6–838.3)**#	486.5 (484.70–489.2)**	<0.001*

Note. * – Differences between the groups are statistically significant at $P<0.05$ (Kolmogorov-Smirnov test). ** – Differences between arterial and venous blood (within a group) are significant at $P<0.05$ (Wilcoxon test). # – Differences in comparison with the previous period are significant at $P<0.001$ (Wilcoxon test), ANOVA of Friedman. Me – median; (QL–QU) – interquartile range.

Примечание. Values of parameters in groups on the days of the study – значения параметров в группах по дням исследования; Fibrinogen, g/l – фибриноген, г/л; Albumin – альбумин; CRP, mg/l – СРБ, мг/л; TNF, ng/ml – нг/мл. * – Различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (критерий Колмогорова-Смирнова. ** – Различия между артериальной и венозной кровью (внутри группы) значимы при $p<0,05$ (критерий Вилкоксона). # – Различия в сравнении с предыдущим сроком значимы при $p<0,001$ (критерий Вилкоксона), ANOVA Фридмана. Me – медиана; (QL–QU) – интерквартильный размах.

белок-синтетической функции печени. В нашей работе динамика течения абдоминального сепсиса, оценка эффективности применения мексидола и глутамин проводилась с позиций определения альбумина, фибриногена, СРБ, TNF в артериальной и венозной крови. Акцент делался на артерио-венозную разницу по данным показателям. Альбумин – регулятор обмена липопротеидов крови, играющих значительную роль в развитии сепсиса, переносчик гормонов, витаминов, микроэлементов [1, 2, 16, 18]. Выявленное нами, появление статистически значимой артериовенозной разницы по альбумину – начало катастрофы с разрушением жизнеобеспечивающей иерархии: коллоидно-осмотическое давление – капиллярное давление – транскапиллярный обмен [18].

В литературе СРБ рассматривается как интегральный показатель результатов интенсивной терапии [12]. Основная функция СРБ – роль носителя патофизиологического субстрата энергии к клеткам рыхлой соединительной ткани, где непосредственно осуществляется воспаление. Арте-

(Table 3). The results confirmed the positive therapeutic effect of intravenous administration of mexidol + dipeptiven on functional systems of organism.

Intravenous administration of mexidol and dipeptiven affected the processes that manifest themselves in alterations of concentrations of CRP (a), fibrinogen (a) and TNF (a): an increase of CRP, TNF levels and a decrease of fibrinogen level in the arterial blood.

It is known that in thanatogenesis of AS the following elements might be distinguished: 1) catabolic burst – physiologically necessary but defective, with using of all acceptable reserves, 2) suspended activation of catabolism. Therefore, hypoalbuminemia is the most severe syndrome reflecting a catastrophic decrease of protein-synthetic function of liver. Dynamics of abdominal sepsis and estimation of effectiveness of use of mexidol and glutamine were performed in our work from the perspective of determination of albumin, fibrinogen, CRP, and TNF in arterial and venous blood. The focus was on arteriovenous difference of these indicators. Albumin is a

риовенозная разница со снижением СРБ — критерий энергетического предела развития критического сценария [14].

Динамика артериовенозной разницы по TNF- α и его низкий уровень значимы для определения: 1) падения трансмембранного потенциала, 2) предела деструкции мембран эндотелиоцитов, 3) предельного подавления синтеза альбумина, 4) предела выброса АКТГ [1, 3, 8]. Поэтому снижение TNF- α в группе с неблагоприятным исходом на 1 сутки — свидетельство того, что степень деструкции неконтролируема, а аварийный энергоресурс исчерпан.

Гомеостаз фибриногена зависит от нормальной функции печени, а она во время АС существенно страдает. Организм не располагает запасом фибриногена и потому нуждается в его постоянном обновлении печенью. Факторы воспаления стимулируют синтез фибриногена и истощают биосинтетический потенциал печени. Фибриноген — острофазный белок и при высоких цифрах, выявленных нами, превращается в дополнительный фактор повреждения эндотелия. Это связано с тем, что большинство доменов фибриногена протеолитически отщепляясь вызывают эффект деструкции эндотелия. От состояния молекул фибриногена также зависят процессы воспаления, свертывания и денатурации крови, кроме того, фибринопептиды обладают выраженной противовоспалительной активностью.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом положительном эффекте инфузии мексидола и дипептивена на фоне базисного лечения абдоминального сепсиса. При использовании этих препаратов летальность снижалась на 18,4% (95% ДИ: 2,3–33,5%). Анализ по Каплан-Мейеру показал наличие статистически значимых различий кривой выживаемости в группе сравнения 1 и основной группе 2. Пара дипептивен + мексидол привлекательна триггерной трансмиссией: глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, мексидол повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное корригирующее и антиоксидантное действие прерывает развитие патогенетического каскада. С одной стороны, это дает возможность избегать выраженных побочных эффектов, присущих препаратам с однозначным действием, с другой — определить эту пару, как имеющую промодуляторный тип действия и универсальную активность.

Литература

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2012; 4: 3–14.

regulator of blood lipoproteins exchange playing a significant role in the development of sepsis and transferring hormones, vitamins, microelements [1, 2, 16, 18]. We found a statistically significant arteriovenous difference in level of albumin that was a start of catastrophe with destruction of life-supporting hierarchy: colloid osmotic pressure — capillary pressure — transcapillary exchange [18].

CRP is considered an integral indicator of results of intense therapy [12]. The arteriovenous difference with a decrease of CRP is a criterion of energy limit of development of critical scenario [14].

Dynamics of the arteriovenous difference by TNF- α and its low level are significant for estimation of: 1) drop in transmembrane potential, 2) limit of destruction of endotheliocytes membranes, 3) terminal suppression of albumin synthesis, 4) limit of ACTH discharge [1, 3, 8]. Therefore, the decrease of TNF- α in the group of unfavorable outcome on Day 1 is an evidence of the fact that the destruction level is uncontrolled and energy reserves are exhausted.

Homeostasis of fibrinogen depends on normal liver function that suffers considerably during AS. There is no fibrinogen reserve in the body, hence it requires continuous renewal by the liver. Inflammation factors stimulate the synthesis of fibrinogen and exhaust the biosynthetic potential of liver. Fibrinogen is an acute-phase protein and when the values are high, it becomes an additional factor of endothelium damage because proteolytically cleaved domains of fibrinogen might cause endothelium destruction. Processes of inflammation, coagulation, and denaturation of blood also depend on the condition of molecules of fibrinogen since some fibrinopeptides might exhibit anti-inflammatory activity.

Conclusion

Results of the study demonstrate statistically significant positive effects of transfusion of mexidol and dipeptiven on surviving of patients with abdominal sepsis receiving basic treatment. When these drugs were used, mortality was decreased by 18.4% (95% of CI: 2.3–33.5%). Analysis by Kaplan-Meier plots showed statistically significant differences in survival curves between the control group 1 and basic group 2. The combination of dipeptiven + maxidol seems beneficial presumably due to the trigger transmission: glutamine renews the deficit of energy substrate, mexidol increases activity of key enzymes of antioxidant defense. Their cumulative action resulted in corrective and antioxidant effects that interrupted the pathogenetic cascade of sepsis development.

References

1. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part I. General characteristic of the process. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2012; 4: 3–14. [In Russ.]

Sepsis

2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления. Цитокины и воспаление. 2012; 11 (4): 5–13.
3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Киев: Анна-Т; 2007: 296.
4. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. СПб.: КОСТА; 2009: 480.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. М.: МИА; 2013: 360.
6. Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S., Pekow P.S., Steingrub J.S., Lindenauer P.K. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (3): 754–761. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db65>. PMID: 21963582
7. Levy M.M., Artigas A., Phillips G.S., Rhodes A., Beale R., Osborn T., Vincent J.L., Townsend S., Lemeshow S., Dellinger R.P. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (12): 919–924. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70239-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70239-6). PMID: 23103175
8. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (3): 256–263. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1604OE>. PMID: 16239619
9. Wischmeyer P.E. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon? *Crit. Care.* 2013; 17 (Suppl 1): S7. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11505>. PMID: 23514524
10. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
11. Кудрявцев А.Н., Кулабухов В.В., Чижов А.Г. Выбор режима гемофильтрации при сепсисе. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 43–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-43-55>
12. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. М.: МЕДПресс-информ; 2007: 792.
13. Гришук С.Ф., Безруков В.М. Синдром аминокислотного дисбаланса и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии. *Вестн. интенс. терапии.* 2004; 2: 10–13.
14. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Мед. иммунология.* 2014; 16 (2): 173–182.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. М.: МедиаСфера; 2006: 305.
16. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2010; 96 (7): 696–707. PMID: 20973174
17. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. М.: Наука; 1989: 564.
18. Шифрин А.Г., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. Запорожье: Эксперт; 2004: 300.
19. Novak F., Heyland D.K., Avenell A., Drover J.W., Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (9): 2022–2029. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200209000-00011>. PMID: 12352035
20. Peterson M.D., Rhea M.R., Alvar B.A. Maximizing strength development in athletes: a meta-analysis to determine the dose-response relationship. *J. Strength Cond. Res.* 2004; 18 (2): 377–382. <http://dx.doi.org/10.1519/00124278-200405000-00031>. PMID: 15142003
21. Цветков Д.С. «Иммуное» питание: новые возможности коррекции метаболических нарушений у больных в критических состояниях. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 6: 28–35.
22. Верижникова Е.В., Доронинко Л.М. Применение препарата Мексидол в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2006; приложение 1: 104–107.
23. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека.* 2009; 6: 35–38.
24. Звягин А.А., Родионова С.С. Фармаконутриенты при парентеральном питании больных сепсисом (обзор литературы). *Вестн. интенс. терапии.* 2011; 4: 23–29.
2. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Evolution of inflammation. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2012; 11 (4): 5–13. [In Russ.]
3. Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, concept of modern immunotherapy. Kiev: Anna-T; 2007: 296. [In Russ.]
4. Povzun S.A. The most important syndromes: pathogenesis and pathological anatomy. Sankt-Peterburg: KOSTA; 2009: 480. [In Russ.]
5. Savelyev V.S., Gelfand B.R. (eds.). Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept, and treatment. Practice guidelines. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2013: 360. [In Russ.]
6. Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S., Pekow P.S., Steingrub J.S., Lindenauer P.K. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (3): 754–761. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db65>. PMID: 21963582
7. Levy M.M., Artigas A., Phillips G.S., Rhodes A., Beale R., Osborn T., Vincent J.L., Townsend S., Lemeshow S., Dellinger R.P. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (12): 919–924. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70239-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70239-6). PMID: 23103175
8. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (3): 256–263. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1604OE>. PMID: 16239619
9. Wischmeyer P.E. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon? *Crit. Care.* 2013; 17 (Suppl 1): S7. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11505>. PMID: 23514524
10. Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Extracorporeal treatments for abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
11. Kudryavtsev A.N., Kulabukhov V.V., Chizhov A.G. The selection of hemofiltration regimen in sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (2): 43–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-43-55>. [In Russ., In Engl.]
12. Zilber A.P. Sketches of of respiratory medicine. Moscow: MEDPress-inform; 2007: 792. [In Russ.]
13. Gritsuk S.F., Bezrukov V.M. Syndrome of amino acid imbalance and metabolic dysfunction in critical conditions in surgery. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2004; 2: 10–13. [In Russ.]
14. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Lazareva M.A. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2014; 16 (2): 173–182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182>. [In Russ.]
15. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data: application software package STATISTICA. 3-rd ed. Moscow: MediaSfera; 2006: 305. [In Russ.]
16. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Zotova N.V. Fundamental-applied aspects of systemic inflammation in terms of physiologic and typical pathological process. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal Imeni I.M. Sechenova.* 2010; 96 (7): 696–707. PMID: 20973174. [In Russ.]
17. Skulachev V.P. Energy of biological membranes. Moscow: Nauka; 1989: 564. [In Russ.]
18. Shifrin A.G., Gorenshstein M.L. Recovery of biostability in sepsis. Zaporozhye: Ekspert; 2004: 300. [In Russ.]
19. Novak F., Heyland D.K., Avenell A., Drover J.W., Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (9): 2022–2029. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200209000-00011>. PMID: 12352035
20. Peterson M.D., Rhea M.R., Alvar B.A. Maximizing strength development in athletes: a meta-analysis to determine the dose-response relationship. *J. Strength Cond. Res.* 2004; 18 (2): 377–382. <http://dx.doi.org/10.1519/00124278-200405000-00031>. PMID: 15142003
21. Tsvetkov D.S. Immunonutrition: new opportunities of treatment of metabolic disorders in critically ill patients. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014; 6: 28–35. [In Russ.]
22. Verizhnikova E.V., Doroninko L.M. Application of Mexidol in intensive care of patients with multiorgan failure. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2006; приложение 1: 104–107. [In Russ.]
23. Voronina T.A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka.* 2009; 6: 35–38. [In Russ.]
24. Zvyagin A.A., Rodionova S.S. Pharmacconutrients in parenteral nutrition of patients with sepsis (review). *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2011; 4: 23–29. [In Russ.]

Поступила 13.04.16

Received 13.04.16