

РОЗЛАДИ ЛЕГЕНЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ СЕПСИСІ У ДІТЕЙ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНФУЗІЇ АРГІНІНУ

В.А.Корсунов

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: діти; сепсис; легенева гіпертензія; аргініну гідрохлорид

Обговорюється проблема гемодинамічних розладів у малому колі кровообігу при сепсисі, тяжкому сепсисі та септичному шоку у дітей. Продемонстровано наявність легеневої гіпертензії, яка виявляється при дослідженні середнього артеріального тиску у легеневій артерії методом доплерометрії за Kitabatake. Також показано, що легенева гіпертензія сполучається з розладами системної гемодинаміки та тканинною гіпоксією, які існують попри збільшення рівня NO у крові. Наведено результати впливу внутрішньовенної інфузії аргініну гідрохлориду на показники вмісту оксиду азоту у сироватці крові та показники центральної і легеневої гемодинаміки при легеневій гіпертензії на тлі септичних станів у дітей. Продемонстровано здатність внутрішньовенної інфузії аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу протягом 24-48 годин достовірно збільшувати вміст NO у крові та знижувати тиск у легеневій артерії та легеневий судинний опір при септичних станах у дітей.

Септичні стани залишаються однією з болючих проблем сучасної медицини. Повідомляється про частоту захворюваності на тяжкий сепсис (ТС) серед немовлят у США (5,2 осіб на 1000) [13]. В Україні в структурі дитячої смертності сепсис складає 12-15% [3]. Імовірність летального кінця зростає відповідно до збільшення кількості уражених органів та категорії септичного стану (сепсис — ТС — септичний шок (СШ)), а летальність за різними оцінками коливається від 10 до 50,8% [5, 7, 9, 13].

Одним з компонентів органних розладів при септичних станах є синдром гострого ушкодження легенів (СГУЛ) та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), які супроводжуються ураженням легеневої гемодинаміки через дисбаланс між вазоконстрикторами та вазодилаторами (NO). Внаслідок цього відбувається збільшення індексу легеневого судинного опору (ІЛСО) [1,2]. У дорос-

лих встановлена залежність між фракцією викиду (ФВ) правого шлуночка і ІЛСО та виходом при септичних станах [10, 12]. Через бівентрикулярний механізм легенева гіпертензія (ЛГ) може зменшувати викид лівого шлуночка, підсилювати циркуляторну гіпоксію та бути важливими факторами пато- та танатогенезу при септичних станах [2, 10].

Для лікування ЛГ запропоновано використання вазодилаторів (нітрогліцерину, нітропрусиду натрію, антагоністів кальцію, простагландинів), які відрізняються значною кількістю несприятливих впливів — адже вони у терапевтичних дозах викликають тахікардію, гіпотонію, утворення метгемоглобіну, збільшують внутрішньолегеневе шунтування і підсилюють гіпоксію [1, 2, 4, 6, 11]. Інгаляція NO потребує дорогого устаткування та може бути використана лише у хворих, які знаходяться на штучній вентиляції легень, отже не набула широкого

розповсюдження [1, 2, 4, 6, 11]. Таким чином, проблема лікування ЛГ при септичних станах не має адекватного вирішення. У цьому зв'язку викликає інтерес препарат аргініну для парентерального застосування, який є донатором NO. Проте дані щодо його застосування при лікуванні ЛГ на тлі сепсису у дітей дотепер відсутні.

Отже, метою дослідження стало вивчення легеневої гемодинаміки та окремих регуляторів судинного тону у дітей із сепсисом та визначення впливу розчину аргініну-гідрохлориду на вміст вазоактивних медіаторів у сироватці крові та стан центральної і легеневої гемодинаміки у дітей із ЛГ при СГУЛ/ГРДС на тлі сепсису.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження — одноцентрове проспективне рандомізоване порівняльне дослідження. Критерії включення: наявність сепсису, ТС, СШ, перебіг яких ускладнився розвитком ЛГ (середній артеріальний тиск у легеневій артерії САТЛА — понад 25 мм рт. ст.). Критерії виключення: вроджені захворювання серця, легень та ідіо-

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

Показники	Група А, n=13	Група К, n=13
Вік, міс.	23,9±15,3	27,3±14,8
Маса, кг	10,9±3,1	10,9±2,5
Зріст, см	85,3±8,9	87,8±9,9
ППТ, м ²	0,47±0,08	0,51±0,10
Стать (хлопчики/дівчатка)	8/5	5/8

патична ЛГ. Дослідження проведено протягом 2006-2009 рр. у 26 дітей віком від 1 міс. до 16 років, які знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова з септичними станами (13 пацієнтів із сепсисом, 7 пацієнтів із ТС та 6 з СШ), діагноз стосовно яких встановлювався у відповідності до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001). Досліджувана група хворих (група А) додатково до етіотропної і патогенетичної терапії (інотропи, дезагреганти, гепарин, респіраторна терапія) отримувала внутрішньовенну інфузію 4,2% розчину аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу за допомогою інфузомату протягом 1-2 діб. Контрольна група хворих (група К) отримувала аналогічну етіотропну та патогенетичну терапію за виключенням аргініну гідрохлориду.

Тяжкість стану оцінювалась за допомогою шкал SOFA та PRISM, тяжкість СГУЛ/ГРДС — за шкалою Murrey, ураження центральної нервової системи — за шкалою Glasgow. Моніторне спостереження за пацієнтами включало реєстрацію частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрію, вимірювання середнього артері-

ального тиску (САТ) (монітори UM-300). До початку лікування та за 24-48 год всім хворим проводилась ехокардіоскопія у М-режимі та імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровотоку у легеневій артерії за допомогою УЗ-сканера "Ultima PA". Вимірювались кінцево-діастолічний розмір (КДР) та кінцево-сistolічний розмір (КСР) лівого шлуночка. На підставі отриманих даних за формулою Teichholz L. et al. (1976) проводився розрахунок індексів кінцево-сistolічного (ІКСО) та кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО) лівого шлуночка, ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ), серцевого індексу (СІ). САТЛА вимірювався за Kitabatake A. et al. (1983), ЦВТ вимірювався у верхній порожнистій вені за методом Вальдмана. ІЛСО визначався за формулою: $ILSO = 80 \times (САТ\ ЛА\ mm\ hg - ЦВТ\ mm\ hg) / СІ$. Також до і після інфузії проводилось визначення електролітів плазми (Na^+ , K^+ , Cl^- , iCa^{++}) аналізатором AVL-998-4. Показники кислотно-основного стану (КОС) і газів артеріальної та центральної венозної крові (pO_2 , pCO_2 , SO_2 , CaO_2 , pH , HCO_3^- , BE , BB) визначались за допомогою аналізаторів AVL-995 та Gastat-mini. Рівень гемоглобіну (Hb) визначався колориметричним методом. Доставка кисню визначалась

за формулою $DO_2 = CI \times CaO_2$; споживання кисню — за формулою $VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2)$; індекс тканинної екстракції кисню — за формулою $ITO_2 = DO_2 / VO_2$. Креатинін крові оцінювався за методом Яффе. Рівень глікемії визначався аналізатором "Ексан-Г". Концентрація альдостерону у плазмі визначалась за формулою: альдостерон (пг/мл) = $1407,53 - 20,55 \times Na^+ + 0,08 \times Na^{+2}$ (Корячкін В.А. і співавт., 2001). Вміст NO сироватки оцінювався за кінцевими метаболітами (нітрити/нітрати) колориметричним методом за допомогою реактиву Гриса у центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету. Для аналізу результатів створено базу даних у програмі Statistica 6. Достовірність відмінностей між групами визначалась за допомогою t-критерію Стюдента. Достовірність відмінностей між показниками до і після початку лікування проводилась за допомогою непараметричного W-критерію Уїлкоксона.

Результати та їх обговорення

Досліджувані групи пацієнтів за віком, антропометричними характеристиками не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$) (табл. 1). Хворі досліджуваних груп характеризувались наявністю клініко-лабораторних ознак системної запальної відповіді у вигляді лейкоцитозу, омолодження лейкоцитарної формули, підвищення температури тіла та збільшення рівня С-реактивного протеїну плазми, який у нормі не повинен перевищувати 6 мг/л. Вірогідних відмінностей за цими показниками між хворими групи А та хворими групи К не було (табл. 2).

Як свідчать наступні дані, у хворих груп А та К існували ознаки поліорганних розладів, було наявним збільшення рівня лактату, ферментів лактатдегідрогенази та КФК-МВ, рівня сумарних метаболітів оксиду азоту NO_2/NO_3 та альдостерону (табл. 3). Отже, існували тканинна гіпоксія, ушкодження міокарда, розлади регуляції судинного тонуусу та гіпер-

Таблиця 2

Показники системної запальної відповіді ($M \pm m$)

Показники	Група А, n=13	Група К, n=13
Температура тіла, °C	38,2±0,4	37,8±0,4
Лейкоцити, $10^9/л$	13,0±1,6	17,9±2,9
Молоді форми, %	14,6±3,8	28,1±6,4
СРП, мг/л	80,0±11,3	54,2±8,0

Таблиця 3

Показники тяжкості стану та органних розладів

Показники	Група А, n=13	Група К, n=13	Норма
Кровообіг			
Лактат вени, ммоль/л	3,2±0,5	3,8±1,3	<2,0
ЛДГ, Од/л	761,5±103,4 [#]	944,4±221,5 [#]	337,5±112,5
КФК-МВ, Од/л	33,7±4,5	28,7±1,1	<24
NO ₂ /NO ₃ , мкмоль/л	35,18±4,4 [#]	45,69±10,24 [#]	23,57±2,35
Альдостерон, пг/мл	104,89±7,48	119,90±11,55	<90
Нирки			
Креатинін, мкмоль/л	150,4±29,6	178,2±49,9	<110
Дихання			
ЧДД (за 1 хв)	49,7±5,2 ^{##}	43,3±7,0 ^{##}	24,0±2,0
Бал за шкалою Murrey	2,1±0,2	2,2±0,3	0
Центральна нервова система			
Бал за шкалою ком Glasgow	10,3±0,7	10,1±1,1	15
Бал за прогностичними шкалами			
Бал за PRISM	8,7±1,8	12,2±2,9	0
Бал за SOFA	5,4±0,7	5,1±1,0	0

Примітка (тут і надалі): * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 вірогідність відмінностей між групами А та К; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 вірогідність відмінностей між групами та нормою.

альдостеронізм, який міг бути зумовлений як гіповолемією, так і безпосереднім ушкодженням легень. Також відзначалось збільшення рівня азотистих шлаків, що свідчило про погіршення функ-

ції нирок. Тахіпное та оцінка за шкалою Murrey дали змогу характеризувати дихальні розлади як СГУЛ. Розлади ЦНС відповідали сопору. За цими показниками, а також за рівнем органних

розладів, які були оцінені за шкалами PRISM та SOFA, групи між собою вірогідно не відрізнялись (p>0,05) (табл. 3).

До початку лікування пацієнти досліджуваної та контрольної груп характеризувались гіповолемією, зниженим УІ лівого шлуночка та нормальним СІ за рахунок значної тахікардії. За цими показниками вони вірогідно відрізнялись від норми (табл. 4). Ці розлади сполучались із вірогідним підвищенням САТ у легеневій артерії та ІЛСО. За показниками гемодинаміки досліджувана та контрольна групи до початку лікування між собою вірогідно не відрізнялись. При повторному дослідженні показників гемодинаміки, що здійснювалось після завершення інфузії аргініну, на 2-3 добу інтенсивної терапії у групі А відбувалось вірогідне зниження рівня САТЛА з 52,7±4,4 мм рт. ст. до 28,9±3,0 мм рт. ст. (W=79, p=0,022) та ІЛСО з 868,4±91,7 дінхсхсм⁻⁵хм² до 408,8±47,4 дінхсхсм⁻⁵хм² (W=79, p=0,022). Інші показники центральної та периферичної гемодинаміки у досліджуваних групах не зазнавали вірогідних змін та не відрізнялись між групами (p>0,05) (табл. 4).

До початку лікування рівні сумарних метаболітів та нітритів/

Таблиця 4

Показники центральної та легеневої гемодинаміки до початку та на етапах інтенсивної терапії (M±m)

Показники	Група А, n=13		Група К, n=13		Норма
	до ІТ	на 2-3 добу	до ІТ	на 2-3 добу	
ЧСС, уд/хв	148,6±6,9 ^{###}	145,1±5,1 ^{###}	140,1±6,3 ^{###}	140,9±7,3 ^{###}	98,3±2,0
САТ, мм рт. ст.	74,4±2,4	71,3±1,6	70,2±4,9	70,7±4,4	74,09±0,40
ЦВТ, мм рт. ст.	3,8±1,0	4,5±0,9	3,2±0,6	8,0±2,0	4,0±2,0
КДР, см	2,47±0,23 [#]	2,58±0,25	2,61±0,19 [#]	2,62±0,21	3,08±0,07
КСР, см	1,57±0,21	1,69±0,24	1,73±0,19	1,74±0,20	1,91±0,05
УІ, мл/м ²	32,6±1,69 ^{##}	35,5±2,2 [#]	33,1±1,9 ^{##}	35,2±3,1 [#]	45,63±2,13
СІ, мл/хв/м ²	4,8±0,3	5,2±0,4	4,6±0,3	4,9±0,4	4,5±0,3
ФВ, %	69,3±3,2	67,6±3,1	64,6±3,5	63,7±3,9	70,0±1,0
ІЗПСО, дінхсхсм ⁻⁵ хм ²	1259,1±108,7	1146,5±113,8	1212,7±120,4	1139,2±103,8	1363,32±81,94
САТЛА, мм рт. ст.	52,7±4,4 ^{###}	28,9±3,0 ^{*,*}	43,8±3,0 ^{###}	42,0±3,1 ^{###,*}	18,3±1,9
ІЛСО, дінхсхсм ⁻⁵ хм ²	868,4±91,7 ^{##}	408,8±47,4 [°]	736,9±75,3 ^{##}	656,1±74,5 ^{##,*}	335,6±37,5

Примітка (тут і надалі): ° вірогідність відмінностей у межах групи під впливом лікування.

Таблиця 5

Показники окремих вазоактивних медіаторів до початку та на етапах інтенсивної терапії (M±m)

Показники	Група А, n=13		Група К, n=13	
	до ІТ	на 2-3 добу	до ІТ	на 2-3 добу
Сумарні метаболіти, мкмоль/л	35,18±4,40	64,44±9,29°	45,69±10,24	40,21±8,9
Нітрити, мкмоль/л	2,04±0,20	1,46±0,10	2,28±0,48	1,98±0,43
Нітрати, мкмоль/л	35,86±4,59	62,23±10,78°	43,41±10,03	37,91±7,65
Альдостерон, пг/мл	104,89±7,48	104,28±4,36	119,9±11,5	124,97±7,23*

Таблиця 6

Показники водно-електролітного обміну, кислотно-основного стану та кисневого бюджету до початку та на етапах інтенсивної терапії (M±m)

Показники	Група А, n=13		Група К, n=13	
	до ІТ	на 2-3 добу	до ІТ	на 2-3 добу
Na ⁺ , ммоль/л	140,5±2,3	141,7±1,7	148,0±3,2*	156,5±2,68*.*
K ⁺ , ммоль/л	4,4±0,2	3,9±0,2°	3,9±0,3	3,5±0,2
Cl ⁻ , ммоль/л	101,0±1,7	103,7±1,8	109,8±1,9	113,7±0,3***
iCa ⁺⁺ , ммоль/л	1,17±0,04	1,15±0,03	1,20±0,05	1,06±0,14
pH	7,28±0,05	7,33±0,04	7,37±0,04	7,36±0,05
SB, ммоль/л	10,95±0,39	16,60±1,98°	25,44±2,76	19,67±1,72
BE, ммоль/л	-17,60±0,21	-10,55±2,93°	1,80±2,78	-4,13±1,70
BB, ммоль/л	30,30±0,21	37,35±2,93°	47,29±2,71	41,17±1,27°
SaO ₂ , %	93,46±1,10	98,15±0,32°	96,19±1,10	93,75±2,07*
CaO ₂ , мл	138,06±4,91	136,32±5,03	130,00±7,32	113,58±7,42*
DO ₂ , мл/хв/м ²	672,0±58,0	699,2±49,1	564,8±27,4	534,6±40,34*

нітратів окремо, так само як і рівень альдостерону між досліджуваними групами не мали вірогідних відмінностей ($p>0,05$) (табл. 5). На 2-3 добу лікування у групі А відбувалось вірогідне зростання рівня сумарних метаболітів NO переважно за рахунок нітратів ($W=32$, $p=0,024$). Натомість у групі К вірогідних змін рівня сумарних метаболітів NO та нітритів/нітратів не спостерігалось ($W=12$, $p>0,05$). Також у групі К на 2-3 добу рівень альдостерону вірогідно перевищував рівень альдостерону у групі А ($p<0,05$) (табл. 5).

Рівень Na⁺ у групі А був вірогідно нижчим, ніж у групі К ($p<0,05$). Під впливом лікування показники електролітів сироватки у групі А не зазнавали суттєвих змін, за виключенням рівня калію, який

вірогідно знижувався ($p<0,05$), але залишався у межах норми. У групі К у динаміці тривало вірогідне зростання натрію до $156,5\pm\pm2,68$ ммоль/л ($W=79$, $p=0,022$) та хлоридів до $113,7\pm0,3$ ммоль/л, які ставали вірогідно більшими за показники у групі А ($p<0,05$) та ($p<0,001$) відповідно (табл. 6). Попри здатність аргініну до підкислюючої дії, у зазначених дозах ми не спостерігали подібного ефекту. Навпаки, під впливом лікування у групі А відмічалось зменшення виразності метаболічного ацидозу, що, імовірно, можна пояснити зменшенням гіпоксії та покращенням тканинної перфузії завдяки вазодилатуючому впливу. Натомість у групі К існувала зворотна тенденція до розвитку метаболічного ацидозу (табл. 6). Також важливо підкреслити, що

у групі А відбувалось збільшення показника SaO₂ з $93,46\pm1,10\%$ до $98,15\pm0,32$ ($W=65$, $p=0,022$), а у групі К навпаки — зменшення до вірогідно нижчого, ніж у групі А — $93,75\pm2,07\%$ ($p<0,05$). Вміст кисню в артеріальній крові у групі А протягом лікування не змінювався, а у групі К на 2-3 добу ставав вірогідно нижчим, ніж у групі А — $113,58\pm7,42$ мл ($p<0,05$). Хотілось би також звернути увагу на вірогідно менший показник DO₂ у групі К ($534,6\pm40,34$ мл/хв/м²) порівняно з групою А ($699,2\pm\pm49,1$ мл/хв/м²) на 2-3 добу лікування ($p<0,05$) (табл. 6).

У групі А рівень глюкози знизився з $5,36\pm0,36$ до $4,61\pm0,30$ ммоль/л ($p<0,05$), що є позитивним зрушенням для хворих у септичному стані. Епізодів гіпоглікемії ми не спостерігали. У групі А летальних випадків не було, у групі К — померло 3 хворих (23,1%).

ВИСНОВКИ

1. Попри збільшення рівня NO у дітей при септичних станах, розвивається виразна ЛГ.

2. ЛГ сполучається з розладами гемодинаміки у великому колі кровообігу та, попри збереження високого CI, супроводжується ознаками тканинної гіпоксії, про що свідчить підвищення рівнів лактату та ЛДГ сироватки.

3. Інфузія аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу у дітей із сепсисом здатна ефективно усувати ЛГ.

4. У зазначених дозах аргініну гідрохлорид сприяє нормалізації показників кисневого транспорту та КОС, нормалізує гіперглікемію.

5. У дітей із сепсисом інфузія аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу, попри збільшення рівня сумарних метаболітів NO, не викликає несприятливого впливу на системну гемодинаміку.

6. Для підтвердження отриманих попередніх даних щодо ефективності аргініну гідрохлориду при ЛГ необхідно проведення подальших, бажано багатоцентрових досліджень, які мають також з'ясувати можливість впливу аргініну на скорочення тривалості респіраторної підтримки та зменшення летальності при сепсисі у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. //CONSILIUM MEDICUM. — 2005. — №4. — С. 1-17.
2. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение легких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004. — 96 с.
3. Крамарев С.О., Євтушенко В.В., Волошина О.О., Закордонець Л.В. Оцінка емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей //Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби”. — Х., 2001. — С. 87-89.
4. Beghetti M. //Eur. Respir. Review. — 2009. — Vol. 18. — P. 18-23.
5. Folafuluwa O. //Pediatrics. — 2007. — Vol. 119. — P. 487-494.
6. Galie N., Manes A., Branzi A. //Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20. — P. 1037-1049.
7. Inwald D.P., Tasker R., Peters M.J. et al. //Arch. Dis. Child. — 2009. — №1. — P. 168-176.
8. Kutko M.C., Calarco M.P., Flaherty M.B. et al. //Pediatric Crit. Care Med. — 2003. — №4. — P. 333-337.
9. Leclerc F., Leteurtre S., Duhamel A. //Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 348-353.
10. Liu D., Du B., Long Y. et al. //Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2000. — №7. — P. 488-492.
11. Moloney E.D., Evans T.W. //Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 720-727.
12. Vieillard-Baron A., Prin S., Chergui K. et al. //Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 1270-1276.
13. Watson R.S., Carcillo J.A., Linde-Zwirble W.T. et al. //Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 695-701.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 711-80-18.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 19.10.2009 р.