

УДК 616.94-092: [612.13+612.127]-053.2-07: 543.272.32

## МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ІНФУЗІЇ L-АРГІНІНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ СПЛАНХНІЧНОЇ ТА ЛЕГЕНЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ СЕПСИСІ У ДІТЕЙ

Георгіянець М.А., Корсунов В.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

**Резюме.** У статті обговорюється можливість використання вазодилататорів (донатора оксиду азоту L-аргініну) для покращення органного кровоплину при сепсисі у дітей. Наводяться результати власного дослідження тривалої інфузії 4,2% розчину L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу на стан спланхнічної та легеневої гемодинаміки. Констатується позитивний вплив запропонованого засобу без сторонніх ефектів з боку системної гемодинаміки.

**Ключові слова:** діти, сепсис, мікроциркуляторний дистрес, L-аргінін.

Одним з актуальних напрямків патогенезу септичних станів є розлади мікроциркуляції та перфузії, адже їх збереження, попри інтенсивну терапію (ІТ), вважається одним з провідних чинників розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та несприятливих виходів при сепсисі (С) [1]. Попри розуміння важливої ролі розладів мікроциркуляції у перебігу С, методи їх інтенсивної терапії дотепер перебувають у стадії розробки, адже у жодному guideline щодо лікування С у дітей чи дорослих немає чітких рекомендацій високого рівня доказовості. Одним із перспективних напрямків подолання мікроциркуляторних розладів вважається використання вазодилататорів – донаторів оксиду азоту (NO) [2]. Останніми роками великий інтерес викликав фізіологічний попередник NO – L-аргінін, дефіцит якого та взаємозв'язок із розладами мікроциркуляції при С був нещодавно доведений низкою досліджень [3–5]. Проте клінічний досвід використання L-аргініну в ІТ дуже обмежений, а в дітей взагалі відсутній.

**Мета.** Вивчити вплив 4,2% розчину аргініну-гідрохлориду на стан центральної, легеневої та ниркової гемодинаміки у дітей із сепсисом.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Одноцентрове проспективне порівняльне рандомізоване дослідження проведено протягом 2006–2009 рр. у 46 дітей середнім віком 24,8±7,1 міс., що перебували на лікуванні у ВАІТ КЗОЗ – Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова з септичними станами, діагноз яких встановлювався відповідно до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001). Всі хворі отримували ІТ згідно з протоколами (наказ МОЗ України № 437 від 31.08.2004 р.) Досліджувана група хворих (група А, n=25, середній вік 22,1±8,5 міс.) додатково до зазначеної терапії отримувала внутрішньовенну інфузію 4,2% розчину аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу (200 мг/кг/добу) за допомогою шприцевих дозаторів протягом 1–2 діб. Контрольна група хворих (група К, n= 21, середній вік 27,0±11,2 міс) отримувала ІТ за винятком аргініну гідрохлориду.

Тяжкість стану оцінювалася за шкалою SOFA, тяжкість СГУЛ/ГРДС – за шкалою Murrey. Моніторне спостереження включало пульсоксиметрію, контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) та середнього артеріального тиску (САТ) (монітори UM-300). ЦВТ вимірювався у верхній порожнистій вені за методом Вальдмана. Діурез вимірювався погодинно. До початку лікування та за 24–48 год. усім хворим проводилась ехокардіоскопія у М-режимі та імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровотоку в легеневій артерії за допомогою УЗ-сканера «Ultima PA». Вимірювались кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ). На підставі отриманих даних за Teichholz L. et al. (1976) проводився розрахунок ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ), серцевого індексу (СІ), індексу загального периферичного судинного опору (ІЗПСО). Середній артеріальний тиск у легеневій артерії (САТ ЛА) вимірювався за А. Kitabatake et al. (1983). Індекс легеневого судинного опору (ІЛСО) визначався за формулою:  $ІЛСО=80 \times (САТ ЛА \text{ mm Hg} - ЦВТ \text{ mm Hg}) / СІ$ . Всім пацієнтам проводили імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровоплину (УЗ-сканер «Ultima PA») по загальній печінковій (А hep), правій нирковій (А ren D) та лівій нирковій (А ren S) артеріях та правій (V ren D) та лівій (V ren S) нирковій венах із вимірюванням максимальної ( $V_{max}$ ) та мінімальної ( $V_{min}$ ) швидкості кровоплину по цих судинах. На підставі отриманих даних розраховували середню швидкість кровоплину ( $V_{mean}$ ), пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR). Також до і після інфузії проводилося визначення електролітів плазми та показників кислотно-основного стану (КОС) і газів крові аналізаторами AVL-998-4 (Австрія) та Gastat-mini (Японія).

Креатинін крові оцінювався за методом Яффе. Концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) визначали імуноферментним методом (ELISA-test, «CRP EIA KIT», США). Вміст альдостерону у плазмі розраховувався за формулою В.А. Корячкіна та співавт. (2001): альдостерон (пг/мл) =  $1407,53 - 20,55 \times \text{Na}^+ + 0,08 \times \text{Na}^{+2}$ . Достовірність відмінностей між групами визначалася за допомогою критерію t (Ст'юдента).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувані групи пацієнтів за віком не мали достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Обстежені хворі характеризувалися наявністю клініко-лабораторних ознак С у вигляді лейкоцитозу, омолодження лейкоцитарної формули, підвищення температури тіла та збільшення рівня С-реактивного протеїну плазми. Достовірних відмінностей за цими показниками між хворими групи А та К не було ( $p > 0,05$ ). У обстежених хворих існували ознаки поліорганичних розладів, за рівнем яких, а також за необхідністю інтубаційно/вазопресорної та респіраторної підтримки групи між собою достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Отже, хворих, які увійшли до групи дослідження, можна вважати рандомізованими як за віком, так і за тяжкістю стану.

Таблиця 1

#### Показники тяжкості стану та організмних розладів

Показники	Група А, n=25	Група К, n=21
Температура тіла, °С	38,0±0,2	37,8±0,3
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	14,9±1,2	15,6±2,0
% молодих форм	12,7±2,1	21,4±4,1
СРП, мг/л	77,5±15,9	45,3±8,5
Креатинін, мкмоль/л	145,5±19,1	156,5±37,9
Бал за шкалою Murrey	2,1±0,2	2,2±0,3
Бал за SOFA	4,4±0,7	4,1±1,0
Кількість хворих на ШВЛ	11 (44,0±10,0%)	11 (57,0±11,0%)
Допамін, мкг/кг/хв	11,1±0,6	10,5±1,2
Добутамін, мкг/кг/хв	11,7±1,0	10,0±2,5
Норадреналін, мкг/кг/хв	1,0	–

ніж у групі А ( $p < 0,001$ ) та ( $p < 0,01$ ), відповідно. Інші показники центральної та периферичної гемодинаміки у досліджуваних групах не зазнавали достовірних змін та не відрізнялися між групами ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Показники артеріального ниркового кровоплину у досліджуваних групах до початку ІТ не мали достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) (табл. 3). Натомість на 2–3 добу ІТ PI A ren D та IR A ren D у групі А були достовірно меншими, ніж у групі К ( $p < 0,05$ ). PI A ren S та IR A ren S у групі К були достовірно більшими, ніж у групі А ( $p < 0,05$ ). Отже, в основній групі, попри заходи ІТ, відбувалося поглиблення спазму магістральних ниркових артерій, а у хворих, які отримували інфузію L-аргініну, таких патологічних зрушень не відбувалося, що свідчить про здатність L-аргініну попереджати ангіоспазм та ішемію нирок при септичних станах у дітей. У досліджуваних групах до початку ІТ PI V ren D та PI V ren S були достовірно вищими, ніж у нормі ( $0,38 \pm 0,02$ ) ( $p < 0,001$ ). IR V ren D та IR V ren S у групах А та К також були достовірно вищими, ніж у нормі ( $0,30 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ). Достовірних відмінностей цих показників між досліджуваними групами не визначалося ( $p > 0,05$ ). На 2–3 добу ІТ у групі А спостерігалася тенденція до зниження показників PI та IR магістральних ниркових вен. PI V ren S та IR V ren S у групі А були достовірно меншими, ніж у групі К ( $p < 0,05$ ). Натомість у групі К спостерігалась тенденція до прогресування спазму магістральних ниркових вен. Спостерігалось достовірне збільшення у групі А погодинного діурезу та достовірне зростання у групі К, порівняно із групою А, концентрації альдостерону сироватки ( $p < 0,05$ ). PI Aهر та IR Aهر у групі А на 2–3 добу ІТ характеризувалися достовірним зниженням порівняно із нормою ( $1,57 \pm 0,04$  та  $0,77 \pm 0,01$  у.о.), ( $p < 0,05$ ) та ( $p < 0,01$ ), відповідно. В основній групі таких змін протягом ІТ не відбувалося (табл. 3).

До початку інтенсивної терапії достовірних відмінностей показників гемодинаміки великого кола кровообігу між досліджуваними групами не відзначалося ( $p > 0,05$ ). САТ ЛА та ІЛСО до початку ІТ у досліджуваних групах були достовірно збільшеними понад норму – 25 мм рт.ст. та 300 дін×с×см<sup>5</sup>×м<sup>2</sup> відповідно ( $p < 0,001$ ). САТ ЛА у групі А також був достовірно більшим, ніж у групі К ( $p < 0,05$ ). ІЛСО між досліджуваними групами до початку ІТ достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Отже, досліджувані групи до початку ІТ характеризувалися наявністю нормодинамічного (за рахунок тахікардії) типу гемодинаміки у сполученні із виразною легеневою гіпертензією.

При повторному дослідженні гемодинаміки, що здійснювалося після завершення інфузії аргініну гідрохлориду на 2–3 добу ІТ, відбувалось достовірне зниження рівня САТ ЛА та ІЛСО ( $p < 0,001$ ). Натомість у контрольній групі показники САТ ЛА та ІЛСО на 2–3 добу лікування достовірно не змінювалися ( $p > 0,05$ ) і були достовірно більшими,

Таблиця 2

## Показники гемодинаміки до початку та на 2–3 добу ІТ (x±Sx)

Показник	Група А, n=25		Група К, n=21	
	До	Після	До	Після
ЧСС, уд/хв.	146,0±4,8	141,6±4,7	139,6±5,2	141,5±6,2
САТ, мм рт.ст.	72,8±2,0	71,8±1,3	66,9±3,4	68,8±3,0
ЦВТ, мм рт.ст.	4,1±0,7	4,4±0,6	3,5±0,7	6,0±1,2
КДР, см	2,48±0,15	2,56±0,15	2,44±0,16	2,51±0,16
КДО, мл	25,4±4,9	27,2±5,3	24,3±4,2	25,8±4,5
УІ, мл/м <sup>2</sup>	32,9±1,5	34,3±1,8†	30,5±1,5	35,9±2,4
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	4,8±0,2	4,8±0,3	4,2±0,2	5,0±0,4
ФВ, %	70,4±2,2	67,4±1,9	66,6±2,8	67,4±2,8
ІЗПСО, дін×с×см <sup>-6</sup> ×м <sup>2</sup>	1256,6±84,4	1239,0±87,3	1261,0±90,5	1125,4±109,3
САТ ЛА, мм рт.ст.	50,8±3,0#	28,8±2,1***	43,5±2,6	44,3±3,4^^
ІЛСО, дін×с×см <sup>6</sup> ×м <sup>2</sup>	861,4±82,1	444,3±45,0***	797,4±67,4	696,6±79,0^^

Тут і надалі: # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – достовірність відмінностей між групами до початку ІТ; ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01, ^^ – p<0,001 – достовірність відмінностей між групами на 2–3 добу ІТ; \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – достовірність відмінностей у групах на етапах ІТ.

Таблиця 3

## Динаміка показників печінкового та ниркового кровоплину, діурезу та альдостерону під впливом лікування (x±Sx)

Показник	Група А, n=25		Група К, n=21	
	До	Після	До	Після
PI A ren D, у.о.	1,45±0,12	1,42±0,11^	1,42±0,09	1,76±0,10
PI A ren S, у.о.	1,44±0,11	1,41±0,11	1,58±0,10	1,67±0,11*
IR A ren D, у.о.	0,72±0,03	0,71±0,03^	0,72±0,02	0,80±0,02
IR A ren S, у.о.	0,72±0,03	0,71±0,03	0,76±0,02	0,78±0,02*
PI V ren D, у.о.	0,91±0,13	0,72±0,11	0,92±0,12	0,97±0,12
PI V ren S, у.о.	0,91±0,13	0,71±0,10^	0,93±0,12	0,96±0,07
IR V ren D, у.о.	0,53±0,05	0,46±0,04	0,54±0,05	0,57±0,04
IR V ren S, у.о.	0,53±0,05	0,46±0,04^	0,54±0,05	0,58±0,03
PI A hep, у.о.	1,47±0,07	1,34±0,08	1,44±0,09	1,59±0,13
IR A hep, у.о.	0,74±0,02	0,70±0,02	0,72±0,02	0,76±0,03
Діурез, мл/год	24,21±2,98	34,42±3,77^	21,90±3,84	21,28±3,81
Альдостерон, пг/мл	104,89±7,48	104,28±4,36	119,9±11,5	124,97±7,23*

## ВИСНОВКИ

1. Додання до ціль-орієнтованої терапії септичних станів інфузії 4,2% розчину аргініну сприяє усуненню патологічної вазоконстрикції у ниркових судинах та малому колу кровообігу, що приводить до покращення водовивідної функції нирок.

2. Зміни печінкового кровоплину під впливом інфузії 4,2% розчину аргініну менш виразні, але і вони характеризуються певною тенденцією до артеріальної вазодилатації.

3. Інфузія 4,2% розчину аргініну у дітей із септичними станами не викликає несприятливого впливу на стан системної гемодинаміки.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Balestro G.M. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath / G. Balestro, M. Legrand, C. Ince // Current Opinion in Anest. 2009; 22: 184–190.
2. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials / S. Trzeciak, I. Cinel, R.P. Dellinger [et al.] // Ac. Emerg. Med. 2008; 15: 399–413.
3. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis / C.C. Kao, V. Bandi, K.K. Guntupalli [et al.] // Clinical Science. 2009; 117: 23–30.

4. *Asymmetric* Dimethylarginine, Endothelial Nitric Oxide Bioavailability and Mortality in Sepsis / J. Davis, C. Darcy, T. Yeo [et al.] // PloS Hub for Clinical Trials. 2011; 6: 17260.

5. *Davis J.S.* Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis / J.S. Davis, N.M. Anstey // Crit. Care Med. 2011; 39: 380–385.

### **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИИ L-АРГИНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СПЛАНХНИЧЕСКОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ**

*Георгиянц М.А., Корсунов В.А.*

**Резюме.** В статье обсуждается возможность использования вазодилататоров (донатора оксида азота L-аргинина) для улучшения организменного кровотока при сепсисе у детей. Приводятся результаты собственного исследования длительной инфузии 4,2% раствора L-аргинина дозой 5 мл/кг/сутки на состояние спланхической и легочной гемодинамики. Констатируется позитивное воздействие предложенного средства без нежелательных эффектов со стороны системной гемодинамики.

**Ключевые слова:** дети, сепсис, микроциркуляторный дистресс, L-аргинин.

### **THE L-ARGININE INFUSION WAS POSSIBLE TO CORRECTION OF SPLANCHNIC AND PULMONARY HEMODYNAMIC DISORDERS IN PEDIATRIC SEPSIS**

*Georgiyants M.A., Korsunov V.A.*

**Summary.** The possibility of vasodilators, such as nitric oxide donors – L-arginine to improve of organ perfusion in pediatric sepsis is discussed. The results of prolonged infusion of 5 ml/kg 4,2% L-arginine solution daily and they influence on splanchnic and pulmonary hemodynamic are demonstrated. Positive effect without side effects whit system hemodynamic disorders were constant.

**Keywords:** children, sepsis, microcirculatory distress, L-arginine.

#### **Адреса для листування:**

Георгиянц Маріне Акопівна

Доктор медичних наук, професор

м.Харків, вул. Героїв Сталінграда, 160

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України