

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

ГЕОРГІЯНЦ М.А., КОРСУНОВ В.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти

## СЕПТИЧНА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ У ДІТЕЙ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРИВАЛОЇ ІНФУЗІЇ 4,2% РОЗЧИНУ L-АРГІНІНУ

**Резюме.** У статті обговорюються проблеми контролю глікемії при сепсисі у дітей. Наводяться результати власного дослідження впливу тривалої інфузії 4,2% розчину L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу на стан спланхнічної та легеневої гемодинаміки. Констатується позитивний вплив запропонованої інфузії без сторонніх ефектів з боку системної гемодинаміки.

**Ключові слова:** діти, сепсис, глікемія, L-аргінін.

Одним з перспективних напрямків інтенсивної терапії (ІТ) сепсису та його ускладнень вважається контроль глікемії. Як відомо, сепсис супроводжується вуглеводним гіперметаболізмом та інсулінорезистентністю, які викликають збільшення споживання кисню та гіперлактатемію, апоптоз, ушкодження ендотелію [1, 2]. Зважаючи на це, було запропоновано підтримувати глікемію у межах 4,4–6,1 ммоль/л за допомогою інсулінотерапії, що за окремими спостереженнями сприяло зниженню летальності при септичних станах у дорослих та при несептичних критичних станах у дітей [3–5]. У той же час, на думку інших авторів, менш суворий контроль рівня глікемії при критичних станах у дітей запобігає розвитку гіпоглікемії, не впливає негативно на результати лікування та є більш безпечним [6, 7]. Зростання кількості епізодів гіпоглікемії та негативний вплив жорсткої інсулінотерапії на результати лікування спостерігали у дорослих. Наявність, за результатами метааналізу 27 досліджень не було знайдено впливу агресивного контролю глікемії на летальність, проте спостерігалась більша ймовірність розвитку гіпоглікемії, а у багатоцентровому дослідженні NICE-SUGAR було продемонстроване збільшення летальності на 2,6 % при використанні жорсткого контролю глікемії порівняно з традиційним [8–10]. З огляду на патогенетичну обґрунтованість контролю глікемії та невдачу інсулінотерапії при сепсисі у дітей викликають інтерес альтернативні методи підтримки глікемії. Одним із них може бути використання L-аргініну, якому властивий певний гіпоглікемічний вплив [11]. З L-аргініну під впливом ізоформ ферменту NO-синтази (NOS) утворюється NO. Інший шлях утворення NO за анаеробних умов відбувається завдяки відновленню нітратредуктазними системами з  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ . Ці механізми є взаємопов'язаними компонентами

циклу NO: L-аргінін — NO —  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  — NO [12]. Певною кількістю досліджень встановлено, що септичні стани характеризуються зниженням рівня L-аргініну як у дорослих, так і у дітей, що корелює з тяжкістю стану та вираженістю органної дисфункції. За даними метааналізу 2011 р., вміст L-аргініну сироватки на 41 % нижчий у пацієнтів із сепсисом порівняно з хворими, у яких сепсису немає ( $p < 0,001$ ). Проте клінічний досвід використання L-аргініну в ІТ дуже обмежений, а у дітей взагалі відсутній. До того ж, попри оптимістичні повідомлення окремих авторів, залишаються певні запитання щодо можливих гемодинамічних реакцій унаслідок інфузії L-аргініну.

**Мета.** Розробити альтернативний інсулінотерапії метод корекції гіпоглікемії з використанням інфузії L-аргініну та визначити його ефективність у дітей із септичними станами. Дослідити вплив інфузії L-аргініну на показники центральної гемодинаміки при сепсисі у дітей.

### Матеріали і методи

Протягом 2006–2010 рр. було проведено дослідження, до якого увійшло 46 дітей віком  $24,8 \pm 7,1$  міс., які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня». Діагноз «сепсис» встановлювався відповідно до критеріїв консенсусу в Сан-Антоніо (2002 р.). Тяжкість стану оцінювалась за шкалою SOFA. В обстежених пацієнтів було проведено дослідження показників кислотно-основного стану (КОС), вмісту глюкози (аналізатор Gastat-mini, Японія), вмісту лактату крові

© Георгіянц М.А., Корсунів В.А., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ензиматичним методом — «Ольвекс діагностикум» (Росія) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Stat Fax 1904<sup>+</sup> (США). Всі показники вивчалися до початку ІТ та на 2-гу — 3-тю добу її проведення. Моніторинг включав реєстрацію ЕКГ, середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), пульсоксиметрію (монітори UM-300). До початку лікування та за 24–48 год всім хворим проводилась ехокардіоскопія в М-режимі сканером Ultima PA (Україна) з розрахунком показників серцевого викиду за L. Teichholz et al. (1976). Хворі досліджуваної групи (n = 25) додатково до етіотропної та ціль-орієнтованої ІТ отримували внутрішньовенну інфузію 4,2% розчину аргініну гідрохлориду дозою 5 мл/кг/добу зі швидкістю 0,2 мл/кг/год за допомогою інфузомату протягом 1–2 діб. Хворі основної групи (n=21) отримували аналогічну етіотропну та ціль-орієнтовану ІТ за виключенням L-аргініну. Вірогідність відмінностей між показниками визначалась за допомогою критерію t (Ст'юдента).

## Результати та їх обговорення

Досліджувані групи за віком та антропометричними характеристиками не мали вірогідних відмінностей (p > 0,05) (табл. 1).

Обстежені хворі характеризувались наявністю клініко-лабораторних ознак системної запальної відповіді у вигляді лейкоцитозу, омолодження лейкоцитарної формули, підвищення температури тіла, підвищенням лактату. Вірогідних відмінностей за цими показниками, потребою у ШВЛ та балом за SOFA не було (p > 0,05). В основній групі 8 (38 ± 11 %) хворих отримували інотропну підтримку добутаміном та 5 (24 ± 10 %) — допаміном. У групі, яка отримувала інфузію L-аргініну, інотропна підтримка добутаміном здійснювалась у 7 (28 ± 9 %) пацієнтів, допаміном — у 4 (16 ± 9 %) пацієнтів, дози препаратів в групах не відрізнялись (табл. 1).

Застосування L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу не супроводжувалось підсиленням метаболічного ацидозу. Навпаки, якщо до початку ІТ дефіцит BE у групі L-аргініну був вірогідно більшим, ніж в основній групі (p < 0,05), на 2-гу — 3-тю добу лікування вірогідні відмінності цього показника між групами не визна-

чалися. Сатурація артеріальної крові до початку лікування між досліджуваними групами вірогідно не відрізнялась (p > 0,05), проте вірогідно зростала у групі L-аргініну (p < 0,05) і на 2-гу — 3-тю добу перевищувала сатурацію в основній групі (p < 0,001). Доставка кисню у групі L-аргініну була вірогідно більшою, ніж в основній групі на всіх етапах ІТ, проте слід зауважити цікавий факт — тенденцію до зниження споживання кисню в групі L-аргініну та збільшення в основній групі. Це відбувалось на тлі зниження глікемії у групі L-аргініну з 6,04 ± 0,49 ммоль/л до 4,90 ± 0,19 ммоль/л (p < 0,05). Гіпоглікемії в жодного пацієнта не спостерігалось. В основній групі вірогідних змін рівня глікемії не відбувалось (p > 0,05). Натомість зберігалась гіперглікемія 6,60 ± 1,69 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л) (табл. 2).

Отже, тенденція до зниження споживання кисню на тлі зменшення гіперглікемії може бути поясненою саме зменшенням вуглеводного гіперметаболізму та розцінюватися як позитивна перебудова метаболічних процесів, зумовлена застосуванням L-аргініну.

Досліджені показники центральної та периферичної гемодинаміки не зазнавали вірогідних змін та не відрізнялись між групами (p > 0,05) (табл. 3).

Таким чином, інфузія 4,2% розчину L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу не викликала негативного впливу на стан системної гемодинаміки у великому колі кровообігу (p > 0,05).

## Висновки

1. Застосування L-аргініну при сепсисі у дітей сприяло нормалізації глікемії без розвитку гіпоглікемії.
2. Застосування L-аргініну не впливало негативно на стан КОС.
3. Показники центральної гемодинаміки під впливом інфузії L-аргініну не зазнавали негативних змін та залишалися стабільними.

## Список літератури

1. Gore D.C. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability / D.C. Gore, F. Jahoor, J.M. Hibbert et al. // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 224. — P. 225–229.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих (x ± Sx)

Показники	4,2% L-аргінін, 5 мл/кг/добу, n = 25	Основна група, n = 21
Вік, міс.	22,1 ± 8,5	27,0 ± 11,2
Маса, кг	11,8 ± 2,7	10,9 ± 2,8
Температура тіла, °C	38,0 ± 0,2	37,8 ± 0,3
Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	14,9 ± 1,2	15,6 ± 2,0
Відсоток молодих форм	12,7 ± 2,1	21,4 ± 4,1
Частота дихань за 1 хв	45,7 ± 3,5	46,3 ± 5,4
Кількість хворих на ШВЛ	11 (44,0 ± 10,0 %)	11 (57,0 ± 11,0 %)
Лактат крові, ммоль/л	3,4 ± 0,5	4,8 ± 1,4
Оцінка за SOFA, бали	4,4 ± 0,7	4,1 ± 1,0
Допамін, мкг/кг/хв	11,1 ± 0,6	10,5 ± 1,2
Добутамін, мкг/кг/хв	11,7 ± 1,0	10,0 ± 2,5

**Таблица 2. Динамика отдельных параметров КОС, кислородного транспорта та метаболизма под влиянием лечения ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	4,2% L-аргинин, 5 мл/кг/добу, n = 25		Основная группа, n = 21	
	До	После	До	После
pH	7,26 $\pm$ 0,03	7,32 $\pm$ 0,03	7,25 $\pm$ 0,06	7,29 $\pm$ 0,05
$\pm$ BEv, ммоль/л	-12,77 $\pm$ 1,22 <sup>#</sup>	-9,16 $\pm$ 1,81	-4,95 $\pm$ 2,41	-6,46 $\pm$ 3,36
SaO <sub>2</sub> , %	94,6 $\pm$ 0,7	98,1 $\pm$ 0,3***	93,7 $\pm$ 1,2	93,4 $\pm$ 1,5
DO <sub>2</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	642,2 $\pm$ 31,9 <sup>#</sup>	672,9 $\pm$ 32,7 <sup>^</sup>	509,4 $\pm$ 27,1	552,3 $\pm$ 38,2
VO <sub>2</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	169,9 $\pm$ 51,3	127,7 $\pm$ 30,4	153,6 $\pm$ 19,1	184,3 $\pm$ 33,0
Глюкоза, ммоль/л	6,04 $\pm$ 0,49	4,90 $\pm$ 0,19*	6,85 $\pm$ 1,45	6,60 $\pm$ 1,69

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідність відмінностей між групою L-аргініну та основною групою до початку ІТ; <sup>^</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей між групами L-аргініну та основною групою на 2-гу — 3-тю добу ІТ; \* —  $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей у групах до і після ІТ.

**Таблица 3. Показники гемодинамики у великому та малому колі кровообігу, газообміну та легеневої механіки до початку та 2-гу — 3-тю добу ІТ ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показник	4,2% L-аргинин, 5 мл/кг/добу, n = 25		Основная группа, n = 21	
	До	После	До	После
ЧСС, уд/хв	146,0 $\pm$ 4,8	141,6 $\pm$ 4,7	139,6 $\pm$ 5,2	141,5 $\pm$ 6,2
CAT, мм рт.ст.	72,8 $\pm$ 2,0	71,8 $\pm$ 1,3	66,9 $\pm$ 3,4	68,8 $\pm$ 3,0
УІ, мл/м <sup>2</sup>	32,9 $\pm$ 1,5	34,3 $\pm$ 1,8	30,5 $\pm$ 1,5	35,9 $\pm$ 2,4
Cl, л/хв/м <sup>2</sup>	4,8 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,4
ФВ, %	70,4 $\pm$ 2,2	67,4 $\pm$ 1,9	66,6 $\pm$ 2,8	67,4 $\pm$ 2,8
ІЗПСО, дін $\times$ с $\times$ см <sup>-5</sup> $\times$ м <sup>2</sup>	1256,6 $\pm$ 84,4	1239,0 $\pm$ 87,3	1261,0 $\pm$ 90,5	1125,4 $\pm$ 109,3

2. Marik P.E. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis / P.E. Marik, M. Raghavan // *Intensive Care Med.* — 2004. — Vol. 30. — P. 748-756.

3. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care / G. Van den Berghe // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1187-1195.

4. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 138-150.

5. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study / D. Vlasselaers, I. Milants, L. Desmet et al. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 547-556.

6. Александрович Ю.С. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев, К.В. Пишенинов. — СПб.: Элби-СПб, 2010. — 320 с.

7. Ulate K.P. Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children / K.P. Ulate, G.C.L. Flacao, M.R. Bielefeld et al. // *Paediatrics.* — 2008. — Vol. 122. — P. 898-904.

8. Wiener R.S. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis / R.S. Wiener, D.C. Wiener, R.J. Larson // *JAMA.* — 2008. — Vol. 300. — P. 933-944.

9. The NICE-SUGAR study investigators / Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1283-1297.

10. Prabhakar N. Hyperglycemia and insulin therapy in the critically ill child / N. Prabhakar, L. Hans, P. Roger et al. // *Pediatric Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 10. — P. 303-305.

11. 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. — Vol. 39. — P. 380-385.

12. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // *Лікарю-практику.* — 2007. — № 3. — С. 1-20.

13. Davis J.S. Sepsis-associated microvascular dysfunction measured by peripheral arterial tonometry: an observational study / J.S. Davis, T.W. Yeo, J.H. Thomas et al. // *Critical Care.* — 2009. — Vol. 13. — P. R155.

14. Luiking Y.C. Exogenous arginine in sepsis / Y.C. Luiking, N.E.P. Deutz // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 557-563.

15. Argman Z. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients / Z. Argman, V.R. Young, N. Noviski et al. // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 591-597.

16. Kao C.C. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis / C.C. Kao, V. Bandi, K.K. Guntupalli et al. // *Clinical Science.* — 2009. — Vol. 117. — P. 23-30.

17. 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. — Vol. 39. — P. 380-385.

Получено 28.05.14 ■

Георгиянц М.А., Корсунов В.А.  
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Georgiyants M.A., Korsunov V.A.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

#### СЕПТИЧЕСКАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИИ 4,2% РАСТВОРА L-АРГИНИНА

**Резюме.** В статье обсуждаются проблемы контроля гликемии при сепсисе у детей. Приводятся результаты собственного исследования длительной инфузии 4,2% раствора L-аргинина в дозе 5 мл/кг/сутки на состояние центральной гемодинамики и гликемии. Констатируется позитивное воздействие предложенной инфузии без нежелательных эффектов со стороны системной гемодинамики.

**Ключевые слова:** дети, сепсис, гликемия, L-аргинин.

#### SEPTIC HYPERGLYCEMIA IN CHILDREN AND THE LIMITATIONS OF ITS CORRECTION BY MEANS OF PROLONGED INFUSION OF 4.2% L-ARGININE SOLUTION

**Summary.** The article discusses the problems of glycemic control in children with sepsis. The results of our own investigation of the effect of prolonged infusion of 4.2% L-arginine solution in a dose of 5 ml/kg/day on state of splanchnic and pulmonary hemodynamics are provided. The positive impact of the proposed infusion without side effects from systemic hemodynamics is stated.

**Key words:** children, sepsis, glycemia, L-arginine.