

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

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.39144

ПРОБЛЕМА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ДИСТРЕСУ ПРИ СЕПСИСІ У ДІТЕЙ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ТРИВАЛОЇ ІНФУЗІЇ РОЗЧИНУ L-АРГІНІНУ

© В. А. Корсунов

У статті наведено аналіз публікацій та узагальнено дані щодо сучасного стану проблеми розладів мікроциркуляції при сепсисі. Проаналізовано перспективні можливості лікування мікроциркуляторних розладів та запропоновано напрями їх втілення у клінічних умовах. Визначено позитивну роль донаторів оксиду азоту та гіпертонічних розчинів як можливих засобів відновлення мікроциркуляції при сепсисі

Ключові слова: сепсис, діти, мікроциркуляторний дистрес, інтенсивна терапія, L-аргінін

Aim. To analyze contemporary sources that contain information on the problems of microcirculation distress in sepsis, including children. The promising directions in intensive care are determined. Develop new approaches to intensive care of microcirculation distress in sepsis for children in light of the scientific data.

Methods. To achieve this aim we used scales SOFA, Glasgow, PRISM Murrey. Applied determination of central and organ hemodynamics by Doppler ultrasound were studied ABB parameters of central venous, arterial blood, electrolytes, creatinine, urea, alanine transaminase, lactate, endothelin, serum metabolites of nitric oxide in children with sepsis who received standard care and its modification using infusion of L-arginine.

Results. The results of the study gave reason to confirm that disorders of organ blood flow in the pulmonary, splanchnic circulation area are happened in sepsis of children. They are associated with a relative deficiency of nitric oxide and endothelin excess. Add to a goal-oriented therapy of septic conditions infusion of 4.2 % solution of arginine helps eliminate pathological vasoconstriction of the renal vessels and the pulmonary circulation, leading to improve the kidney function. Change of hepatic blood flow characterized by a certain tendency to arterial vasodilation.

Conclusions. Infusion of 4.2 % solution of arginine in children with sepsis does not cause adverse impact on central hemodynamics, whereas improve perfusion of vital organs. The proposed intensive care contributes significant reduction in mortality compared to the predicted ($p < 0,001$), (95 % CI 0.37-0.03)

Keywords: sepsis, children, microcirculatory distress, intensive care, L-arginine

1. Вступ

Септичні стани у дітей залишаються гострою проблемою сучасної медицини. Частоту захворюваності на тяжкий сепсис (ТС) серед немовлят у США становить 5,2 на 1000 [1]. Імовірність летального виходу зростає відповідно до збільшення кількості уражених органів та категорії септичного стану (сепсис (С) – ТС – септичний шок (СПШ)), а летальність за різними оцінками знаходиться у межах 10–50,8 % [2–5]. Одним з важливих напрямків патогенезу септичних станів є розлади мікроциркуляції та перфузії (мікроциркуляторний дистрес), адже їх збереження попри інтенсивну терапію (ІТ) вважається одним з провідних чинників розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та несприятливих виходів при С [6].

2. Постановка проблеми

Провести аналіз сучасних джерел, які містять інформацію щодо стану проблеми мікроциркуляторного дистресу при сепсисі, у тому числі у дітей. Визначити перспективні напрямки його інтенсивної терапії. Розробити новий підхід до інтенсивної терапії мікроциркуляторного дистресу при сепсисі у дітей з урахуванням отриманих наукових даних.

3. Літературний огляд

Морфологічним субстратом мікроциркуляторного дистресу є взаємодія між судинним ендотелієм та активованими нейтрофілами, яка відбувається у межах розвитку системної запальної відповіді. При С патологічні зміни стосуються всіх компонентів мікроциркуляторного русла. У артеріолах розвивається вазодилатація та знижується їх чутливість до вазопресорів, у капілярах спостерігається розвиток ендотеліальної дисфункції та мікротромбоутворення; у венулах – адгезія та агрегація активованих імункомпетентних клітин [7]. Що ж саме відбувається з тканинною оксигенацією за таких змін мікроциркуляторного русла? На теперішній час описано п'ять типів тканинного кровоплину при критичних станах [8]. Кровоплин при С характеризується гетерогенністю, тобто окремі капіляри не перфузуються – «stop flow», у них не відбувається газообмін, тобто виникає локальна ішемія. Натомість інші – отримують ту частку кровопостачання, яка не потрапила у капіляри із припиненим кровоплином. Але у цих капілярах екстракція кисню не зростає, адже у тканинах поруч із ними гіпоксії/ішемії немає. Отже, утворюється шунт за умов якого, сатурація змішаної венозної крові залишається нормальною, або навіть зростає!

Відповідно, гіпоксія залишається не розпізнаною і викликає непередбачуваний розвиток СПОН. Ще гірша ситуація відбувається у разі сполучення гетерогенності кровоплину та зниження загального об'єму кровоплину (низький серцевий викид), адже тяжкість гіпоксії подвоюється [9]. Важливо відзначити, що на відміну від інших критичних станів, гетерогенність кровоплину при С виникає незалежно від показників серцевого викиду та артеріального тиску (АТ). De Backer et al., 2002, показали що у хворих з ТС кількість мікросудин, що перфузуються достовірно нижча порівняно із здоровими волонтерами [10]. Підкреслюється, що навіть при гіпердинамічному С у печінці, слизовій кишківника, діафрагмі, скелетних м'язах виникає гіперперфузія. Експериментальними та клінічними дослідженнями продемонстровано, що уповільнення кровоплину у мікросудинах не усувається після рідинної ресусцитації і викликає порушення споживання кисню [11, 12]. У експериментальних моделях С за відсутності глобальних гемодинамічних зрушень та артеріальної гіпотонії виявляється зниження швидкості мікроциркуляторного потоку крові, утворення капілярів із зупиненим кровоплином, зростання гетерогенності кровоплину та зниження щільності капілярів [13]. Отже, саме мікроциркуляторні розлади при С спричиняють розвиток тканинної гіпоксії та СПОН, і мають усуватися ІТ [14].

Сконцентруємо нашу увагу на розладах регуляції судинного тону, адже вони, на відміну від морфологічних змін (мікротромбоутворення, адгезія, набряк ендотелію, виток), можуть швидше усуватися засобами ІТ. Як відомо, у регуляції судинного тону приймає участь значна кількість медіаторів – вазоконстрикторів та вазодилататорів [15]. Основним вазодилататором вважається оксид азоту (NO), продукція якого при С стимулюється ліпополісахаридом та прозапальними цитокінами. NO утворюється з L-аргініну під впливом ізоформ ферменту NO-синтази або нітратредуктазними системами [16]. Вплив NO реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази у ендотелії, зростання вмісту цГМФ, який викликає релаксацію гладком'язових клітин судин та, як наслідок – гіпотонію і збільшення капілярного витоку. Таким чином, при С надлишок NO може зменшувати системний та легеневи судинний опір, що, у свою чергу, знижує системний і легеневи кров'яний тиск. Його надлишком також пояснюють розвиток міокардіальної дисфункції і збільшення споживання кисню [17, 18]. Отже, тривалий час надлишок NO вважали головним чинником септичної гіпотонії та намагались його усунути. Проте, вазодилатація та її наслідки при С імовірно відбуваються не лише завдяки NO, а через гіпоксію та активацію калієвих каналів, лактат-ацидоз, дефіцит вазопресину [19]. У той самий час дослідниками підкреслюються і позитивні властивості NO: антирадикальна дія, ендотеліопротективний ефект, здатність покращувати коронарний кровоплин, скоротливість та релаксацію міокарду, попередження інтестинальної ішемії [20]. Низкою досліджень було показано, що NO пригнічує експе-

сію L-селектину нейтрофілів та зменшує їх ролінг. За рахунок цього відбувається обмеження міграції нейтрофілів, отже гальмується розвиток головного патофізіологічного механізму формування СПОН [21]. Також було продемонстровано, що введення неселективних інгібіторів NO при експериментальному С викликало багаторазове зростання кількості гломерулярних тромбозів та зниження кліренсу креатиніну. Натомість призначення L-аргініну зменшувало ці несприятливі впливи інгібіторів NO [18]. Було показано що введення неселективних інгібіторів NO при експериментальному СШ викликало суттєву редукцію коронарного кровоплину [19]. Органопротективний ефект NO, який реалізується завдяки покращенню мікроциркуляції було продемонстровано при експериментальному набряку мозку та панкреатиті [20–22].

Отже постає питання, чи є гіперпродукція NO при септичних станах позитивним явищем, чи навпаки – негативним? Розумна відповідь на контроверсійну дискусію щодо ролі NO так само полягає у аналізі останніх публікацій щодо метаболізму NO та його попередника L-аргініну при сепсисі. Необхідно зазначити, що попри гіперпродукцію NO при септичних станах у новонароджених та дітей, одночасно відбувається гіперпродукція ендотеліну I [23–25]. Експериментальним дослідженням продемонстрований дефіцит L-аргініну та відносно нижчий темп ниркової екскреції NO_2/NO_3 , який запропоновано вважати головним чинником збільшення рівню NO при СШ у дорослих [26]. Рядом робіт показано, що при сепсисі збільшується сироватковий вміст асиметричного диметиларгініну – фізіологічного антагоністу L-аргініну та зменшується вміст L-цитруліну – попередника L-аргініну [27, 28]. З урахуванням отриманих даних у останні роки сформульовано альтернативну концепцію щодо ролі L-аргініну та NO при СШ. Вона полягає у тому, що гіперпродукція NO при активації II шляху за допомогою індукційної NO-синтази має компенсаторний характер. Ця гіперпродукція виникає внаслідок пригнічення утворення NO конститутивною NO-синтазою III типу, яка забезпечує NO у кількості, необхідній для підтримання адекватної органної перфузії. Зроблено припущення, що за допомогою гіперпродукції NO організм намагається покращити органну перфузію, яка первинно постраждала через СШ [29–31]. Ще більш виразними ці зрушення мають бути у дітей, у яких, на відміну від дорослих, найбільш розповсюдженим є гіподинамічний варіант СШ, що характеризується тяжкими мікроциркуляторними розладами, та тривалий час сполучається із нормальним АТ [32]. Низкою нещодавніх робіт було продемонстровано дефіцит L-аргініну при ранньому респіраторному дистрес-синдромі у дітей, та септичних станах у дорослих. Вміст L-аргініну у плазмі хворих на СШ становив 31,0 мкмоль/л (ДІ 23,7–40,4), хворих на С без шоку – 38,1 мкмоль/л (ДІ 29,4–51,7), у здорових – 81,8 мкмоль/л (ДІ 68,9–91,3) ($p < 0,001$). Більше того, рівень L-аргініну тісно корелював із індексом периферичної артеріальної

тонометрії, яка відбиває стан мікроциркуляції [27, 33, 34]. Декілька досліджень показало що поєднання інфузії L-аргініну з вазопресорами майже відновлювало дошокковий рівень мікроциркуляторного току еритроцитів, у той час коли застосування інфузії, аргініну, вазопресину та норадреналіну окремо, було нездатним вплинути на мікроциркуляцію при експериментальному сепсисі [36–38].

Нарешті, відповідь на питання щодо ролі NO при сепсисі міститься у результатах цілої низки досліджень з використанням інгібіторів NO-синтаз (L-NMMA, NNLA, метиленовий синій) з метою запобігання несприятливих впливів NO. Попри здатність інгібіторів NO-синтаз збільшувати АТ та зменшувати дози симпатоміметиків, усі вони сприяли поглибленню мікроциркуляторних розладів, серцево-судинної дисфункції та погіршенню виходів як при експериментальному сепсисі, так і у передчасно припиненому клінічному випробуванні [12, 35].

Отже, у огляді «Resuscitation the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies and Challenges for Clinical Trials», який було опубліковано у 2008 р. робиться наступний висновок щодо ролі NO: «Ми сфокусували цей огляд на ключовій ролі та життєвій важливості молекули NO у підтриманні мікроциркуляторного гомеостазу та наочності, принаймні якщо мікроциркуляція ушкоджена, як при сепсисі. Ми також представляємо наукову обґрунтованість клінічних випробувань використання екзогенного NO для лікування мікроциркуляторної дисфункції та збільшення мікроциркуляторного кровоплину при лікування раннього сепсису». Також було запропоновано удосконалити протокол ціль-орієнтованої терапії Rivers додатковим кроком «відновлення» мікроциркуляції, який здійснюється після досягнення цільових показників гемодинаміки та центральної венозної сатурації [7]. Для досягнення цієї мети використовуються як іноділятори (добутамін, допексамін, амрінон, мілрінон, левосимендан), відомі засоби з групи нітратів так і L-аргінін, який застосовується у якості компоненту штучного ентерального живлення та інфузійного розчину [16, 35-39]. Останніми роками продемонстровано гемодинамічну толерантність до інфузії L-аргініну дозою 3,6 та 12 г протягом 30 хвилин у хворих із середньотяжкою тропічною малярією, та дозою 0,6, 1,2 та 1,8 мкмоль/кг/хв. у дорослих із СШ [39, 40]. Слід зауважити, що у хворих на СШ було продемонстровано не лише гемодинамічну стабільність, але і достовірне зростання ударного об'єму з 78 ± 3 мл при плазматичному вмісті L-аргініну 49 ± 2 мкмоль/л до 88 ± 4 мл при зростанні плазматичної концентрації до 192 ± 9 мкмоль/л, яку досягали інфузією аргініну у темпі 1,8 мкмоль/кг/хв [41]. У огляді «Nitric Oxide Donors in Sepsis: a Systematic Review of Clinical and *in vivo* Preclinical Data», який опубліковано у 2008 р. міститься обґрунтований висновок про те що донатори NO покращують виходи, а саме зменшують летальність, легеневу гіпертензію, оптимізують тканинну/органну перфузію [15].

4. Можливості впливу тривалої інфузії 4,2 % розчину L-аргініну на стан легеневої та спланхнічної гемодинаміки при сепсисі у дітей

Одноцентрове проспективне порівняльне дослідження було проведено протягом 2006–2009 рр. у 46 дітей середнім віком $24,8 \pm 7,1$ міс., що знаходилися на лікуванні у ВАІТ КЗОЗ Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня м. Харкова з септичними станами, діагноз яких встановлювався у відповідності до критеріїв консенсусу SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2001). Всі хворі отримували ІТ згідно до протоколів (наказ МОЗ України № 437 від 31.08.2004 р.). Критерії включення: діти віком від 1 місяця до 18 років за наявності С, ТС або СШ, перебіг яких ускладнився розвитком ЛГ (середній артеріальний тиск у легеневій артерії – САТ ЛА понад 25 мм рт.ст. та нормальний тиск заклинювання легеневи капілярів (ТЗЛК < 12 мм рт.ст.). Критерії виключення: відсутність ЛГ, ідіопатична ЛГ.

Рівень свідомості під час дослідження визначався за модифікованою шкалою Глазго для дорослих і дітей. Тяжкість стану оцінювалась за шкалами SOFA, та PRISM, тяжкість ГРДС за шкалою Mudgey. 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. всім хворим проводилась ехокардіоскопія у М-режимі та імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровоплину у легеневій артерії за допомогою УЗ-сканера “Ultima PA”. Вимірювалися 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 (ІЗ-ПСО). Середній артеріальний тиск у легеневій артерії (САТ ЛА) вимірювався за Kitabatake A et al., (1983). Індекс легеневого судинного опору (ІЛСО) визначався за формулою: $ІЛСО = 80 * (САТ ЛА \text{ mm Hg} - ЦВТ \text{ mm Hg}) / СІ$. Тиск заклинювання легеневи капілярів визначався за формулою: $ТЗЛК = 1,24 * V_{\text{max}} E / E_{\text{m}} + 1,9$, де $V_{\text{max}} E$ – максимальна швидкість транстрикуспідального діастолічного потоку (Nagueh S., 1998). Всім пацієнтам проводили імпульсно-хвильове доплерівське сканування кровоплину (УЗ-сканер “Ultima PA”) у загальній печінковій (A hep), правій нирковій (A ren D) та лівій нирковій (A 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 Gastatmini (Японія). Креатинін крові оцінювався за методом

Яффе. Концентрація МВ-ізоформи креатинфосфокінази (КФК-МВ) визначалася біохімічним методом наборами СК МВ Liquick Cor «Cormay» (Польща). Загальний білірубін визначався за методом Іендрашека, аланін-амінотрансфераза (АЛАТ) за методом Райтмана-Френкеля. Вміст лактату крові визначався ензиматичним методом – «Ольвекс діагностикум» (Росія). Всі біохімічні дослідження проводились на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Stat Fax 1904⁺ (США). Вміст ендотеліну (1-21) сироватки визначався імуноферментним методом за допомогою наборів «Biomedica» (Німеччина). Концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) визначали імуноферментним методом (ELISA-test, «CRP EIA KIT», США). Вміст NO сироватки оцінювався за кінцевими метаболітами (нітри/нітрати) колориметричним методом за допомогою реактиву Грися у ЦНДЛ Харківського національного медичного університету. Показники вентиляції та легеневої механіки визначалися за допомогою моніторних систем респіраторів «Newmovent Graph», «Newmovent Graph Net», «Newport E360», «Datex-Ohmeda Centiva 5», «Versamed iVent Inspiration». Достовірність відмінностей між групами визначалась за допомогою критерію t (Стьюдента).

Хворі досліджуваної групи (група А) додатково до етіотропної (антибіотики широкого спектру згідно з протоколами МОЗ України) та патогенетичної терапії (інфузійна терапія розчинів під контролем показників центральної гемодинаміки), інотропи (добутамін, допамін 5–15 мкг/кг/хв), дезагреганти (пентоксифілін 5 мг/кг/добу), нефракціонований гепарин, респіраторна терапія (інгаляції муколітиків, салбутамолу, стимуляція кашлю), респіраторна підтримка з легенево-протективними параметрами 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 (група О) отримували аналогічну етіотропну та патогенетичну терапію за виключенням аргініну гідрохлориду. Групу контролю (К) склали 31 здорова дитина середнім віком 25,0±3,6 міс. Досліджувані групи за віком та антропометричними характеристиками не мали достовірних відмінностей (p>0,05), (табл. 1).

Таблиця 1
Загальна характеристика хворих (x±Sx)

Показники	Група А, n=25	Група О, n=21	Група К, n=31
Вік, міс	22,1±8,5	27,0±11,2	25,0±3,6
Маса, кг	11,8±2,7	10,9±2,8	11,8±0,9
Довжина тіла, см	84,6 ±5,4	81,2±8,4	88,0±3,3
ППГ, м ²	0,51±0,07	0,49±0,08	0,53±0,03

Хворі груп А та О характеризувалися наявністю клініко-лабораторних ознак ССЗВ у вигляді лейкоцитозу, омолодження лейкоцитарної формули, підвищення температури тіла та збільшення рівню С-реактивного протеїну плазми. Достовірних відмінностей за цими показниками між хворими групи А та О не було (табл. 2).

Таблиця 2

Показники системної запальної відповіді (x±Sx)

Показники	Група А, n=25	Група О, n=21	p
Температура тіла (°C)	38,0±0,2	37,8±0,3	>0,05
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	14,9±1,2	15,6±2,0	>0,05
% молодих форм	12,7±2,1	21,4±4,1	>0,05
СРП (мг/л)	77,5±15,9	45,3±8,5	>0,05

У хворих груп А та О існували ознаки гіперперфузії тканин (був збільшеним рівень лактату) та поліорганних розладів, про що свідчило збільшення рівнів маркерів ушкодження міокарду (КФК-МВ), нирок (креатиніну), печінки (АЛАТ) та гемостазу (МНО) і оцінка за шкалами ушкодження легенів Murrey, ком Glasgow, PRISM та SOFA. Тахіпное та оцінка за шкалою Murrey дали змогу характеризувати дихальні розлади як ГРДС. За кількістю хворих, що потребували респіраторної підтримки групи достовірно не відрізнялись (p>0,05). За жодним з наведених показників, а також за тяжкістю органних розладів, які було оцінено за шкалами PRISM та SOFA, групи між собою також достовірно не відрізнялись (p>0,05) (табл. 3).

Таблиця 3

Показники тяжкості стану та органних розладів (x±Sx)

Показники	Група А, n=25	Група О, n=21	Норма
Лактат вени, ммоль/л	3,4±0,5	4,8±1,4	<2,0
КФК-МВ, Од/л	34,6±2,8	27,4±1,1	<24,0
Креатинін, мкмоль/л	145,5±19,1	156,5±37,9	<110,0
АЛАТ, ммоль/год/л	0,83±0,18	1,40±0,64	<0,7
ЧДД, за 1 хв.	45,7±3,5	46,3±5,4	<26,0
Бал за шкалою Murrey	2,1±0,2	2,2±0,3	0
Кількість хворих на ШВЛ	11 (44,0±10,0 %)	11(57,0±11,0 %)	–
МНО	2,43±0,43	2,10±0,21	<1,5
Бал за Glasgow	11,0±0,5	9,9±0,8	15
Бал за PRISM	8,7±1,3	11,2±2,3	0
Бал за SOFA, прогнозована летальність	4,4±0,7, до 22 %	4,1±1,0, до 22 %	0

Отже, групи А та О можна вважати порівняними як за віковим і антропометричними характеристиками, так і за тяжкістю стану.

До початку ІТ центральна гемодинаміка у пацієнтів досліджуваних груп А та О характеризувались тенденцією до гіповолемії, адже попри тенденцію до зменшення, достовірних відмінностей показників переднавантаження (КДР, КДО, ТЗЛК) між групами А і О та між цими групами і контролем не відзначалось (p>0,05). У групах А та О був достовірно зниженим, порівняно із групою контролю, УІ ЛШ, відповідно p<0,05 та p<0,01. За рахунок достовірного збільшення ЧСС підтримувався нормальний СІ, відповідно (p<0,001), (p>0,05), та (p>0,05).

Показники ФВ ЛШ та ІЗПСО між групами А, О та групою контролю не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Натомість, САТ ЛА та ІЛСО до початку ІТ у групах А та О достовірно перевищували показники у групі контролю ($p < 0,001$). САТ ЛА у групі А також був достовірно більшим, ніж у групі О ($p < 0,05$). ІЛСО між групами А та О до початку ІТ достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Отже, групи А та О до початку ІТ характеризувались наявністю нормодинамічного типу гемодинаміки, компенсованою за рахунок тахікардії гіповолемією у сполученні із виразною легеневою гіпертензією (табл. 4).

При повторному дослідженні показників гемодинаміки, що здійснювалось після завершення інфузії аргініну гідрохлориду на 2-3 добу ІТ у групі А відбувалось достовірне зниження рівню САТ ЛА з $50,8 \pm 3,0$ мм рт.ст. до $28,8 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), та ІЛСО з $861,4 \pm 82,1$ дін*с*см⁻⁵*м² до $444,3 \pm 45,0$ дін*с*см⁻⁵*м² ($p < 0,001$). Проте, слід зазначити, що ІЛСО у групі А ще залишався вищим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Натомість у групі О показники САТ ЛА та ІЛСО на 2-3 добу лікування достовірно не змінювались ($p > 0,05$) і були достовірно більшими ніж у групі А ($p < 0,001$)

та ($p < 0,01$) відповідно. Інші показники гемодинаміки у групах А та О не зазнавали достовірних змін та не відрізнялись між групами ($p > 0,05$). Таким чином, інфузія 4,2 % розчину L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу сприяла корекції легеневої гіпертензії, але не викликала негативного впливу на стан гемодинаміки (табл. 4).

Вивчення параметрів респіраторної підтримки у групах А та О до початку ІТ не визначило наявності їх достовірних відмінностей ($p > 0,05$). У групі А на 2-3 добу ІТ відбувалось достовірне зниження фракції кисню, що вдихується з $40,96 \pm 2,99$ % до $32,56 \pm 1,96$ % ($p < 0,05$). У групі О достовірних змін параметрів респіраторної підтримки не відбувалося ($p > 0,05$). Крім того, FiO₂, тиск на вдиху, середній тиск та тиск плато у групі А на 2-3 добу ІТ були достовірно меншим, ніж у групі О, відповідно ($p < 0,05$), ($p < 0,01$), ($p < 0,01$), ($p < 0,05$). Також слід відзначити, що хоча протягом терміну спостереження ми не спостерігали достовірних змін статичного та динамічного комплаєнсу, але у групі А відзначалась тенденція до їх збільшення, а у групі О – тенденція до їх зменшення. Отже, застосування інфузії L-аргініну сприяє покращенню механічних властивостей легенів та покращує оксигенацію, завдяки чому параметри респіраторної підтримки стають менш «агресивними», (табл. 5).

Таблиця 4

Показники гемодинаміки у великому та малому колі кровообігу до початку та на 2-3 добу ІТ ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група А, n=25		Група О, n=21		Група К, n=31
	До	Після	До	Після	
ЧСС, уд/хв.	146,0±4,8†††	141,6±4,7†††	139,6±5,2†††	141,5±6,2††	115,3±3,7
САТ, мм рт.ст.	72,8±2,0	71,8±1,3	66,9±3,4	68,8±3,0	69,4±1,0
ЦВТ, мм рт.ст.	4,1±0,7	4,4±0,6	3,5±0,7	6,0±1,2	4,0±2,0
КДО, мл	25,4±4,9	27,2±5,3	24,3±4,2	25,8±4,5	28,8±2,3
ТЗЛК, мм рт.ст.	5,3±0,3	5,8±0,7	5,7±0,4	5,9±0,5	6,2±0,2
УІ, мл/м ²	32,9±1,5††	34,3±1,8†	30,5±1,5†††	35,9±2,4	40,7±1,9
СІ, л/хв/м ²	4,8±0,2	4,8±0,3	4,2±0,2	5,0±0,4	4,4±0,2
ФВ, %	70,4±2,2	67,4±1,9	66,6±2,8	67,4±2,8	69,0±1,0
ІЗПСО, дін*с*см ⁻⁵ *м ²	1256,6±84,4	1239,0±87,3	1261,0±90,5	1125,4±109,3	1254,3±55,2
САТ ЛА, мм рт.ст.	50,8±3,0#†††	28,8±2,1†††***	43,5±2,6†††	44,3±3,4^^†††	16,9±1,0
ІЛСО, дін*с*см ⁻⁵ *м ²	861,4±82,1†††	444,3±45,0†††***	797,4±67,4†††	696,6±79,0^^†††	310,4±23,2

Примітка: † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,01$, ††† – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між групами А та О та контролем; # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами А та О до початку ІТ; ^^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між групами А та О на 2-3 добу ІТ; *** – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей у групах А та О до і після ІТ

Таблиця 5

Динаміка окремих параметрів респіраторної підтримки під впливом лікування ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група А, n=25		Група О, n=21	
	До	Після	До	Після
FiO ₂ , %	40,96±2,99	32,56±1,96*^	37,05±3,23	45,48±5,00
P _{in} , мм рт.ст.	20,75±0,91	18,45±0,79^^	22,50±1,65	25,70±1,69
P _{plat} , мм рт.ст.	18,92±0,85	16,82±0,76^^	20,20±1,74	23,20±1,93
P _{mean} , мм рт.ст.	11,54±1,06	9,85±0,78^	13,67±2,68	15,50±2,47
PEEP, мм рт.ст.	5,17±0,47	5,18±0,48	4,90±0,62	5,00±0,65
V _t , мл	99,33±28,82	114,64±29,63	105,90±32,96	116,40±41,52
MV, л/хв	2,66±0,41	2,84±0,46	3,36±0,79	3,25±0,63
C _{din} , мл/см вод.ст.	6,5±1,9	8,9±2,4	7,3±3,2	6,8±3,4
C _{st} , мл/см вод.ст.	7,2±2,0	10,1±2,6	8,3±3,5	7,7±3,6

Примітка: ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між групами А та О на 2-3 добу ІТ; * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей у групах А та О до і після ІТ

Зважаючи на здатність аргініну гідрохлориду впливати на стан КОС (препарат володіє підкислюючою дією) та ВЕБ (містить хлорид), інтерес викликало застереження щодо можливості його несприятливого впливу на зазначені показники, адже септичні стани нерідко супроводжуються розвитком тяжкого метаболічного ацидозу та електролітними розладами (гіпернатріємією, гіперхлоремією). Отже, група А, порівняно із групою О до початку ІТ характеризувалась наявністю більш виразного метаболічного ацидозу, адже показник $\pm\text{BE}$, у групі А був достовірно більшим, а показники HCO_3^- та BB – достовірно меншими, ніж у групі О ($p < 0,05$). На 2–3 добу ІТ у групі А відзначалась тенденція до зменшення метаболічного ацидозу, а у групі О – навпаки до підсилення ацидозу. Сироваткові концентрації Na^+ та Cl^- у групі А були достовірно меншими, ніж у групі О ($p < 0,05$). На 2–3 добу ІТ достовірні відмінності показнику Na^+ сироватки між групами А та О зникали, але доцільно відзначити те, що у групі А простежувалась тенденція до зменшення концентрації K^+ , що імовірно зумовлено тенденцією до зменшення ацидозу, а вміст Cl^- залишався у межах норми та був у групі А достовірно меншим, ніж у групі О ($p < 0,05$). Отже, застосування L-аргініну дозою 5 мл/кг/добу не супроводжувалось підсиленням метаболічного ацидозу і розвитком гіперхлоремії. SaO_2 до початку лікування між групами А та О достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$), проте достовірно зростала у групі А ($p < 0,05$) і на 2–3 добу перевищувала сатурацію у групі О ($p < 0,001$). CaO_2 у групі А до початку ІТ був достовірно більшим, ніж у групі О ($p < 0,05$). На 2–3 добу ІТ відмінність між групами О та А за цим показником ставала ще більш значущою ($p < 0,001$). Показник PvO_2 до початку ІТ не мав достовірних відмінностей між групами, а на 2–3 добу у групі А був достовірно більшим, ніж у

групі О ($p < 0,05$). Показник ScvO_2 достовірно між групами не відрізнявся, але у групі О він був ближчим до нижньої межі норми (64 %) як до початку ІТ так і на 2–3 добу ІТ. Показник CvO_2 до початку ІТ між групами А та О достовірно не відрізнявся, а на 2–3 добу у групі А був достовірно вищим, ніж у групі О ($p < 0,05$). DO_2 у групі А на всіх етапах ІТ був достовірно більшим ніж у групі О, відповідно ($p < 0,01$) та ($p < 0,05$). Слід також відзначити, що показник DO_2 у групі А відповідав нормальним межах ($650,0 \pm 50,0$ мл/хв/м²), натомість у групі О він був дещо зниженим. VO_2 , не зазнавав достовірних змін та не мав достовірних відмінностей на етапах інтенсивної терапії ($p > 0,05$), але цікаво відзначити, що у групі А він мав тенденцію до зменшення і на 2–3 добу відповідав нижній межі норми ($110\text{--}120$ мл/хв/м²), а у групі О зростав понад верхню межу норми ($160\text{--}170$ мл/хв/м²). ITEO_2 також не мав достовірних відмінностей між групами, та у динаміці спостереження ($p > 0,05$), але у групі О він перевищував верхню межу норми (27–28 %). Артеріо-венозна різниця за киснем також достовірно між групами не відрізнялася ($p > 0,05$), проте у групі А вона достовірно знижувалась на 2–3 добу ІТ з $45,89 \pm 5,94$ мл/100 мл до $21,52 \pm 6,06$ мл/100 мл ($p < 0,05$) (табл. 6).

Отже, маємо зробити висновок, що під впливом інфузії L-аргініну відбувалась тенденція до зниження споживання кисню, попри збереження його дебіту. Трактувати ці зміни співвідношення між доставкою та споживанням кисню доцільно як позитивні, адже, вони відбувались на тлі зменшення ацидозу та достовірного зниження глікемії у групі А з $6,04 \pm 0,49$ до $4,90 \pm 0,19$ ммоль/л, ($p < 0,05$) (табл. 6). У групі О достовірних змін рівня глікемії не відбувалось ($p > 0,05$). Натомість зберігалась гіперглікемія $6,60 \pm 1,69$ ммоль/л (норма $3,30\text{--}5,50$ ммоль/л).

Таблиця 6

Динаміка окремих параметрів КОС, ВЕБ, кисневого транспорту та метаболізму під впливом лікування ($\bar{x} \pm \text{Sx}$)

Показник	Група А, n=25		Група О, n=21	
	До	Після	До	Після
pHv	7,26±0,03	7,32±0,03	7,25±0,06	7,29±0,05
±BEv, ммоль/л	-12,77±1,22#	-9,16±1,81	-4,95±2,41	-6,46±3,36
HCO ₃ ^v , ммоль/л	14,50±1,19#	16,90±1,35	20,19±1,84	18,36±2,32
BBv, ммоль/л	35,13±1,22#	38,74±1,81	40,76±2,36	39,10±3,17
Na ⁺ , ммоль/л	138,03±1,83#	140,41±1,48	144,40±2,38	151,36±3,21
K ⁺ , ммоль/л	4,39±0,13	3,93±0,13	4,24±0,34	4,28±0,43
iCa ⁺⁺ , ммоль/л	1,15±0,03	1,15±0,03	1,20±0,04	1,11±0,06
Cl ⁻ , ммоль/л	98,77±1,31##	102,53±1,48^	106,27±2,08	110,60±2,82
SaO ₂ , %	94,6±0,7	98,1±0,3^***	93,7±1,2	93,35±1,5
CaO ₂ , мл/л	142,14±4,42#	142,06±3,38^^	123,67±5,53	109,61±4,81
PvO ₂ , мм рт.ст.	55,47±9,08	53,72±4,12^	38,61±2,29	41,92±3,37
ScvO ₂ , %	72,78±6,23	79,18±4,65	64,65±3,93	66,17±4,87
CvO ₂ , мл/л	95,19±9,62	105,55±9,80^	86,71±7,91	79,57±6,81
DO ₂ , мл/хв/м ²	642,21±31,91##	672,89±32,65^	509,36±27,13	552,25±38,17
VO ₂ , мл/хв/м ²	169,89±51,33	127,76±30,41	153,55±19,10	184,33±33,02
ITEO ₂ , %	25,0±6,0	19,0±5,0	31,0±4,0	29,0±4,0
C(A-V) O ₂ , мл/100 мл	45,89±5,94	21,52±6,06*	37,17±4,25	32,21±4,28
Глюкоза, ммоль/л	6,04±0,49	4,90±0,19*	6,85±1,45	6,60±1,69

Примітка: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між групами А та О до початку ІТ; ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між групами А та О на 2–3 добу ІТ; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей у групах А та О до і після ІТ

Таким чином, застосування L-аргініну сприяло нормалізації глікемії без розвитку гіпоглікемії та зменшенню септичного гіперметаболізму, внаслідок чого, імовірно, і зменшувалось споживання та екстракція кисню. У групі О, яка не отримувала інфузії L-аргініну, попри збереження низького дебіту кисню відбувалось зростання споживання та тканинної екстракції кисню на тлі збереження гіперглікемії, що, імовірно, свідчить про тенденцію до зростання гіперметаболізму.

Аналіз окремих показників ниркового кровоплину у досліджуваних групах пацієнтів А та О продемонстрував наявність його розладів. Показники артеріального ниркового кровоплину у групах А та О до початку ІТ не мали достовірних відмінностей між цими групами та між групами і контролем ($p > 0,05$) (табл. 7).

Натомість на 2–3 добу ІТ PI A ren D та IR A ren D у групі А були достовірно меншими, ніж у групі О ($p < 0,05$). PI A ren S та IR A ren S у групі О були достовірно більшими, ніж у групі А та групі контролю ($p < 0,05$). Отже, у групі О, попри заходи ІТ, відбувалось формування спазму магістральних ниркових артерій, а у групі О таких патологічних зрушень не відбувалось, що свідчить про здатність інфузії L-аргініну попереджати ангіоспазм та ішемію нирок при септичних станах у дітей. PI V ren D та PI V ren S у групах А та О до початку ІТ були достовірно вищими, ніж у нормі ($p < 0,001$). IR V ren D та IR V ren S у групі А також були достовірно вищими, ніж у групі контролю, відповідно ($p < 0,01$) та ($p < 0,001$). Група О також характеризувалася достовірно підвищеним,

порівняно із контролем, показниками IR V ren D та IR V ren S ($p < 0,001$). Достовірні відмінності показників PI та IR магістральних ниркових вен у групах А та О не визначались ($p > 0,05$). На 2–3 добу ІТ у групі А спостерігалась 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 О ($p < 0,05$). Натомість у групі О спостерігалась тенденція до прогресування спазму магістральних ниркових вен. Отже інфузія L-аргініну сприяла усуненню венозної вазоконстрикції, що також свідчить про імовірне зменшення ниркової ішемії. На підтвердження цього свідчить достовірне збільшення у групі А погодинного діурезу ($p < 0,05$) (табл. 7).

Кровоплин у печінковій артерії у групі А характеризувався збільшенням, порівняно із групою контролю, показників Vmin та Vmean, які зберігалися на високому рівні і на 2–3 добу ІТ ($p < 0,05$). PI Aher та IR Aher у групі А на 2–3 добу ІТ характеризувалися достовірно зниженням, порівняно із контролем, відповідно ($p < 0,05$) та ($p < 0,01$). У групі О таких змін протягом ІТ не відбувалося (табл. 8).

Отже, інфузія L-аргініну викликає вазоплегію з тенденцією до зростання об'ємного кровоплину в печінковій артерії. Зрозумілий інтерес викликає стан системи вазоактивних медіаторів і маркерів ендотеліальної дисфункції та їх зміни під впливом інфузії L-аргініну. До початку лікування рівні сумарних метаболітів та нітритів/нітратів окремо, між досліджуваними групами не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Таблиця 7

Динаміка показників ниркового кровоплину, діурезу та альдостерону під впливом лікування ($x \pm Sx$)

Показник	Група А, n=25		Група О, n=21		Група К, n=31
	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	1,43±0,06
PI A ren S, у.о.	1,44±0,11	1,41±0,11	1,58±0,10	1,67±0,11*†	1,44±0,06
IR A ren D, у.о.	0,72±0,03	0,71±0,03 [^]	0,72±0,02	0,80±0,02	0,73±0,01
IR A ren S, у.о.	0,72±0,03	0,71±0,03	0,76±0,02	0,78±0,02*†	0,73±0,01
PI V ren D, у.о.	0,91±0,13†††	0,72±0,11†	0,92±0,12†††	0,97±0,12†††	0,42±0,03
PI V ren S, у.о.	0,91±0,13†††	0,71±0,10†† [^]	0,93±0,12†††	0,96±0,07†††	0,38±0,02
IR V ren D, у.о.	0,53±0,05††	0,46±0,04†	0,54±0,05†††	0,57±0,04†††	0,32±0,02
IR V ren S, у.о.	0,53±0,05†††	0,46±0,04†† [^]	0,54±0,05†††	0,58±0,03†††	0,30±0,01
Діурез, мл/год	24,21±2,98	34,42±3,77 [^]	21,90±3,84	21,28±3,81	–

Примітка: † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,01$, ††† – $p < 0,001$ – достовірність відмінностей між групами А та О та контролем; [^] – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами А та О на 2–3 добу ІТ; * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей у групах А та О до і після ІТ

Таблиця 8

Динаміка окремих показників спланхнічного кровоплину під впливом лікування ($x \pm Sx$)

Показник	Група А, n=25		Група О, n=21		Група К, n=31
	До	Після	До	Після	
PI Aher у.о.	1,47±0,07	1,34±0,08†	1,44±0,09	1,59±0,13	1,57±0,04
IR Aher у.о.	0,74±0,02	0,70±0,02††	0,72±0,02	0,76±0,03	0,77±0,01
Q Aher, мл/хв	146,91± 36,96	161,62± 38,49	148,72± 36,88	143,28± 26,20	219,33± 33,10

Примітка: † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між групами А та О та контролем

Рівень сумарних метаболітів та нітритів/нітратів у групах А та О до початку ІТ також не мав достовірних відмінностей від норми ($p > 0,05$). Натомість концентрація ендотеліну у групах О та А достовірно перевищувала норму, ($p < 0,05$) (табл. 9). Отже, хворі досліджуваних груп характеризувались наявністю ознак виразної ендотеліальної дисфункції із переважанням вазоконстрикторного ланцюга над вазодилаторним.

Таблиця 9

Показники вазоактивних медіаторів до початку та на етапах ІТ ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Група А, n=25	Група О, n=21	Група К, n=31
Сумарні метаболіти (мкмоль/л)	34,33±3,08	38,98±8,45	29,29±2,27
Нітрити (мкмоль/л)	1,88±0,16	2,16±0,37	1,80±0,13
Нітрати (мкмоль/л)	31,83±2,79	36,82±8,28	27,50±2,26
Ендотелін (фмоль/л)	0,97±0,28†	1,37±0,55†	0,24±0,01

Примітка: † – $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей між групами А та О та контролем

Вивчення стану метаболітів NO та ендотеліну у групі А на 2–3 добу ІТ визначило достовірне зниження рівню ендотеліну до $0,31 \pm 0,09$ фмоль/л та нітритів до $1,31 \pm 0,10$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Натомість рівень нітратів достовірно збільшився до $47,69 \pm 7,35$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Вміст сумарних метаболітів NO та нітратів на 2–3 добу ІТ у групі А був достовірно вищим, а вміст нітритів достовірно меншим ніж у групі К, відповідно ($p < 0,05$) та ($p < 0,01$) (табл. 10).

Таблиця 10

Показники вазоактивних медіаторів до початку та на етапах ІТ ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Група А, до ІТ	Група А, 2-3 доба ІТ	Група К, n=31
Сумарні метаболіти (мкмоль/л)	34,33±3,08	49,34±6,90†*	29,29±2,27
Нітрити (мкмоль/л)	1,88±0,16	1,31±0,10†**	1,80±0,13
Нітрати (мкмоль/л)	31,83±2,79	47,69±7,35†*	27,50±2,26
Ендотелін (фмоль/л)	0,97±0,28†	0,31±0,09	0,24±0,01

Примітка: † – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групою А та контролем; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей у групі А до і після ІТ

Таким чином інфузія L-аргініну у дітей із септичними станами сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції і змінює баланс вазоконстриктори/вазодилатори на користь вазодилаторів.

5. Апробація результатів дослідження

Нарешті, виникає важливе практичне запитання, чи можуть вплинути всі вищезазначені позитивні зрушення з боку легеневої, регіонарної гемодинаміки, кисневого бюджету, КОС, метаболізму та балансу вазоактивних медіаторів на виходи при септичних ста-

нах у дітей? З метою відповіді на це запитання було проведене порівняння летальності у групах А та О між собою та із прогнозованою летальністю за шкалою SOFA. Отже, прогнозована летальність за шкалою SOFA для хворих груп А та О мала становити до 22 %. У групі О померло 4 пацієнти ($19,0 \pm 9,0$ %), що загалом відповідало прогнозованій імовірності настання летального виходу. Натомість у групі А летальних випадків не було, летальність склала $0,0 \pm 3,4$ %. Таким чином, летальність у групі А була достовірно нижчою, ніж у групі О, ($p < 0,001$), (95 % ДІ 0,37–0,03).

6. Висновки

Таким чином, підводячи підсумок отриманим у дослідженні результатам, маємо зробити наступні висновки:

1. Додавання до ціль-орієнтованої терапії септичних станів інфузії 4,2 % розчину аргініну сприяє усуненню патологічної вазоконстрикції у ниркових судинах та малому колі кровообігу, що приведе до покращення 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 центральної гемодинаміки.

Література

- Watson, R. S. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States [Text] / R. S. Watson, J. A. Carcillo, W. T. Linde-Zwirble, G. Clermont, J. Lidicker, D. C. Angus // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167, Issue 5. – P. 695–701. doi: 10.1164/rccm.200207-682oc
- Leclerc, F. Cumulative influence of organ dysfunction and septic state on mortality of critically ill children [Text] / F. Leclerc, S. Leteurtre, A. Duhamel, B. Grandbastien, F. Proulx, A. Martinot et. al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 171, Issue 4. – P. 348–353. doi: 10.1164/rccm.200405-630oc
- Inwald, D. P. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom – the results of Paediatric Intensive Care Society sepsis audit [Text] / D. P. Inwald, R. Tasker, M. J. Peters, et al. // Archives of Disease in Childhood. – 2009. – № 1. – P. 168–176.
- Folafoluwa, O. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis [Text] / O. Folafoluwa // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, Issue 3. – P. 487–494. doi: 10.1542/peds.2006-2353
- Kutko, M. C. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure [Text] / M. C. Kutko, M. P. Calarco, M. B. Flaherty, R. F. Helmrich, H. M. Ushay, S. Pon, B. M. Greenwald // Pediatric Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 4, Issue 3. – P. 333–337. doi: 10.1097/01.pcc.0000074266.10576.9b
- Balestro, G. M. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath [Text] / G. Balestro, M. Legrand, C. Ince // Current Opinion in Anaesthesiology. – 2009. – Vol. 22, Issue 2. – P. 184–190. doi: 10.1097/aco.0b013e328328d31a
- Trzeciak, S. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts

- for novel therapies, and challenges for clinical trials [Text] / S. Trzeciak, I. Cinel, R. P. Dellinger, N. I. Shapiro, R. C. Arnold, J. E. Parrillo, S. M. Hollenberg // *Academic Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 15, Issue 5. – P. 399–413. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00109.x
8. Elberts, P. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock [Text] / P. Elberts, C. Ince // *Critical Care*. – 2006. – Vol. 10. – P. 221–227.
9. De Backer, D. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches [Text] / D. De Backer, G. Ospina-Tascon, D. Sulgado, R. Favory, J. Creteur, J.-L. Vincent // *Intensive Care Medicine*. – 2010. – Vol. 36, Issue 11. – P. 1813–1825. doi: 10.1007/s00134-010-2005-3
10. De Backer, D. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis [Text] / D. De Backer, J. Creteur, J.-C. Preiser, M.-J. Dubois, J.-L. Vincent // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, Issue 1. – P. 98–104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc
11. Bateman, R. M. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide [Text] / R. M. Bateman, M. D. Sharpe, C. G. Ellis // *Crit. Care*. – 2003. – Vol. 7. – P. 359–373.
12. Bridges, E. Cardiovascular Aspects of Septic Shock [Text] / E. Bridges, M. S. Dukes // *Critical Care Nurse*. – 2005. – Vol. 25. – P. 14–40.
13. Landry, D. W. The pathogenesis of vasodilatory shock [Text] / D. W. Landry, J. A. Oliver // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 354, Issue 8. – P. 588–595. doi: 10.1056/nejmra002709
14. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis [Text] / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348, Issue 2. – P. 138–150. doi: 10.1056/nejmra021333
15. Landry, D. W. The pathogenesis of vasodilatory shock [Text] / D. W. Landry, J. A. Oliver // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 354. – P. 588–595
16. Lamontagne, F. Nitric oxide donors in sepsis: a systematic review of clinical and in vivo preclinical data [Text] / F. Lamontagne, M. Meade, H. K. Ondiveeran et al. // *Shock*. – 2008. – Vol. 30. – P. 653–659.
17. Benjamim, C. Inhibition of Leukocyte Rolling by Nitric Oxide during Sepsis Leads to Reduced Migration of Active Microbicidal Neutrophils [Text] / C. Benjamim, J. Silva, Z. Fortes, M. A. Oliveira, S. H. Ferreira, F. Q. Cunha // *Infection and Immunity*. – 2002. – Vol. 70, Issue 7. – P. 3602–3610. doi: 10.1128/iai.70.7.3602-3610.2002
18. Murray, P. T. Nitric Oxide and Septic Vascular Dysfunction [Text] / P. T. Murray, M. Wylam, J. Umans // *Anesthesia & Analgesia*. – 2000. – Vol. 90, Issue 1. – P. 89–101. doi: 10.1097/00000539-200001000-00021
19. Rats, J. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Causes Myocardial Ischemia in Endotoxemic [Text] / J. Rats et al. // *Circulation Research*. – 1995. – Vol. 76, Issue 3. – P. 418–425. doi: 10.1161/01.res.76.3.418
20. Lundblad, C. Effects of L-arginine on cerebral blood flow, microvascular permeability, number of perfused capillaries, and brain water content in the traumatized mouse brain [Text] / C. Lundblad, P. Bentzer // *Microvascular research*. – 2007. – Vol. 74, Issue 1. – P. 1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.03.001
21. Dobosz, M. Organ Microcirculatory Disturbances in Experimental Acute Pancreatitis. A Role of Nitric Oxide [Text] / M. Dobosz, S. Hac, L. Mionskowska et al. // *Physiol. Res*. – 2005. – Vol. 54. – P. 363–368.
22. Doughty, L. A. Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure [Text] / L. A. Doughty, S. S. Kaplan, J. A. Carcillo // *Critical Care Medicine*. – 1996. – Vol. 7. – P. 1137–1143. doi: 10.1097/00003246-199607000-00012
23. Carcillo, J. A. Nitric oxide production in neonatal and pediatric sepsis. Editorials [Text] / J. A. Carcillo // *Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 27, Issue 6. – P. 1063–1065. doi: 10.1097/00003246-199906000-00017
24. Figueras-Aloy, J. Plasma nitrite/nitrate and endothelin-1 concentrations in neonatal sepsis [Text] / J. Figueras-Aloy, L. Gómez, J. M. Rodríguez-Miguélez et al. // *Acta Paediatrica*. – 2007. – Vol. 92, Issue 5. – P. 582–587. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02511.x
25. Villaplano, S. In vivo arginine production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis [Text] / S. Villaplano, J. Gopal, A. Balasubramanian et al. // *The Am. J. of Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 197–203.
26. Kao, C. C. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis [Text] / C. C. Kao, V. Bandi, K. K. Guntupalli et al. // *Clinical Science*. – 2009. – Vol. 117, Issue 1. – P. 23–30. doi: 10.1042/cs20080444
27. Davis, J. Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Nitric Oxide Bioavailability and Mortality in Sepsis [Text] / J. Davis, C. Darcy, T. Yeo et al. // *PLoS Hub for Clinical Trials*. – 2011. – Vol. 6. – P. e17260.
28. Tyagi, A. The microcirculation in sepsis [Text] / A. Tyagi, A. Kumar Sethi, G. Girota et al. // *Indian J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 53. – P. 281–293.
29. Trzeciak, S. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 hours in patients with sepsis [Text] / S. Trzeciak, J. V. McCoy, R. P. Dellinger, R. C. Arnold, M. Rizzuto, N. L. Abate et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2008. – Vol. 34, Issue 12. – P. 2210–2217. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6
30. Hollenberg, S. M. Bench-to-bedside review: Nitric oxide in critical illness – update 2008 [Text] / S. M. Hollenberg, C. Ince // *Critical Care*. – 2009. – Vol. 13, Issue 4. – P. 218. doi: 10.1186/cc7706
31. Khilnani, P. Pediatric guidelines: summary for resource-limited country [Text] / P. Khilnani, S. Singhi, R. Lodha, I. Santhanam, A. Sachdev, K. Chugh et al. // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 14, Issue 1. – P. 41–52. doi: 10.4103/0972-5229.63029
32. Canpolat, F. Blood L-arginine Levels in Early Respiratory Distress Syndrome [Text] / F. Canpolat et al. // *Pediatric Pulmonology*. – 2005. – Vol. 40, Issue 6. – P. 511–514. doi: 10.1002/ppul.20326
33. Davis, J. S. Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis [Text] / J. S. Davis, N. M. Anstey // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39, Issue 2. – P. 380–385. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181ffd9f7
34. Pottecher, J. Effects of vasoactive agents on the gastrointestinal microcirculation in septic shock [Text] / J. Pottecher, S. Derudder, J. Duranteau // *Intensive Care Medicine*. – 2007. – P. 69–75. doi: 10.1007/978-0-387-49518-7_7
35. De Backer, D. L-arginine and vasopressor agents: when antagonists have unexpected synergistic effect [Text] / D. De Backer // *Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 34, Issue 6. – P. 1847–1849. doi: 10.1097/01.ccm.0000219380.79235.40
36. Nakajima, Y. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia [Text] / Y. Nakajima, N. Baudry, J. Duranteau et al. // *Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 34, Issue 6. – P. 1752–1757. doi: 10.1097/01.ccm.0000218812.73741.6c
37. Berdan, A. S. Is there NO treatment for severe sepsis? [Text] / A. S. Berdan, A. Cauwels // *Libyan J. Med.* – 2007. – Vol. 10. – P. 34–38.

38. Chetty, S. The do's and don'ts of arginine supplementation [Text] / S. Chetty // S.Afr. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 23. – P. 23–25.

39. Luiking, Y. C. Exogenous arginine in sepsis [Text] / Y. C. Luiking, N. E. P. Deutz // Critical Care Medicine. – 2007. – Vol. 35. – P. 557–563.

40. Boerma, C. E. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients [Text] / C. E. Boerma, C. Ince // Intensive Care Medicine. – 2010. – Vol. 36, Issue 12. – P. 2004–2018. doi: 10.1007/s00134-010-1970-x

41. Yeo, T. Safety Profile of L-Arginine Infusion in Moderately Severe Falciparum Malaria [Text] / T. Yeo, D. Lampah, R. Gitawati, E. Tjitra, E. Kenangalem, D. L. Granger et al. // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, Issue 6. – P. e.2347. doi: 10.1371/journal.pone.0002347

42. Luiking, Y. Continuous L-arginine infusion does not deteriorate the haemodynamic condition in patients with severe sepsis [Text] / Y. Luiking, M. Poeze, M. Hendriks et al. // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10, Issue 1. – P. 208.

References

1. Watson, R. S., Carcillo, J. A., Linde-Zwirble, W. T., Clermont, G., Lidicker, J., Angus, D. C. (2003). The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167 (5), 695–701. doi: 10.1164/rccm.200207-682oc

2. Leclerc, F., Leteurtre, S., Duhamel, A., Grandbastien, B., Proulx, F., Martinot, A. et al. (2005). Cumulative Influence of Organ Dysfunctions and Septic State on Mortality of Critically Ill Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171 (4), 348–353. doi: 10.1164/rccm.200405-630oc

3. Inwald, D., Tasker, R., Peters, J. (2009). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom – the results of Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Archives of Disease in Childhood*, 1, 168–176.

4. Odetola, F. O., Gebremariam, A., Freed, G. L. (2007). Patient and Hospital Correlates of Clinical Outcomes and Resource Utilization in Severe Pediatric Sepsis. *PEDIATRICS*, 119 (3), 487–494. doi: 10.1542/peds.2006-2353

5. Kutko, M. C., Calarco, M. P., Flaherty, M. B., Helmrich, R. F., Ushay, H. M., Pon, S., Greenwald, B. M. (2003). Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatric Critical Care Medicine*, 4 (3), 333–337. doi: 10.1097/01.pcc.0000074266.10576.9b

6. Balestra, G. M., Legrand, M., Ince, C. (2009). Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22 (2), 184–190. doi: 10.1097/aco.0b013e328328d31a

7. Trzeciak, S., Cinel, I., Phillip Dellinger, R., Shapiro, N. I., Arnold, R. C., Parrillo, J. E., Hollenberg, S. M. (2008). Resuscitating the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies, and Challenges for Clinical Trials. *Academic Emergency Medicine*, 15 (5), 399–413. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00109.x

8. Elberts, P., Ince, C. (2006). Bench-to bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit. Care*, 10, 221–227.

9. De Backer, D., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Favy, R., Creteur, J., Vincent, J.-L. (2010). Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Medicine*, 36 (11), 1813–1825. doi: 10.1007/s00134-010-2005-3

10. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine, 166 (1), 98–104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc

11. Bateman, R., Sharpe, M., Ellis, C. (2003). Bench-to bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit. Care*, 7, 359–373.

12. Bridges, E., Dukes, M. (2005). Cardiovascular Aspects of Septic Shock. *Critical Care Nurse*, 25, 14–40.

13. Epstein, F. H., Landry, D. W., Oliver, J. A. (2001). The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *New England Journal of Medicine*, 345 (8), 588–595. doi: 10.1056/nejmra002709

14. Hotchkiss, R. S., Karl, I. E. (2003). The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348 (2), 138–150. doi: 10.1056/nejmra021333

15. Landry, D. W., Oliver, J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*, 354, 588–595.

16. Lamontagne, F., Meade, M., Ondiveeran, H. (2008). Nitric oxide donors in sepsis: a systematic review of clinical and in vivo preclinical data. *Shock*, 30, 653–659.

17. Benjamim, C. F., Silva, J. S., Fortes, Z. B., Oliveira, M. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q. (2002). Inhibition of Leukocyte Rolling by Nitric Oxide during Sepsis Leads to Reduced Migration of Active Microbicidal Neutrophils. *Infection and Immunity*, 70 (7), 3602–3610. doi: 10.1128/iai.70.7.3602-3610.2002

18. Murray, P. T., Wylam, M. E., Umans, J. G. (2000). Nitric Oxide and Septic Vascular Dysfunction. *Anesthesia & Analgesia*, 90 (1), 89–101. doi: 10.1097/0000539-200001000-00021

19. Avontuur, J. A. M., Bruining, H. A., Ince, C. (1995). Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Causes Myocardial Ischemia in Endotoxemic Rats. *Circulation Research*, 76 (3), 418–425. doi: 10.1161/01.res.76.3.418

20. Lundblad, C., Bentzer, P. (2007). Effects of l-arginine on cerebral blood flow, microvascular permeability, number of perfused capillaries, and brain water content in the traumatized mouse brain. *Microvascular Research*, 74 (1), 1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.03.001

21. Dobosz, M., Hac, S., Mionskowska, L. et al. (2005). Organ Microcirculatory Disturbances in Experimental Acute Pancreatitis. A Role of Nitric Oxide. *Physiol. Res.*, 54, 363–368.

22. Doughty, L. A., Kaplan, S. S., Carcillo, J. A. (1996). Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Critical Care Medicine*, 24 (7), 1137–1143. doi: 10.1097/00003246-199607000-00012

23. Carcillo, J. A. (1999). Nitric oxide production in neonatal and pediatric sepsis. *Critical Care Medicine*, 27 (6), 1063–1065. doi: 10.1097/00003246-199906000-00017

24. Figueras-Aloy, J., Gómez, L., Rodríguez-Miguélez, J., Jordán, Y., Salvia, M., Jiménez, W., Carbonell-Estrany, X. (2003). Plasma nitrite/nitrate and endothelin-1 concentrations in neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*, 92 (5), 582–587. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02511.x

25. Villaplando, S., Gopal, J., Balasubramanian, A. et al. (2006). In vivo arginine production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis. *The Am. J. of Clin. Nutr.*, 84, 197–203.

26. Kao, C. C., Bandi, V., Guntupalli, K. K., Wu, M., Castillo, L., Jahoor, F. (2009). Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clinical Science*, 117 (1), 23–30. doi: 10.1042/cs20080444

27. Davis, J., Darcy, C., Yeo, T. et al. (2011). Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Nitric Oxide Bioavailability and Mortality in Sepsis. *PloS Hub for Clinical Trials*, 6, e17260.

28. Tyagi, A., Kumar Sethi, A., Girota, G. et al. (2009). The microcirculation in sepsis. *Indian J. Anaesth.*, 53, 281–293.

29. Trzeciak, S., McCoy, J. V., Phillip Dellinger, R., Arnold, R. C., Rizzuto, M., Abate, N. L. et. al. (2008). Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Medicine*, 34 (12), 2210–2217. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6
30. Hollenberg, S. M., Cinel, I. (2009). Bench-to bedside review: Nitric oxide in critical illness – update 2008. *Crit Care*, 13 (4), 218. doi: 10.1186/cc7706
31. Khilnani, P., Singhi, S., Lodha, R., Santhanam, I., Sachdev, A., Chugh, K. et. al. (2010). Pediatric sepsis guidelines summary for resource-limited countries. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 14 (1), 41–52. doi: 10.4103/0972-5229.63029
32. Canpolat, F. E., Yurdakök, M., Yiğit, Ş., Korkmaz, A., Tekinalp, G. (2005). Blood L-arginine Levels in Early Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 40 (6), 511–514. doi: 10.1002/ppul.20326
33. Davis, J. S., Anstey, N. M. (2011). Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis*. *Critical Care Medicine*, 39 (2), 380–385. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181ffd9f7
34. Pottecher, J., Derudder, S., Duranteau, J. (2007). Effects of Vasoactive Agents on the Gastrointestinal Microcirculation in Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, 69–74. doi: 10.1007/978-0-387-49518-7_7
35. Backer, D. D. (2006). l-Arginine and vasopressor agents: When antagonists have unexpected synergistic effects*. *Critical Care Medicine*, 34 (6), 1847–1849. doi: 10.1097/01.ccm.0000219380.79235.40
36. Nakajima, Y., Baudry, N., Duranteau, J., Vicaud, E. (2006). Effects of vasopressin, norepinephrine, and l-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia*. *Critical Care Medicine*, 34 (6), 1752–1757. doi: 10.1097/01.ccm.0000218812.73741.6c
37. Berdan, A. S., Cauwels, A. (2007). Is there NO treatment for severe sepsis? *Libyan J. Med.*, 10, 34–38.
38. Chetty, S. (2010). The do's and don'ts of arginine supplementation. *S.Afr. J. Clin. Nutr.*, 23, 23–25.
39. Luiking, Y. C., Deutz, N. E. P. (2007). Exogenous arginine in sepsis. *Critical Care Medicine*, 35, 557–563.
40. Boerma, E. C., Ince, C. (2010). The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 36 (12), 2004–2018. doi: 10.1007/s00134-010-1970-x
41. Yeo, T. W., Lampah, D. A., Gitawati, R., Tjitra, E., Kenangalem, E., Granger, D. L. et. al. (2008). Safety Profile of L-Arginine Infusion in Moderately Severe Falciparum Malaria. *PLoS ONE*, 3 (6), e2347. doi: 10.1371/journal.pone.0002347

Дата надходження рукопису 18.02.2015

Корсунов Володимир Анатолійович, доктор медичних наук, професор, доцент, кафедра дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail Korsunoff@ukr.net

УДК: 616.716.4-001.5+616.156-001
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.39135

КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ ПРИ ТРАВМАХ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА

© Р. Л. Фурман

Метою даного дослідження було порівняти клінічний перебіг та ефективність лікування переломів нижньої щелепи, що супроводжується пошкодженням нижнього альвеолярного нерва, з використанням традиційних схем лікування з додатковим використанням Nucleo CMP Forte. Використання Nucleo CMP Forte повністю усуває неприємні суб'єктивні симптоми, такі як відчуття печіння, аллодинії (спотворене болю), відчуття поколювання, крампії (посмикування). Рекомендований препарат значно знижує інтенсивність проявів всіх видів сенсорних порушень в зоні іннервації нижнього альвеолярного нерва

Ключові слова: переломи нижньої щелепи, нижній альвеолярний нерв, Нуклео ЦМФ, біль, електрометричне дослідження

The aim of our study became a comparative description of main indicators of pain syndrome in patients with mandibular fractures, accompanied by damage of inferior alveolar nerve using conventional treatment scheme, supplemented by application of Nucleo CMP forte.

Materials and methods. *In order to achieve the indicated objective, we have performed a surgical interference and further post-surgical treatment of 60 patients with angular mandibular fractures, accompanied by clinical picture of damaging inferior alveolar nerve alveolar nerve.*

Results. *The use of Nucleo CMP forte completely eliminates unpleasant subjective symptoms such as burning sensation, allodynia (distorted pain), sensation of tingling, cramp (twitching). There was a slight positive dynamics in the complaints of the patients on disesthetic symptoms in the region of the mandible in the comparison group. In the main group disesthetic symptoms at the end of the observation period were missing, and objective symptoms of inferior alveolar nerve dysfunction had a significant regression. In the main group after treatment a significant positive trend for improving the conduction of the inferior alveolar nerve revealed.*