



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42842 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/715  
A61B 5/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ДІТЕЙ ПРИ ТЯЖКОМУ СЕПСИСІ ТА СЕПТИЧНОМУ ШОКУ

1

(21) u200901208

(22) 16.02.2009

(24) 27.07.2009

(46) 27.07.2009, Бюл. № 14, 2009 р.

(72) ГЕОРГІЯНЦЬ МАРІНЕ АКОПІВНА, КОРСУНОВ  
ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ, СТОЛЯРОВ КОС-  
ТЯНТИН ЄВГЕНОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-  
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб покращення діастолічної функції лівого шлуночка у дітей при тяжкому сепсисі та септичному шоку, що включає використання лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що до комплексу інфузійної терапії додають 6% розчин гідро-

2

роксіетилкрохмалю 130/0,4 "Венофундин" або "Волювен" з розрахунку 20-30 мл/кг маси тіла за 30 хвилин у центральну або периферичну вену за допомогою інфузомату, інфузія триває до досягнення центрального венозного тиску 8-12 мм рт.ст., після чого проводять повторне дослідження центральної гемодинаміки та трансмітрального потоку, і при збільшенні співвідношення максимальних швидкостей ранньо- і пізньодіастолічного наповнення лівого шлуночка Е/А понад 1, подовженні часу DT діагностують покращення діастолічної функції лівого шлуночка, а саме відновлення пасивного діастолічного току крові з лівого передсердя до лівого шлуночка.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до реаніматології і анестезіології дитячого віку, і може бути використана при лікуванні дітей з тяжким сепсисом та септичним шоком.

Сепсис та його ускладнення залишаються актуальною проблемою інтенсивної терапії. Однією з проблем, яка супроводжує септичні стани є розлади гемодинаміки, які, певною мірою, визначають тяжкість стану та прогноз захворювання. Наявність гемодинамічних розладів у хворого на сепсис свідчить про розвиток тяжкого сепсису, або септичного шоку. Провідні фахівці у галузі інтенсивної терапії септичних станів підкреслювали, що однією з причин фатального перебігу септичного шоку є депресія міокарду (Vincent J.L. et al., 1992).

У більшості випадків діагностують та підлягають інтенсивній терапії розлади систолічної функції серця. Проте кількома дослідниками було констатовано наявність не лише систолічної, але і діастолічної дисфункції при тяжкому сепсисі та септичному шоку. Так, за даними Jafri S.M. et al у дорослих пацієнтів спостерігалось збільшення швидкості трансмітрального потоку крові під час систоли передсердь при сепсисі до  $84 \pm 18$  см/сек., а при септичному шоку до  $70 \pm 20$  см/сек, порівняно із  $56 \pm 11$  см/с у групі контролю. Крім цього спостерігалось зменшення співвідношення пікових швидкостей Е до А (Е/А) до  $1,1 \pm 0,3$  при септичному шоку

та до  $1,1 \pm 0,2$  при сепсисі порівняно із  $1,5 \pm 0,4$  у групі контролю (Jafri S., Lavine S., Field B., Bahorozian M., Carlson R., 1990). У пізніших роботах Poelart J. et al та Etchecopar-Chevreuil C. Et al також робиться висновок про те, що при септичному шоку може існувати як ізольована діастолічна дисфункція, так і поєднання систолічної та діастолічної дисфункції міокарду (Poelart J., Declerck C., Vogelaers D., Colardyne F., Visser C.A., 1997; Etchecopar-Chevreuil C. Et al., 2007). Було отримано дані про те, що при септичному шоку також відзначалось зниження співвідношення між піковим систолічним тиском у шлуночку та його систолічним об'ємом, яке у хворих, що вижили збільшувалось, а у хворих, що померли - залишалось низьким (Parker M., Ognibene F., Parrillo J., 1994). Також, нещодавно були отримані дані про те, що у пацієнтів із септичним шоком спостерігається порушення релаксації шлуночків (Bouhemad B., Nicolas-Robin A., Arbelot C. Et al, 2008). Безсумнівно, що тривалість діастоли та кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку є факторами, що лімітують його кровопостачання. У цьому зв'язку цікаво відзначити, що у деяких пацієнтів з септичним шоком спостерігається збільшення сироваткового рівня тропонину I, який є маркером ішемічного пошкодження міокарду (Mehta N. Et al, 2004). У дітей з септичним шоком підвищений рівень тропонину I у

(13) U

(11) 42842

(19) UA

плазмі відмічається у понад 50% пацієнтів та корелює із тяжкістю гемодинамічних розладів (Fenton K. Et al., 2004). Отже, діастолічна дисфункція може суттєво впливати на кровообіг у міокарді та прогноз септичного шоку, і, таким чином, потребує корекції.

Запропоновані сучасною медициною заходи щодо корекції діастолічної дисфункції застосовуються переважно у кардіології при лікуванні хронічної недостатності кровообігу і полягають у призначенні  $\beta$ -блокаторів, інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністів кальцію, блокаторів рецепторів ангіотензину, які при тривалому використанні здатні покращити діастолічну функцію лівого шлуночка (Current perspectives on diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Adeline F. Leite-Moreira Heart, 2006. - №92. - P. 712-718). Проте їх застосування при септичному шоку неможливе, через здатність знижувати артеріальний тиск та серцевий викид. До того ж швидкість розвитку їх впливу на діастолічну функцію не залишає надії на розвиток бажаного ефекту протягом короткого терміну лікування септичного шоку.

Таким чином, на даний час рекомендації щодо покращання діастолічної функції лівого шлуночка при септичному шоку та тяжкому сепсисі взагалі відсутні.

Найбільш близьким та обраним за найближчий аналог є спосіб лікування розладів гемодинаміки при інфекційно-токсичному шоку у дітей, який включає попереднє визначення показників геодинаміки, водно-електролітного стану, осмолярності плазми та введення ізотонічного натрієвміщуючого розчину для відновлення обсягу циркулюючої крові. Здійснюють інфузію розчину Рінгера з лактатом у великих обсягах (Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. Rhee P. Et al J. Trauma, 1998; 44(2): 313-319).

Використання кристалоїдних розчинів також має значну кількість недоліків. Вони знижують колоїдно-осмотичний тиск, сприяють накопиченню рідини у позаклітинному секторі, що призводить до розвитку інтерстиціального набряку легень. Для відновлення обсягу циркулюючої крові кристалоїдних розчинів потрібно в 3-4 рази більше, ніж колоїдних. Таким чином, сольові ізотонічні розчини дуже повільно відновлюють гемодинамічні показники і не впливають на покращення діастолічної функції лівого шлуночка. Крім того, розчин Рінгера з лактатом викликає активацію нейтрофілів і стимулює розвиток каскадних медіаторних механізмів, які лежать в основі синдрому поліорганної недостатності.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу покращення діастолічної функції лівого шлуночка у дітей при тяжкому сепсисі та септичному шоку, в якому за рахунок зміни схеми лікування, досягається відновлення пасивного діастолічного току крові з лівого передсердя до лівого шлуночка, за рахунок чого відбувається покращення діастолічної функції лівого шлуночка.

Поставлена задача вирішується в способі покращення діастолічної функції лівого шлуночка у

дітей при тяжкому сепсисі та септичному шоку шляхом використання лікарських препаратів, згідно з корисною моделлю, до комплексу інфузійної терапії додають 6% розчин гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 «Венофундин» або «Волювен» з розрахунку 20-30мл/кг маси тіла за 30 хвилин у центральну або периферичну вену за допомогою інфузомату, інфузія триває до досягнення центрального венозного тиску 8-12мм рт.ст., після чого проводять повторне дослідження центральної гемодинаміки та трансмітрального потоку, і при збільшенні співвідношення максимальних швидкостей ранньо- і пізньодіастолічного наповнення лівого шлуночка Е/А понад 1, подовження часу DT діагностують покращення діастолічної функції лівого шлуночка, а саме відновлення пасивного діастолічного току крові з лівого передсердя до лівого шлуночка.

Спосіб корекції діастолічної дисфункції у дітей з септичним шоком та тяжким сепсисом, що пропонується, ґрунтується на використанні інфузійної терапії. Пропонується використання колоїдних плазмозамінників - похідних гідроксиетилкрохмалю - 6% розчину ГЕК 130/0,4 («Венофундин» або «Волювен»), 1 літр якого містить 60г/л ГЕК 130/0,4, 154ммоль/л натрію та 154ммоль/л хлору. Осмолярність становить 309мОсмоль/л. Колоїдно-осмотичний тиск дорівнює 18мм рт.ст., тривалість об'ємозамісної дії дорівнює 4-6 годинам, а її об'ємний ефект становить 100%.

Запропонована методика включає наступні етапи. Забезпечується моніторне спостереження за хворими, яке здійснюється шляхом реєстрації ЕКГ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрії, вимірювання систолічного (АТс), діастолічного (АТд) та середнього (САТ) артеріального тиску осцилометричним методом (моніторна система UM-300). Центральний венозний тиск вимірюється методом Вальдмана. Всім пацієнтам проводиться ехокардіоскопія у М-режимі та імпульсове доплерівське сканування трансмітрального кровотоку за допомогою УЗ-сканера. Вимірюють кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка. За формулою Teichholz L et al, (1976) проводять розрахунок кінцево-систолічного (КСО) та кінцево-діастолічного об'ємів (КДО) лівого шлуночка, ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ). Серцевий індекс розраховують за формулою  $CI = I \times ЧСС$ . Також вимірюються параметри трансмітрального кровотоку: максимальні та мінімальні швидкості хвиль раннього діастолічного наповнення (Е) ( $V_{max} E$ ,  $V_{min} E$ ) та передсердної систоли (А) ( $V_{max} A$ ,  $V_{min} A$ ), ЕТ хвиль Е та А, DT (deceleration time) хвилі Е, IVRT (isovolumic relaxation time) лівого шлуночка з наступним розрахунком інтегралів хвиль Е та А -  $VTI E$  та  $VTI A$ . Кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку розраховується за формулою  $КДТЛШ = 1,06 + 15,15 \times VTI \text{ peak} A / VTI \text{ Peak} E$  (Stork T.V., Muller R.M., Piske J.G. et al, 1989). Для оцінки кінцево-діастолічної податливості камери лівого шлуночка використовують діастолічний індекс  $DI = КДТЛШ / КДОЛШ \times 100$ .

При констатації у дитини септичного шоку та тяжкого сепсису у поєднанні з розладами центральної гемодинаміки у вигляді гіповолемії та першо-

го типу діастолічної дисфункції ( $E/A < 1$  до комплексу інфузійної терапії додають 6% розчин гідроксипрохлориду 130/0,4 «Венофундин» або «Воловен» з розрахунку 20-30 мл/кг маси тіла за 30 хвилин у центральну або периферичну вену за допомогою інфузомату. Інфузія триває до досягнення ЦВТ 8-12 мм рт.ст. При досягненні цільових позначок ЦВТ проводять повторне дослідження центральної гемодинаміки та трансмітрального потоку. Збільшення швидкості хвилі  $E$ , та відношення  $E/A$  понад 1, подовження часу  $DT$  свідчить про покращення діастолічної функції лівого шлуночка, а саме про відновлення пасивного діастолічного току крові з лівого передсердя до лівого шлуночка.

Клінічний приклад.

Дитина К, 1 року 3 місяців, маса тіла 10,6 кг. Надійшла до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом: сепсис, септикопемія, правобічна вогнища пневмонія, абсцес передньої черевної стінки. Септичний шок. При надходженні стан дуже тяжкий. Рівень свідомості - сопор (10 балів за шкалою ком Glasgow). Менінгеальні знаки негативні. Температура тіла  $39,5^{\circ}\text{C}$ . Шкіра бліда з мармуровим малюнком. Симптом «блідої плями» 4 сек. Периоральний ціаноз. Заїнтубована. Проводиться ШВЛ. Аускультативно дихання жорстке, з правого боку, у задніх та медіальних відділах вислуховуються дрібно пухирчасті вологі хрипи, крепітація. Тони серця прискорені. ЧСС 140 за 1 хв. Сistolічний шум на верхівці. Пульс на а. *radialis* зниженого наповнення, на центральних артеріях - задовільних якостей. АТ 117/74 мм рт.ст. Живіт м'який. Діурез знижений.

Вміст електролітів у сироватці крові:  $\text{K}^{+}$  5,12 ммоль/л (норма 3,5-5 ммоль/л),  $\text{Na}^{+}$  128,8 ммоль/л (норма 135,0-145,0 ммоль/л),  $\text{Ca}^{++}$  іонізований 0,90 ммоль/л (норма 1,12-1,2 ммоль/л),  $\text{Cl}^{-}$  88 ммоль/л (норма 92-105 ммоль/л). Заключення: гіпонатріємія, гіпокальціємія.

Показники газів та кислотно-основної рівноваги: венозна кров -  $\text{pO}_2$  40,8 мм рт.ст.,  $\text{pCO}_2$  33,2 мм рт.ст.,  $\text{SO}_2$  77,3%,  $\text{pH}$  7,46,  $\text{HCO}_3^{-}$  22,2 ммоль/л,  $\text{BV}$  45,3 ммоль/л,  $\text{BE}$  0. Агир 24,6 ммоль/л (норма  $< 15,0$  ммоль/л). Артеріальна кров:  $\text{pO}_2$  138,1 мм рт.ст.,  $\text{pCO}_2$  27,6 мм рт.ст., 802 99,4%,  $\text{pH}$  7,55,  $\text{HCO}_3^{-}$  23,1 ммоль/л,  $\text{BV}$  47,4 ммоль/л,  $\text{BE} + 2,1$ . Лактат венозної крові 3,84 ммоль/л, лактат артеріальної крові 3,34 ммоль/л (норма  $< 1,0$  ммоль/л). Висновок: респіраторний алкалоз, збільшення аніонного інтервалу за рахунок лактацидозу.

Показники гемодинаміки: ЧСС - 140 уд/хв (норма  $120 \pm 3$ ), САТ - 88,3 мм рт.ст. (норма  $67 \pm 2$ ), ЦВТ - 0,74 мм рт.ст. (норма  $4 \pm 2$ ), КДР - 1,9 см (норма 2,52-2,98), КСР - 1,1 см (норма 1,5-1,9), КДО - 11,2 мл (норма 23-34), КСО - 2,7 мл (норма 6,1-7,6), УО - 8,5 мл (норма 16-25), ХОС - 1,2 л/хв. (норма 1,8-3,2), СІ - 2,3 л/хв. (норма 3,4-6,9), ФВ - 76% (норма 64-76), ІЗПСО -  $3098 \text{ дін/с/см}^{-5}/\text{м}^2$  (норма 800-1600). Висновок: тахікардія, гіподинамічний режим гемодинаміки за рахунок декомпенсованої гіпово-

лемії, систолічна функція збережена (ФВ у нормі), вазоконстрикція.

Показники трансмітрального кровотоку:  $V_{\text{max}} E$  - 77,7 см/с (норма 97,7-118,0),  $V_{\text{min}} E$  - 19,4 см/с. (норма 13,0-17,4),  $ET E$  - 130 мсек. (норма 101,7-143,7),  $VTI E$  -  $5048 \text{ мм}^2$  (норма 4772-6470),  $V_{\text{max}} A$  - 90,4 см/с (норма 56,6-80,3),  $V_{\text{min}} A$  - 26,2 см/с (норма 21,5-41,9),  $ET A$  - 90 мсек (норма 71,1-103,5),  $VTI A$  -  $4284 \text{ мм}^2$  (3094-4394),  $DT E$  - 50 мсек. (68,1-85,5),  $E/A$  - 0,86 (1,25-1,99),  $IVRT$  - 30 мсек (норма 97,0-113,0), КДТЛШ - 13,9 мм рт.ст. (норма 8,8-14,2), ДІ - 0,8 (норма 1,3- 2,9).

Висновок: перший тип діастолічної дисфункції, діастолічна податливість лівого шлуночка знижена.

У поєднанні зі стандартною терапією, яка включала антибіотики широкого спектру дії, інфузію кристалоїдних розчинів, ШВЛ, застосовано препарат 6% ГЕК 130/0,4 «Венофундин» дозою 20 мл на кг маси тіла протягом 30 хвилин у підключичну вену.

Проведено повторне дослідження центральної гемодинаміки та трансмітрального кровотоку.

Показники гемодинаміки: ЧСС - 130 уд/хв (норма  $120 \pm 3$ ), САТ - 92,0 мм рт.ст. (норма  $67 \pm 2$ ), ЦВТ - 9,99 мм рт.ст. (норма  $4 \pm 2$ ), КДР - 2,1 см (норма 2,52-2,98), КСР - 1,2 см (норма 1,5-1,9), КДО - 14,4 мл (норма 23-34), КСО - 3,4 мл (норма 6,1-7,6), УО - 11,1 мл (норма 16-25), ХОС - 1,5 л/хв. (норма 1,8-3,2), СІ - 2,7 л/хв. (норма 3,4-6,9), ФВ - 77% (норма 64-76), ІЗПСО -  $2405 \text{ дін/с/см}^{-5}/\text{м}^2$  (норма 800-1600). Висновок: тахікардія, гіподинамічний режим гемодинаміки за рахунок декомпенсованої гіпово-лемії, систолічна функція збережена (ФВ у нормі), вазоконстрикція. Проте відзначається покращення всіх показників гемодинаміки.

Показники трансмітрального кровотоку:  $V_{\text{max}} E$  - 121,8 см/с (норма 97,7-118,0),  $V_{\text{min}} E$  - 17,1 см/с. (норма 13,0-17,4),  $ET E$  - 120 мсек. (норма 101,7-143,7),  $VTI E$  -  $6240 \text{ мм}^2$  (норма 4772-6470),  $V_{\text{max}} A$  - 89,7 см/с (норма 56,6-80,3),  $V_{\text{min}} A$  - 50,2 см/с (норма 21,5-41,9),  $ET A$  - 80 мсек (норма 71,1-103,5),  $VTI A$  -  $5069 \text{ мм}^2$  (3094-4394),  $DT E$  - 60 мсек. (68,1-85,5),  $E/A$  - 1,36 (1,25-1,99),  $IVRT$  - 60 мсек (норма 97,0-113,0), КДТЛШ - 13,4 мм рт.ст. (норма 8,8-14,2), ДІ - 1,1 (норма 1,3- 2,9).

Висновок: покращення діастолічної функції лівого шлуночка за рахунок збільшення діастолічної податливості.

Побічних ефектів та ускладнень під час інфузії препарату 6% ГЕК 130/0,4 «Венофундин» не відзначалось.

Стан дитини покращився та її було переведено до хірургічного стаціонару, де у подальшому вона одужала.

Таким чином, запропонований спосіб може бути використаний для покращення діастолічної функції лівого шлуночка у дітей при тяжкому сепсисі та септичному шоку.

