

Синдром системного капілярного витоку в пацієнтів з ендогенною інтоксикацією: шляхи вирішення проблеми

О.А. Галушко

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Обговорюється проблема розвитку синдрому системного капілярного витоку (ССКВ) у хворих на тлі ендогенної інтоксикації. Представлено патофізіологічні механізми, клінічна картина та методи лікування цих патологічних станів. Показано ефективність застосування засобів на основі L-аргініну та L-карнітину, зокрема комбінованого препарату Тіворель, у лікуванні ССКВ у хворих на ендогенну інтоксикацію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендогенна інтоксикація, синдром системного капілярного витоку, L-аргінин, L-карнітин.

Capillary leak syndrome in patients with endogenous intoxication: ways to solve the problem

O.A. Halushko

National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The article discusses the problem of systemic capillary leakage syndrome (CLS) in patients with endogenous intoxication. Pathophysiological mechanisms, clinical picture and methods of treatment of these pathological conditions are presented. The effectiveness of drugs based on L-arginine and L-carnitine, in particular the combined drug Tivorel in the treatment of CLS in patients with endogenous intoxication has been shown.

KEY WORDS: endogenous intoxication, systemic capillary leakage syndrome, L-arginine, L-carnitine.

Синдром системной капиллярной утечки у пациентов с эндогенной интоксикацией: пути решения проблемы

А.А. Галушко

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Обсуждается проблема развития синдрома системной капиллярной утечки (ССКВ) у больных на фоне эндогенной интоксикации. Представлены патофизиологические механизмы, клиническая картина и методы лечения этих патологических состояний. Показана эффективность применения средств на основе L-аргинина и L-карнитина, в частности комбинированного препарата Тиворель, в лечении ССКВ у больных эндогенной интоксикацией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенная интоксикация, синдром системной капиллярной утечки, L-аргинин, L-карнитин.

Інтоксикація – це патологічний процес, що виникає внаслідок дії на організм токсичних речовин або ендогенних чинників [1]. Інтоксикація є одним із найпоширеніших клінічних станів, з яким доводиться стикатися в різних галузях медичної практики, як-от токсикологія, хірургія, особливо гнійно-септична, різні напрями внутрішньої медицини й педіатрії, інфекційні захворювання тощо. Незважаючи на очевидність цього патологічного процесу, його точні наукові обриси не повною мірою сформульовані й донині. Це зумовлено низкою об'єктивних причин, серед яких виокремлюють: надзвичайну розмаїтість токсичних чинників і, як наслідок, великий поліморфізм симптомів інтоксикації; складну взаємодію між процесами токсинопродукції та детоксикації в умовах цілісного організму; домінування неспецифічних проявів інтоксикації через універсальність метаболічних наслідків різних інтоксикаційних процесів [2].

Морфологічною основою інтоксикації є субклітинна взаємодія між токсином і рецептором. Наслідками цієї взаємодії є зміна біохімічних процесів і порушення функціонального стану органів і тканин. Умовою розвитку інтоксикації є домінування процесів надходження токсинів іззовні (або утворення їх усередині організму) над можливостями систем детоксикації та їх елімінації. Залежно від джерел надходження токсинів інтоксикації поділяють на екзогенні, ендогенні й ендотоксикози.

У більшості клінічних ситуацій розвиваються *ендогенні інтоксикації*, зумовлені накопиченням токсичних речовин, що утворюються власними клітинами та мікроорганізмами, зокрема:

1) кінцеві продукти обміну речовин (аміак, сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін, молочна кислота, білірубін тощо);

2) біологічно активні речовини та медіатори (інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлини й інші медіатори системної запальної реакції, ейкозаноїди, кініні, серотонін, біогенні аміни тощо);

3) продукти порушеного чи спотвореного метаболізму (ацетон, 2,3-бутиленгліколь, низькомолекулярні жирні кислоти, метилхолантрен тощо);

4) функціонально важливі сполуки, що виявляють свою токсичність у разі потрапляння в кров (жовчні кислоти);

5) речовини, що утворюються в тканинах під час різних патологічних процесів: продукти гідролізу білків (пептиди) при некрозі, ліпідні й хінонові радіотоксини за радіаційного ураження тощо;

6) бактеріальні ендотоксини (ліпополісахариди) й інші бактеріальні модуліни (тейхоєві кислоти, пептидоглікани, манози тощо), які є первинним біохімічним субстратом ендотоксикозу в разі бактеріальної інфекції.

Крім цих токсичних чинників на формування інтоксикаційного синдрому та його клінічних проявів значний вплив мають водно-електролітні, осмотичні й кислотно-основні порушення. Потрібно зазначити, що прояви цих розладів нерідко дуже подібні до симптомів ендотоксикозу й можуть до певної міри визначати вираженість цього симптомокомплексу.

Серед усіх ендогенних інтоксикацій важливе місце посідають ті, що супроводжуються розвитком синдрому системного капілярного витоку (ССКВ) – це втрата внутрішньосудинної рідини до інтерстиційного сектора позаклітинного водного простору [3]. Основними клінічними ознаками ССКВ є артеріальна гіпотензія внаслідок гіповолемії, зростання гемоконцентраційних показників, гіпоальбумінемія без альбумінурії та поява генералізованих набряків [4]. ССКВ тією чи іншою мірою завжди присутній у переважній більшості випадків критичних станів організму людини. Найсильніше він виражений в умовах сепсису та шоку [5].

На сучасному етапі під ССКВ розуміють прогресивне патологічне збільшення капілярної проникності, що спостерігається в умовах патологічних станів і призводить до втрати рідкої частини крові в інтерстиційний сектор позаклітинного водного простору з подальшим розвитком гіповолемії, гіпоперфузії органів і тканин, зменшенням транспорту кисню та швидким формуванням поліорганної дисфункції [6]. У виникненні ССКВ головна роль належить порушенню функцій судинного ендотелію та пов'язаним із ним імунним реакціям і цілій низці медіаторів запалення [7]. Справжня частота ССКВ невідома. Цілком імовірно, що багато випадків капілярного витоку нерозпізнані та позначені як культуронегативний сепсис або пов'язані з альтернативною патофізіологією, зокрема гіпоальбумінемією [8].

Патофізіологія та клінічна картина

Усі захворювання, що спричиняють синдром капілярного витоку, мають однакову основну патофізіологічну аномалію – підвищення проникності капілярів для білків. Унаслідок цього відбувається втрата багатої на білки рідини з внутрішньосудинного в інтерстиційний простір. Ще в 70-х роках минулого століття Atkinson і співавтори показали, що вже в перші 12 годин може відбуватися вихід із внутрішньосудинного простору в інтерстицій від 30 до 50 % молекул альбуміну [9]. Здатність ендотелію служити бар'єром між внутрішньосудинним й інтерстиційним просторами описана в багатьох дослідженнях [10-12]. У всіх випадках вважають, що основною причиною капілярного витоку є гіперцитокінемія [8].

Описані патофізіологічні механізми спричиняють виникнення численних клінічних проявів ССКВ, як-от генералізовані набряки та гемодинамічні порушення (рис.).

Підвищення проникності капілярів сприяє переміщенню багатої на білки рідини з внутрішньосудинного в інтерстиційний простір. Подальше зниження внутрішньосудинного об'єму зумовлює гіпотензію різного ступеня тяжкості. Гіпотензія спричиняє зниження перфузії в нирках, що призводить до преренального гострого ураження нирок або гострого тубулярного некрозу в тяжких випадках [8]. Самі цитокіни також можуть зумовлювати ураження нирок. Накопичення багатої на білки рідини в інтерстиційному просторі спричиняє системний точковий набряк, випоти грудної та черевної порожнин, некардіогенний набряк легень та/або гострий респіраторний дистрес-синдром у легенях, шлунку, кишківнику та його

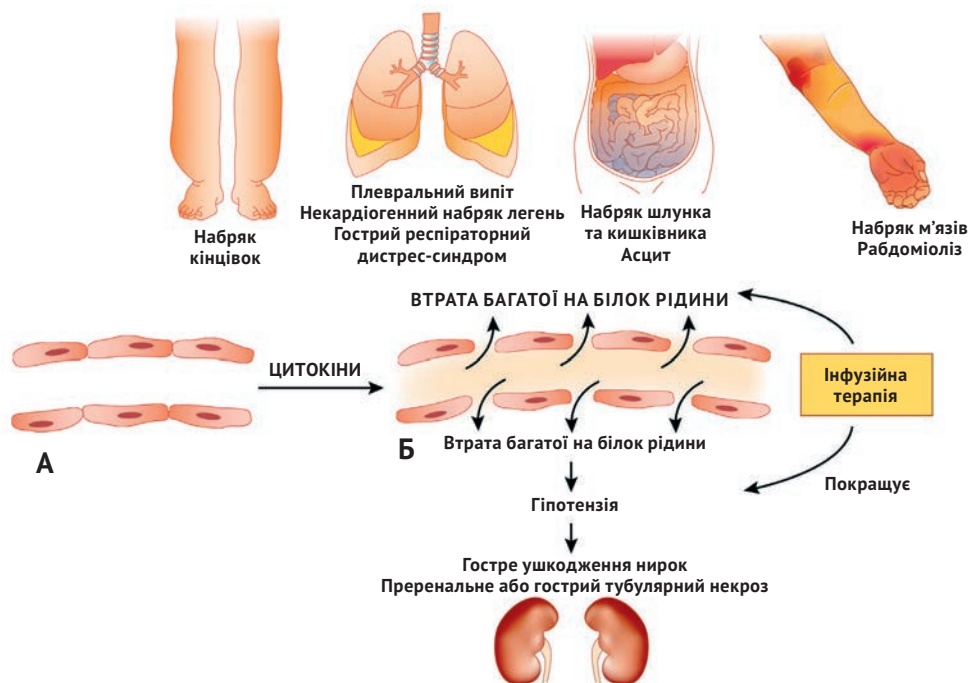


Рис. Клінічні прояви синдрому капілярного витоку (за E. Siddall і співавт., 2017)

Примітки: А – у стані спокою проникність капілярів є нормальною, а переміщення рідини та білків із внутрішньосудинного в інтерстиційний простір обмежено.

Б – у відповідь на дію цитокінів збільшується проникність судин і розвиваються генералізовані набряки.

м'язах, що подеколи може призвести до рабдоміолізу. Об'ємна реанімація здатна збільшити внутрішньосудинний об'єм і таким чином покращити кров'яний тиск і функцію нирок. Водночас об'ємна реанімація збільшує й об'єм інтерстицію, через що потенційно посилює випіт, погіршує системний набряк, набряк легень, кишківника та його м'язів [8].

Втрата багатої на білки рідини з внутрішньосудинного простору зумовлює виснаження внутрішньосудинного об'єму, що призводить до вторинної активації реніну, ангіотензину й альдостеронової системи, симпатичної нервової системи та вивільнення вазопресину. У результаті затримка натрію та води спричиняє системний набряк і ексудативний серозний випіт [13]. На додаток до гіпотензії наслідком гіперцитокінемії може бути розвиток гострої ниркової недостатності [14].

Лікування

Із практичного погляду важливими є шляхи (механізми) детоксикації, серед яких найвідомішими є:

- 1) екскреторні механізми (виведення із сечею, видихуванням повітрям, умістом шлунково-кишкового тракту);
- 2) метаболічні механізми (утилізація кетонових тіл);
- 3) імунні механізми (поглинання токсинів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи, зв'язування нейтралізуювальними антитілами тощо);

Зважаючи на потенційно небезпечні результати прогресивної інтоксикації, детоксикація залишається одним з основних напрямів сучасної інтенсивної терапії, а одним з її головних методів є інфузійна терапія.

Інфузійна терапія

Обов'язковою в лікуванні екзо- й ендотоксикозів є гемодилуція, що передбачає парентеральне водне навантаження розчинами класичних і сучасних «збалансованих» кристалоїдів (ізотонічний розчин натрію хлориду, розчини Рінгера, Рінгера-лактат, Рінгера-малат тощо) та багатокомпонентними препаратами (Реосорбілакт, Ксилат). Інфузійна програма визначається індивідуально з урахуванням рівня гематокриту, стану хворого, тяжкості отруєння та наявної супутньої патології. У більшості випадків добовий об'єм інфузії становить 30-35 мл/кг маси тіла [15].

Виконується також «наводнення» рідиною перорально або через зонд. Це сприяє зменшенню концентрації токсичної речовини в крові та прискорює її виведення із сечею. Форсований діурез полягає в інтенсивному «наводненні» хворого з наступною стимуляцією діурезу невеликими дозами сечогінних препаратів, що забезпечує лікувальну поліурію й посилене виведення токсичних речовин нирками [16].

Пацієнти із ССКВ мають високий ризик розвитку некардіогенного набряку легень під час введення рідини. У деяких пацієнтів набряк легень розвивається після стабілізації артеріального тиску внаслідок повернення інтерстиційної рідини у внутрішньосудинний простір. Через це під час об'ємної реанімації рекомендується стратегія обмеження рідини [14].

Слід зауважити, що згідно з результатами міжнародного дослідження RheoSTAT Pneumonia розчин Реосорбілакт не спричиняє набряку легень під час лікування позагоспітальної пневмонії [17].

У початковій клінічній картині часто домінують гіпотензія, шок і гостре ураження нирок. У цих пацієнтів пріоритетним є підвищення артеріального тиску для оптимізації перфузії органів. Початкова стратегія полягає в уведенні болюсів кристалічних розчинів із метою забезпечення мінімального ефективного об'єму, який оптимізує артеріальний тиск. Щоб обмежити розширення об'єму інтерстиційної рідини, варто застосовувати стратегію обмеження рідини. Наступним кроком у лікуванні стійкої гіпотензії може бути використання вазопресорів. У тяжких випадках може знадобитися підтримувальна терапія з інвазивною та неінвазивною вентиляцією, а також гемодіаліз [8].

На додаток до інфузійної терапії було продемонстровано ефективність стероїдної терапії. Оскільки синдром капілярного витоку вважається цитокинопосередкованим захворюванням, перевага стероїдів, імовірно, пов'язана з їхньою здатністю зменшувати експресію кількох цитокінів [18].

Сучасні лікарські засоби

Крім активної інфузійної терапії у хворих на інтоксикаційний синдром у разі приєднання ССКВ, великого значення набуває застосування речовин, що мають стабілізуючу дію на функцію ендотелію. Серед цих речовин значне місце посідають препарати на основі L-аргініну.

L-аргінін належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним регулятором численних функцій організму. Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) проявляється в регуляції обміну речовин і процесів енергозабезпечення, відіграє значну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін підвищує вміст у крові інсуліну, глюкагону, СТГ і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліамінів, залучається до процесів фібринолізу та має мембраностабілізуючу дію. L-аргінін знижує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез молекул протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, попереджуючи таким чином утворення та розвиток атеросклеротичних бляшок, а також пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації клітин судинної стінки. Унаслідок усіх цих процесів знижується густина та покращується мікроциркуляція крові в зонах порушеного кровопостачання, перебіг метаболічних процесів у зонах уражень [12].

L-аргінін є попередником для синтезу оксиду азоту (NO). NO є повсюдно поширеним медіатором, утвореним сімейством ферментів, які називаються NO-синтазами (NOS). У мозку NO діє як нейромедіатор, в імунній системі – як посередник захисту господаря, а в серцево-судинній системі опосередковує захисні ефекти інтактного ендотелію, діючи як вазодилатор і ендогенна, антиагренна молекула. Було показано, що внутрішньовенне або дієтичне (пероральне) введення відносно великих доз L-аргініну сприяє посиленому утворенню NO в осіб із порушенням функції ендотелію на початковому етапі. У кількох контрольованих клінічних дослідженнях було показано, що тривале застосування L-аргініну покращує симптоми серцево-судинних захворювань [19].

Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, протирадикальну, дезінтоксикаційну дію, є активним регулятором проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Доза 3-8 г/добу є безпечною та не спричиняє побічних ефектів у людей [19].

L-аргінін є основною ендогенною амінокислотою. Його значна метаболічна роль як продукту детоксикації аміаку, метаболіту циклу сечовини, попередника білків, орнітину, сечовини та креатиніну, а також амінокислоти, яка бере участь у формуванні активних ферментних центрів, дуже добре встановлена. Більшість експериментальних і клінічних досліджень демонструють сприятливий вплив L-аргініну на ендотелій у разі станів, пов'язаних із його гіпофункцією, а отже, зі зниженим синтезом NO. Деякі клінічні дослідження за участю здорових добровольців або пацієнтів, які страждають на гіпертензію та цукровий діабет, вказують на те, що ця амінокислота здатна регулювати судинний гомеостаз. Окрім того, експерименти, проведені на тваринах, і дані *in vitro* свідчать, що L-аргінін може мати комплексну антиагрегаційну, антикоагулянтну та профібринолітичну дію [20].

Аргінін є доведено безпечною речовиною для більшості пацієнтів. Зокрема, С.І. McNeal і співавтори (2016) показали, що добавки аргініну безпечно використовувалися у вразливих групах населення, як-от вагітні жінки, недоношені діти й особи з муковісцидозом. Кілька останніх досліджень продемонстрували сприятливий вплив аргініну на людей з ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом. У сукупності дані свідчать про те, що аргінін є безпечною речовиною, яка зазвичай добре переноситься пацієнтами [21].

Із 2008 року L-аргінін став випускатися в Україні під назвою Тівортін і відразу знайшов своїх прихильників [22]. Відтоді його ефективність була продемонстрована при лікуванні багатьох хворих з інтоксикаційним синдромом. Зокрема, доведено ефективність Тівортину при синдромі діабетичної стопи [23], гіпертонічній хворобі в поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу [24], гіпертонічній хворобі на тлі хронічного обструктивного захворювання легень [25], у разі хронічної печінкової недостатності на тлі цирозу печінки [26] тощо.

Іншою речовиною, здатною покращити стан хворих із ССКВ на тлі інтоксикації, є L-карнітин (левокарнітин).

L-карнітин – це ендогенна молекула, яка бере участь у метаболізмі жирних кислот, транспортує ланцюги жирних кислот у мітохондріальний матрикс, даючи клітинам змогу розщеплювати жир і отримувати енергію з накопичених жирових запасів [27]. У своєму дослідженні J. Pekala та співавтори (2011) продемонстрували сприятливий вплив L-карнітину в різних клінічних ситуаціях і при застосуванні різних методів лікування. Оскільки L-карнітин і його ефіри допомагають зменшити окислювальний стрес, їх запропонували для лікування багатьох захворювань, зокрема серцевої недостатності, стенокардії та надлишкової ваги [27].

Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі

кетонів тїл. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від наявності достатньої кількості цієї речовини. Експериментальні дослідження показали, що за деяких умов, як-от стрес, гостра ішемія й міокардит, відбувається зниження рівня левокарнітину в міокардіальній тканині [28]. Проведено велику кількість досліджень на тваринах, у яких підтверджено позитивну дію левокарнітину за різних індукованих кардіальних розладів: гостра та хронічна ішемія, декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність унаслідок міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність (таксани, адриаміцин тощо).

У великому огляді G. Fortin (2011) було продемонстровано, що L-карнітин знижує рівень окислювального стресу, активацію імунних клітин і цілісність епітеліального бар'єра. При цьому аналіз досліджень показує високу безпечність застосування препарату [29].

Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин також посилює окислення вуглеводів у циклі трикарбонів кислот Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах – окиснення амінокислот із розгалуженим ланцюгом. Отже, левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів і кетонів тїл [12].

Цікаво, що L-карнітин має власні детоксикаційні властивості. Його успішно застосовують у разі отруєнь вальпроєвою кислотою [30], а нещодавно N.A. Sherif і співавтори (2020) продемонстрували, що L-карнітин може використовуватися в лікуванні гострої токсичності теофіліну [31]. Левокарнітин видаляє токсичні метаболіти ацетил-КоА з мітохондрій, а L-аргінін зменшує негативний вплив окислювального стресу на ендотелій коронарних судин, індукує утворення NO, відновлює функцію ендотелію [12].

Повідомляється також про нефропротекторну роль L-карнітину завдяки його антиоксидантним, протизапальним і антиапоптотичним властивостям у разі різних інтоксикацій і ятрогенних ушкоджень нирок. Зокрема, A. Jafari та співавтори (2013) показали, що інгібування утворення активних форм кисню, перекисне окислення ліпідів, ремоделювання й апоптоз матриксу, протизапальні властивості та покращення дефіциту карнітину є ймовірними нефропротекторними механізмами L-карнітину при інтоксикаціях і отруєннях нефротоксичними речовинами [32].

Отже, представлений огляд літератури свідчить, що L-аргінін та L-карнітин за своїми властивостями й основними клінічними ефектами можуть бути корисними в лікуванні ССКВ. Слід зазначити, що з 2016 року в Україні

випускається комплексний препарат, що містить обидві ці амінокислоти, – Тіворель («Юрія-Фарм») [22].

Тіворель – препарат наступного покоління, що презентували в ході III Міжнародного конгресу з інфузійної терапії в Києві в жовтні 2016 року. Це донатор NO L-аргінін, посилений дією L-карнітину та поданий у вигляді готового розчину для інфузії: 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Такий склад препарату задовольняє потребу впливу на основні патогенетичні ланки ССКВ за інтоксикацій різного генезу – ендотеліальну та кардіальну дисфункції (нормалізація енергозабезпечення кардіоміоцита) [33]. Зокрема, в численних дослідженнях було показано ефективність Тіворелю при станах, що супроводжуються інтоксикаційним синдромом та/або ССКВ: у хворих на діабетичну ретинопатію [34]; пневмонію, спричинену COVID-19 [35]; ішемічну хворобу серця [36] та в інтенсивній терапії політравми [37].

Застосування Тіворелю в комплексному лікуванні пацієнтів із комбінованою патологією серцево-судинної системи видається цілком обґрунтованим і перспективним. Потрібні додаткові клінічні дослідження використання цього препарату у хворих з інтоксикацією та ССКВ.

Висновки

Різноманітний набір захворювань може спричинити ССКВ. Загальною патофізіологічною аномалією для кожного захворювання є підвищення проникності судин для білків через гіперцитокінемію.

Це збільшення проникності судин призводить до втрати багатої на білки рідини з внутрішньосудинного в інтерстиційний простір, що зумовлює виснаження внутрішньосудинного об'єму та розширення інтерстиційного об'єму. Втрата рідини з внутрішньосудинного простору спричиняє гіповолемію та преренальну азотемію. Накопичення рідини в інтерстиційному просторі призводить до системного точкового набряку та вісцерального випоту в легких випадках, а в тяжких випадках розвиваються некардіогенний набряк легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, рабдоміоліз і набряк кишківника [8].

Представлений огляд літератури свідчить, що одним зі шляхів вирішення проблеми ССКВ у хворих на ендогенну інтоксикацію є застосування препаратів, які містять L-аргінін та L-карнітин. Їх використання в комплексній терапії цих станів впливає на різні ланки патогенезу ССКВ й інтоксикації (стабілізація функції ендотелію, продукція NO, власна детоксикаційна активність тощо) й добре переноситься хворими. Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити біохімічні, фармакологічні та фізіологічні реакції на введення комплексного препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель) у цієї категорії пацієнтів.

Література

- Атаман О.В. Патолофізіологія: в 2-х т. – Т. 1. Загальна патологія. Вид. 3-ге. – Вінниця: Нова книга, 2018. – 584 с.
- Бондарь М.В. Физиология и патология водно-электролитного обмена. В кн.: Руководство по интенсивной терапии под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. – К.: Вища школа, 2004. – С. 251-311.
- Могильник А.І. Синдром системного капілярного витоку у пацієнтів в критичних станах. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018; 18 (1): 323-326.
- Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological Reviews*. 2006; 86: 279-367.
- Su J., Zhang Y., Hu W. The current opinions of capillary leak syndrome. *Open Journal of Clinical Diagnostics*. 2015; 5: 14-19.
- Cordemans C., et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care*. 2012 Jul 5; 2 (Suppl. 1).
- Могильник А.І. Дисфункція ендотелію та порушення мікроциркуляції в пацієнтів на перитонеальному діалізі. *Актуальні питання сучасної медицини*. 2009; 9 (4): 141.
- Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017 Jul; 92 (1): 37-46. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28318635.
- Atkinson J.P., Waldmann T.A., Stein S.F., et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56: 225-239.
- Dejana E., Tournier-Lasserre E., Weinstein B.M. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev. Cell*. 2009; 16: 209-221.
- Komarova Y., Malik A.B. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 463-493.
- Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. *Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії*. – К.: Книга-плюс, 2020. – 304 с.
- Fabregues F., Balasch J., Gines P., et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 994-999.
- Kapoor P., Greipp P.T., Schaefer E.W., et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 905-912.
- Шлапак І.П., Нетяженко В.З., Галушко О.А. *Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини*. – К.: Логос, 2013. – 308 с.
- Кабачна А.В., Матюха Л.Ф., Шелкова Е.В. Інфузійні препарати в практиці роботи сімейного лікаря. *Укр. хіміотерапевтич. журнал*. 2012; 4 (27): 190-191.
- Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Курик Л.М. та ін. Перші результати міжнародного багатозацентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CP0698 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт у комплексній терапії пневмонії. *Здоров'я України*. 2021; 5 (498): 18-21.
- Almawi W.Y., Beyhum H.N., Rahme A.A., Rieder M.J. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J. Leukoc. Biol.* 1996; 60: 563-572.
- Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *Altern. Ther. Health Med.* 2014 May-Jun; 20 (3): 48-54. PMID: 24755570.
- Cylwik D., Mogielnicki A., Buczko W. L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacol. Rep.* 2005 Jan-Feb; 57 (1): 14-22. PMID: 15849373.
- McNeal C.J., Meiningner C.J., Reddy D., Wilborn C.D., Wu G. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J. Nutr.* 2016 Dec; 146 (12): 2587S-2593S. doi: 10.3945/jn.116.234740. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27934649.
- Календар знаменних дат і подій в анестезіології та медицині невідкладних станів / За ред. професора О.А. Галушка. – К.: Видавель Заславський О.Ю., 2022. – 248 с.
- Шлапак І.П., Галушко О.А. Досвід застосування Тівортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2011; 2 (815): 61-64.
- Бойко В.В., Білецький С.В., Казанцева Т.В., Петринич О.А. Метаболічні ефекти Корвітину і Тівортину у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 1: 50-54.
- Крайдашенко О.В., Тягла О.С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Патологія*. 2019; 3 (47): 387-394.
- Русин В.І., Авдеев В.В., Сірчак Є.С., Пошегорова Н.В. Застосування препарату L-аргініну «Тівортін» у лікуванні хворих із хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2010; 38: 123-126.
- Pekala J., Patkowska-Sokoła B., Bodkowski R., Jamroz D., Nowakowski P., Lochyński S., Librowski T. L-carnitine – metabolic functions and meaning in humans life. *Curr. Drug Metab.* 2011 Sep; 12 (7): 667-78. doi: 10.2174/138920011796504536. PMID: 21561431.
- Evans A.M., Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42 (11): 941-67. doi: 10.2165/00003088-200342110-00002. PMID: 12908852.
- Fortin G. L-carnitine and intestinal inflammation. *Vitam. Horm.* 2011; 86: 353-66. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00015-0. PMID: 21419279.
- Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann. Pharmacother.* 2010 Jul-Aug; 44 (7-8): 1287-93. doi: 10.1345/aph.1P135. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20587742.

References

- Ataman O.V. Patofiziologiya: T. 1. Zahalna patolohiya. [Pathophysiology: Vol. 1. General pathology]. 3rd edition. – Vinnytsia: Nova knyga, 2018. – 584 p.
- Bondar M.B. Fiziologiya i patologiya vodno-elektrolitnogo obmena. V kn.: Rukovodstvo po intensivnoy terapii pod red. A.I. Treshchinskogo, F.S. Glumchera [Physiology and pathology of water and electrolyte metabolism. In the book: Guide to Intensive Care, ed. A.I. Treshchinsky, F.S. Glumcher]. – K.: Vyshcha shkola, 2004. – P. 251-311.
- Mohylnyk A.I. Syndrom systemnoho kapylarneho vytyoku u patsiyentiv v krytychnykh stanakh [Systemic capillary leakage syndrome in critically ill patients]. *Current Issues of Modern Medicine*. 2018; 18 (1): 323-326.
- Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological Reviews*. 2006; 86: 279-367.
- Su J., Zhang Y., Hu W. The current opinions of capillary leak syndrome. *Open Journal of Clinical Diagnostics*. 2015; 5: 14-19.
- Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., Malbrain M.L. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care*. 2012 Jul 5; 2 (Suppl. 1).
- Mohylnyk A.I. Dysfunktsiya endoteliyu ta porushennya mikrotsyrkulyatsiyi v patsiyentiv na perytonealnomu dialyzi [Endothelial dysfunction and microcirculation disorders in patients on peritoneal dialysis]. *Current Issues of Modern Medicine*. 2009; 9 (4): 141.
- Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017 Jul; 92 (1): 37-46. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28318635.
- Atkinson J.P., Waldmann T.A., Stein S.F., et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56: 225-239.
- Dejana E., Tournier-Lasserre E., Weinstein B.M. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev. Cell*. 2009; 16: 209-221.
- Komarova Y., Malik A.B. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 463-493.
- Polishchuk M.Y., Halushko O.A., Gumeniuk M.I., Trishchinska M.A. *Infuziynna terapiya v nevrolohiyi i neyrokhirurhiyi* [Infusion therapy in neurology and neurosurgery]. Kyiv: Knyha-plyus, 2020. – 304 p.
- Fabregues F., Balasch J., Gines P., et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 994-999.
- Kapoor P., Greipp P.T., Schaefer E.W., et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 905-912.
- Shlapak I.P., Netyazhenko V.Z., Halushko O.A. *Infuziynna terapiya v praktytsi likarya vnutrishnoyi medytsyny* [Infusion therapy in the practice of internal medicine]. Kyiv: Logos, 2013. – 308 p.
- Kabachna A.V., Matyukha L.F., Shelkova E.V. Infuziynni preparaty v praktytsi roboty simeynoho likarya [Infusion drugs in the practice of family medicine]. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal*. 2012; 4 (27): 190-191.
- Feshchenko Yu.I., Gumeniuk M.I., Kuryk L.M. ta in. Pershi rezultaty mizhnarodnoho bahatotsentrovoho klinichnoho doslidzhennya RheoSTAT-CP0698 shchodo efektyvnosti ta bezpeky infuziynnoho rozchynu Reosorbilakt u kompleksniy terapiyi pnevmonii [The first results of the international multicenter clinical trial RheoSTAT-CP0698 on the efficacy and safety of Reosorbilact infusion solution in the complex therapy of pneumonia]. *Health of Ukraine*, 2021; 5 (498): 18-21.
- Almawi W.Y., Beyhum H.N., Rahme A.A., Rieder M.J. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J. Leukoc. Biol.* 1996; 60: 563-572.
- Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *Altern. Ther. Health Med.* 2014 May-Jun; 20 (3): 48-54. PMID: 24755570.
- Cylwik D., Mogielnicki A., Buczko W. L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacol. Rep.* 2005 Jan-Feb; 57 (1): 14-22. PMID: 15849373.
- McNeal C.J., Meiningner C.J., Reddy D., Wilborn C.D., Wu G. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J. Nutr.* 2016 Dec; 146 (12): 2587S-2593S. doi: 10.3945/jn.116.234740. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27934649.
- Kalendar znamennykh dat i podiy v anesteziologii ta medytsini nevidkladnykh staniv / Za red. profesora O.A. Galushka. – K.: Vydavets Zaslavskiy O.Yu., 2022. – 248 s.
- Shlapak I.P., Galushko O.A. Dosvid zastosuвання Тівортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2011; 2 (815): 61-64.
- Boyko V.V., Biletsky S.V., Kazantseva T.V., Petrynych O.A. Metabolichni efekty Korvitynu i Tivortynu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu v poedydnanni zi stabilnoyu ishemichnoyu khvoroboyu seretsya ta cukrovym diabetom 2 typu [Metabolic effects of Korvityn and Tivortin in patients with hypertension in combination with stable coronary heart disease and type 2 diabetes]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 1: 50-54.
- Kraidashenko O.V., Tyagla O.S. Klinichna efektyvnist ekzohennoho L-arhininu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu na tli khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoruyuvannya lehen [Clinical efficacy of exogenous L-arginine in patients with hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pathology*. 2019; 3 (47): 387-394.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

31. Sherif N.A., El-Banna A.S., ElBourini M.M., Khalil N.O. Efficacy of L-carnitine and propranolol in the management of acute theophylline toxicity. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2020 Mar 11; 9 (1): 45-54. doi: 10.1093/toxres/taaa002. PMID: 32440337; PMCID: PMC7233323.
32. Jafari A., Dashti-Khavidaki S., Khalili H., Lessan-Pezeshki M. Potential nephroprotective effects of L-carnitine against drug-induced nephropathy: a review of literature. *Expert Opin. Drug Saf*. 2013 Jul; 12 (4): 523-43. doi: 10.1517/14740338.2013.794217. Epub 2013 May 8. PMID: 23656498.
33. Площенко Ю.О., Клігуненко О.М. Роль та місце кардіопротекції з використанням сучасних інфузійних препаратів у періопераційному періоді. *Медицина невідкладних станів*. 2017; 6 (85): 16-25.
34. Швед М.І., Гринчук У.І., Піговська Ю.А., Швед А.М., Геряк С.М. Ендотелій-протекторна ефективність Тіворелю у хворих на діабетичну ретинопатію. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 2: 194-201.
35. Мороз Л.В., Ходос Е.М., Кульчак О.І., Чижкевич І.В. Ефективність комбінованої терапії препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт у пацієнтів із пневмонією, спричиненою COVID-19: клінічні випадки. *Новини медицини та фармації*. 2021; 1, 2: 10-15.
36. Шумаков В.О. Ефективність терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця із застосуванням фіксованої комбінації L-аргініну та L-карнітину з точки зору доказової медицини. *Огляд міжнародних наукових джерел. Укр. мед. часопис*. 2021; 3 (143): 2-6.
37. Криштафор Д.А., Клігуненко О.М. Використання комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину «Тіворель» в інтенсивній терапії політравми. *Медичний форум*. 2017; 12: 40-44.
26. Rusin V.I., Avdeev V.V., Sirchak E.S., Poshegorova N.V. Zastosuvannya preparatu L-argininu "Tivortin" u likuvanni khvorykh iz khronichnoyu pechinkovoyu nedostatnistyu na foni tsyrozhu pechinky [The use of L-arginine "Tivortin" in the treatment of patients with chronic liver failure on the background of liver cirrhosis]. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, series "Medicine"*. 2010; 38: 123-126.
27. Pekala J., Patkowska-Sokoła B., Bodkowski R., Jamroz D., Nowakowski P., Lochyński S., Librowski T. L-carnitine – metabolic functions and meaning in humans life. *Curr. Drug Metab*. 2011 Sep; 12 (7): 667-78. doi: 10.2174/138920011796504536. PMID: 21561431.
28. Evans A.M., Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin. Pharmacokinet*. 2003; 42 (11): 941-67. doi: 10.2165/00003088-200342110-00002. PMID: 12908852.
29. Fortin G. L-carnitine and intestinal inflammation. *Vitam. Horm*. 2011; 86: 353-66. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00015-0. PMID: 21419279.
30. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann. Pharmacother*. 2010 Jul-Aug; 44 (7-8): 1287-93. doi: 10.1345/aph.1P135. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20587742.
31. Sherif N.A., El-Banna A.S., ElBourini M.M., Khalil N.O. Efficacy of L-carnitine and propranolol in the management of acute theophylline toxicity. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2020 Mar 11; 9 (1): 45-54. doi: 10.1093/toxres/taaa002. PMID: 32440337; PMCID: PMC7233323.
32. Jafari A., Dashti-Khavidaki S., Khalili H., Lessan-Pezeshki M. Potential nephroprotective effects of L-carnitine against drug-induced nephropathy: a review of literature. *Expert Opin. Drug Saf*. 2013 Jul; 12 (4): 523-43. doi: 10.1517/14740338.2013.794217. Epub 2013 May 8. PMID: 23656498.
33. Ploshchenko Yu.O., Kligenenko O.M. Rol ta mistse kardioprotektsiyi z vykorystanniam suchasnykh infuziynykh preparativ u perioperatsiyonomu periodi [The role and place of cardioprotection with the use of modern infusion drugs in the perioperative period]. *Emergency Medicine*. 2017; 6 (85): 16-25.
34. Shved M.I., Grinchuk V.I., Pigovskaya Y.A., Shved A.M., Geryak S.M. Endotelijprotektorna efektyvnist Tivorelyu u khvorykh na diabetychnu retynopatiyu [Endothelium-protective efficacy of Tivorel in patients with diabetic retinopathy]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018; 2: 194-201.
35. Moroz L.V., Khodosh E.M., Kulchak O.I., Chishkevich I.V. Efektyvnist kombinovanoi terapiyi preparatamy Ksavron, Tivorel i Reosorbilakt u patsiyentiv iz pnevmoniyeyu, sprychynenoyu COVID-19: klinichni vypadky [Efficacy of combination therapy with Xavron, Tivorel and Reosorbilakt in patients with pneumonia caused by COVID-19: clinical cases]. *News of Medicine and Pharmacy*. 2021; 1, 2: 10-15.
36. Shumakov V.O. Efektyvnist terapiyi patsiyentiv z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya iz zastosuvanniam fiksovanoyi kombinatsiyi L-argininu ta L-karnitynu z tochky zoru dokazovoyi medytsyny. Ohlyad mizhnarodnykh naukovykh dzherel [Efficacy of treatment of patients with coronary heart disease using a fixed combination of L-arginine and L-carnitine in terms of evidence-based medicine. Review of international scientific sources]. *Ukr. Medical Journal*. 2021; 3 (143): 2-6.
37. Kristafor D.A., Kligenenko O.M. Vykorystannya kombinovanoho preparatu L-argininu ta L-karnitynu "Tivorel" v intensyvnii terapiyi politravmy [The use of the combined drug L-arginine and L-carnitine "Tivorel" in the intensive care of polytrauma]. *Medical Forum*. 2017; 12: 40-44.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Професор кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Professor of the family medicine and outpatient care department, National university of health of Ukraine named after P.L. Shupik.

MD, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +38 (095) 481-55-77.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: [10.32902/2663-0338-2022-2-35-41](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-2-35-41)