

В.И. Черний
А.Н. Колесников
К.Н. Олейников
А.А. Егоров
В.И. Билошапка

Рациональная инфузионная терапия



Донецк
Издатель Заславский А.Ю.
2012

УДК 616-089

ББК 53.5

P27

Авторы: В.И. Черний, А.Н. Колесников, К.Н. Олейников,
А.А. Егоров, В.И. Билошапка

Рациональная инфузионная терапия / В.И. Черний, А.Н. Колесников, К.Н. Олейников и др. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 186 с.

ISBN 978-617-632-011-1

В монографии представлена тактика лечебных мероприятий при острых кровопотерях на догоспитальном и госпитальном этапах. Именно инфузионной терапии принадлежит ведущая роль в устранении волевических нарушений при различных видах шоков, на нее же возлагаются задачи по устранению метаболических, водно-электролитных, микроциркуляторных, кислотно-основных и иных гомеостатических нарушений, развивающихся при шоке. В монографии изложены принципы интенсивной инфузионной терапии, а также инфузионной терапии с использованием «неклассических» растворов и технологий. Освещены такие важные для врачей-неинтенсивистов аспекты, как цель-ориентированная, дезинтоксикационная и неклассическая органопротекторная инфузионная терапия, а также важность инфузионной нутритивной поддержки.

Монография рассчитана на врачей-анестезиологов, хирургов, травматологов, урологов, акушеров-гинекологов, врачей медицины неотложных состояний, терапевтов, врачей семейной медицины.

Рекомендовано к изданию президиумом Ассоциации анестезиологов Украины, президиумом Ассоциации анестезиологов Донбасса, проблемной комиссией по анестезиологии.

Рецензенты:

д.м.н., профессор М.А. Георгиянц

д.м.н., профессор Е.П. Курапов

УДК 616-089

ББК 53.5

© В.И. Черний, А.Н. Колесников,
К.Н. Олейников, А.А. Егоров,
В.И. Билошапка, 2012

ISBN 978-617-632-011-1

© Видавець Заславський О.Ю., 2012

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Основы водного, электролитного и кислотно-основного гомеостаза	6
1.1 Минимум химии	6
1.2 Вода	9
1.3 Дисгидрии	10
1.4 Электролиты	10
1.5 Осмолярность	14
1.6 Кислотно-основное состояние и принципы его регуляции ...	16
Глава 2. Волемия, гемодинамика и шок	22
2.1 Современное понимание шока	22
2.2 Функциональные отделы сердечно-сосудистой системы	23
2.3 Гемодинамический статус	24
2.3.1 Основные показатели гемодинамического статуса	24
2.3.2 Мониторинг гемодинамического статуса	27
Глава 3. Волюмкоррекция	31
3.1 Общие понятия. Классификация волюмкорректоров	31
3.2 Коллоидные растворы	34
3.2.1 Альбумин	34
3.2.2 Свежезамороженная плазма	37
3.2.3 Растворы гидроксиэтилированного крахмала	39
3.2.4 Растворы модифицированного жидкого желатина	48
3.2.5 Декстраны	50
3.3 Кристаллоидные растворы (волемические и неволемические аспекты). Коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза	57
3.4 Многоатомные спирты (волемические и неволемические аспекты)	77
Глава 4. Клинический подход к интенсивной терапии геморрагического/гиповолемического шока	84
4.1 Волюмкоррекция острой гиповолемии. Общие принципы	84
4.2 Терапия гемодинамической нестабильности (в соавторстве с В.Н. Стасюком)	87
4.2.1 Концепция цель-ориентированной инфузионной терапии (goal directed therapy)	87
4.2.2 Выбор волюмкорректоров и препаратов циркуляторной поддержки	89
4.3 Профилактика постгеморрагических нарушений в хирургии ...	92
4.3.1 Аутодонорство и аутогемотрансфузии	92
4.3.2 Коррекция предоперационной анемии	95
4.3.3 Периоперационная коррекция системы гемостаза	95

4.4	Коррекция постгеморрагических нарушений	97
4.4.1	Либеральный и рестриктивный принципы крововосполнения	97
4.4.2	Кровь, ее компоненты и препараты	100
4.4.3	Применение плазмозаменителей	102
4.4.4	Перфторорганические переносчики кислорода	105
4.4.5	Классификация острой кровопотери. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии	106
Глава 5.	Метаболизм, нутритивная недостаточность. Инфузионная нутритивная поддержка (парентеральное питание)	109
5.1	Обмен белков, азотистый баланс	110
5.2	Обмен углеводов	111
5.3	Обмен жиров	111
5.4	Метаболический мониторинг	112
5.4.1	Потребность в энергии	112
5.4.2	Потребность в белке	113
5.5	Гиперметаболизм	114
5.6	Нутритивная недостаточность	115
5.7	Нутритивная поддержка	117
5.8	Парентеральное питание	118
5.8.1	Растворы для парентерального питания	119
Глава 6.	Инттоксикация и инфузионная детоксикационная терапия	124
6.1	Синдром эндогенной интоксикации	124
6.2	Лечение токсикоза	129
6.2.1	Инфузионная детоксикация	131
6.2.2	Форсированный диурез	133
6.2.3	Энтеросорбция	140
Глава 7.	Неклассическая инфузионная терапия и органопротекция	144
7.1	Понятие органопротекции	144
7.2	Физиология и патофизиология эндотелия	145
7.3	Общие принципы терапии эндотелиальной дисфункции	149
7.3.1	Инфузионные среды, применяемые в терапии эндотелиальной дисфункции	150
7.4.	Инфузионные анальгетики/антипиретики (парацетамол, Инфулган)	161
Литература	163	
	Приложение 1. Краткие сведения о кристаллоидных растворах ..	166
	Приложение 2. Краткие сведения о коллоидных растворах	173
	Приложение 3. Краткие сведения о многокомпонентных, полифункциональных инфузионных растворах на основе многоатомных спиртов	181

ВВЕДЕНИЕ

Инфузионная терапия (от лат. infusio – вливание, впрыскивание) – метод лечения, основанный на введении в кровоток различных растворов определенного объема и концентрации, с целью коррекции патологических потерь организма или их предотвращения.

Однако в настоящее время это определение не может охватить весь спектр применения инфузионной терапии. Инфузионная терапия революционизировала принципы и методы лечения многих нозологий, включая такие, как кожные или психические заболевания. Поэтому сегодня специалисты различных областей медицины прибегают к ее использованию. В настоящее время с помощью рациональной «неинтенсивной» инфузионной терапии достигается уменьшение сроков госпитализации, улучшение результатов лечения и уменьшение количества осложнений у многих терапевтических больных.

В каждой области клинической медицины сложились собственные принципы применения инфузионной терапии. Однако зачастую это приводит к игнорированию влияния на организм пациента растворителя для внутривенного введения фармакологического препарата. В процессе рутинного назначения инфузионных сред нередко развивается «механицизм» и забываются теоретические основы их применения.

Цель данного издания – классификация существующих в Украине инфузионных сред и описание патофизиологических состояний, требующих их применения. Данная информация будет полезна врачам любой специализации, поскольку инфузионная терапия не должна и не может быть ограничена рамками «интенсивной терапии».

Глава 1

ОСНОВЫ ВОДНОГО, ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ГОМЕОСТАЗА

Назначение любых инфузионных сред представляет собой интервенцию во внутреннюю среду организма и в той или иной степени влияет на показатели водно-солевого обмена, кислотно-основного состояния, осмолярности. Поэтому представляется целесообразным посвятить отдельную главу краткому рассмотрению базисных понятий водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза.

1.1 Минимум химии

Миллимоль. Чаше всего в медицинской и биологической литературе для обозначения концентрации вещества используется единица измерения, равная числу миллимолей вещества в 1 литре раствора (**ммоль/л**), реже – **мкмоль (микромоль/л)**, **нмоль (наномоль/л)**, **пмоль (пикомоль/л)**. Взаимосвязь этих единиц очевидна: все они являются производными от единицы 1 моль.

Что такое 1 моль? Это невесовая единица эквивалентности количества вещества. В одном моле любого вещества всегда содержится строго одинаковое число частиц этого вещества, равное числу Авогадро:

$$N_A = 6,02214179(30) \times 10^{23}.$$

Другими словами, 1 моль – это количество вещества, содержащее приблизительно 6×10^{23} частиц. **1 моль любого вещества по числу частиц всегда равен 1 молю любого другого вещества.** Таким образом, несмотря на то, что 1 моль натрия весит 23 г, 1 моль хлора – 35,5 г, а 1 моль NaCl – 58 г, число атомов (ионов) натрия в 1 моле натрия = числу атомов в 1 моле калия = числу молекул в 1 моле натрия хлорида = числу частиц в 1 моле любого другого вещества. Опираясь величинами, в 1000 раз меньшими, чем 1 моль, получаем

миллимолярные соотношения: 1 ммоль натрия весит 23 мг, 1 ммоль хлора – 35,5 мг, 1 ммоль NaCl – 58 мг и т.д.

Миллиоль и миллиграмм (ммоль/л, г/л, мг/дл). Достаточно часто требуется знать, каковы взаимоотношения между 1 ммоль и 1 мг. Например, в зарубежных литературных источниках содержание глюкозы чаще приводится не в ммоль/л, а в мг/дл, экскреция мочевины и электролитов – как в ммоль/л, так и в г/л и т.д.

Как узнать, сколько весит 1 моль вещества? **Один моль любого соединения имеет массу, равную его молекулярной массе, выраженной в граммах.** Следовательно, требуется знать молекулярную массу этого вещества. Молекулярную (точнее, атомную) массу каждого **элемента** можно найти в верхней части соответствующей ячейки таблицы Менделеева. Например, для натрия она равна 23, для калия – 39 и т.д. Молекулярная масса **сложных соединений** равна сумме масс составляющих элементов. Например, молекулярная масса воды равна $1 + 1 + 16 = 18$.

В табл. 1.1.1 представлены наиболее важные для врача эквивалентные соотношения.

Третья колонка табл. 1.1.1 отражает величину миллиграмм-молекулы вещества или количество миллиграммов вещества, которое содержится в 1 ммоль, четвертая – обратную зависимость (число ммоль, содержащееся в 1 мг вещества).

Если соединение отсутствует в табл. 1.1.1, необходимо все же воспользоваться принципами расчета. Например, концентрация глюкозы равна 240 мг/дл. Требуется перевести этот показатель в привычные ммоль/л. Алгоритм расчета следующий:

1. Найти формулу глюкозы (Интернет, справочная литература): $C_6H_{12}O_6$.
2. Найти атомную массу каждого элемента (Интернет, Википедия, периодическая таблица): C – 12, H – 1, O – 16.
3. Найти молекулярную массу (или 1 ммоль) глюкозы:

$$12 \times 6 + 1 \times 12 + 16 \times 6 = 180.$$

Таким образом, 180 мг глюкозы = 1 ммоль.

4. Вычислить, сколько миллимолей содержится в 240 мг:

$$240 \text{ мг} / 180 \text{ мг} = 1,32 \text{ ммоль}.$$

4. Концентрация глюкозы в ммоль/л, следовательно, равна:

$$1,32 \text{ ммоль/дл} = 13,2 \text{ ммоль/л}.$$

Миллиоль и миллиэквивалент. Состав инфузионных сред, жидкостных компартментов и т.д. чаще представлен не в ммоль/л, а в мэкв/л. Если ммоль (моль) служит единицей измерения количества вещества, то мэкв (экв) – единицей измерения количества электрических зарядов. Т.е. в мэкв/л можно измерять **только концентрацию заряженных частиц (ионов)**, но не нейтральных молекул (глюкозы, билирубина, мочевины, гормонов и т.д.). Взаимоотношения между ммоль и мэкв очень просты: для одновалентных ионов 1 ммоль = 1 мэкв. Для

Таблица 1.1.1 Эквивалентные соотношения основных электролитных растворов организма

Химический элемент (соединение)	Сколько ммоль содержится в 1 мэкв	Сколько мг содержится в 1 ммоль	Сколько ммоль содержится в 1 г
Na (натрий)	1 ммоль	23,0 мг	43,5 ммоль
K (калий)	1 ммоль	39,1 мг	25,6 ммоль
Ca (кальций)	0,5 ммоль	40,0 мг	25 ммоль
Mg (магний)	0,5 ммоль	24,4 мг	41 ммоль
Cl (хлор)	1 ммоль	35,5 мг	28,2 ммоль
HCO_3 (гидрокарбонат)	1 ммоль	61,0 мг	16,4 ммоль
NaCl (натрия хлорид)	- В 1 грамме NaCl содержится по 17,1 ммоль натрия и хлора. 58 мг NaCl содержат по 1 ммоль натрия и хлора. - В 1 литре 5,8% раствора NaCl содержится по 1000 ммоль натрия и хлора. - В 1 грамме NaCl содержится 400 мг натрия и 600 мг хлора		
KCl (калия хлорид)	- В 1 грамме KCl содержится по 13,4 ммоль калия и хлора. 74,9 мг KCl содержат по 1 ммоль калия и хлора. - В 1 литре 7,49% раствора KCl содержится по 1000 ммоль калия и хлора. - В 1 грамме KCl содержится 520 мг калия и 480 мг хлора		
NaHCO_3 (натрия гидрокарбонат)	- В 1 грамме NaHCO_3 содержится по 11,9 ммоль натрия и гидрокарбоната. 84 мг NaHCO_3 содержат по 1 ммоль натрия и гидрокарбоната. - В 1 литре 8,4% раствора NaHCO_3 содержится по 1000 ммоль натрия и гидрокарбоната		
KHCO_3 (калия гидрокарбонат)	В 1 грамме KHCO_3 содержится по 10 ммоль калия и гидрокарбоната		
$\text{NaC}_3\text{H}_5\text{O}_2$ (натрия лактат)	В 1 грамме $\text{NaC}_3\text{H}_5\text{O}_2$ содержится по 8,9 ммоль натрия и лактата		

двухвалентных ионов (Ca и Mg) 1 ммоль = 2 мэкв и т.д. (вторая колонка табл. 1.1.1). Все жидкости организма электронейтральны (концентрация катионов в мэкв/л равна концентрации анионов).

С различными концентрационными единицами связаны понятия молярности, моляльности и нормальности, которые часто встречаются в литературе, посвященной вопросам водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза.

Молярная концентрация (молярность) – это число молей вещества в единице объема раствора, **моляльность** – число молей в 1 кг растворителя. Например, в 1 литре 5,8% раствора NaCl содержится по 1000 ммоль натрия и хлора, т.е. 5,8% раствор NaCl является молярным. Для коррекции гипокалиемии удобно пользоваться молярным (7,5 %) раствором калия хлорида, 1 л которого содержит по 1 экв катиона калия и аниона хлора, а 1 мл содержит 1 мэкв К и 1 мэкв Cl (напомним, что для одновалентных ионов 1 моль = 1 экв).

Нормальная концентрация – количество эквивалентов данного вещества в 1 литре раствора. Нормальную концентрацию выражают в моль-экв/л или г-экв/л. Для записи концентрации таких растворов используют сокращения «**n**» или «**N**». Например, раствор, содержащий 0,1 моль-экв/л, называют децинормальным и записывают как **0,1 n**, а раствор, содержащий 1 г-экв/л, называют нормальным и записывают как **1 N**.

1.2 Вода

Водно-электролитный гомеостаз определяется как сохранение постоянства содержания воды в совокупности с количественным и качественным постоянством содержания растворенных в ней электролитов в организме в целом и его отдельных областях. Острая некомпенсированная потеря 20 % воды смертельна.

Вода составляет около 60 % массы тела взрослого человека. Количество ее может существенно колебаться в зависимости от возраста, объема жировой клетчатки, физической активности, параметров окружающей среды, заболеваний, медикации. Вода неравномерно распределена в различных секторах (компартаментах) организма.

Клеточный сектор содержит наибольшее количество воды (около 40 % массы тела), **внеклеточный** – в 2 раза меньше (около 20 %). В свою очередь, внеклеточный сектор представлен тремя пространствами – **интерстициальным** (13–15 %), **внутрисосудистым** (около 5 %), **трансселлюлярным** (1–3 %).

Среднее суточное потребление и выделение воды взрослым человеком составляет 30–35 мл/кг. При определенных условиях эта цифра может существенно возрасти – как в норме, так и при патологии. Выделение воды осуществляется почками, посредством перспирации (дыхание, потоотделение), с калом. Небольшое количество воды (около 200–300 мл) образуется в организме в результате метаболических

процессов. Усредненный суточный баланс воды у взрослого здорового человека выглядит следующим образом:

- **поступление – 2–2,5 л:**
 - с питьем – 1–1,5 л;
 - с пищей – 0,7–1 л;
 - эндогенная вода – 0,2–0,3 л;
- **выделение – 2–2,5 л:**
 - с мочой – 1–1,5 л;
 - с испарением – 0,9–1 л (в т.ч. через кожу – 0,5–0,6 л; через легкие – 0,4–0,5 л);
 - с калом – 0,1–0,2 л.

1.3 Дисгидрии

Любое нарушение водного обмена называется **дисгидрией**. Все дисгидрии делятся на две большие группы: **дегидратации и гипергидратации**.

В зависимости от преобладания дефицита жидкости в том или ином компартменте выделяют **внеклеточные, внутриклеточные и тотальные** дисгидрии. По признаку тоничности (содержание натрия) выделяют **гипо-, изо- и гипертонические** дегидратации и гипергидратации. Основные диагностические критерии дисгидрий и причины их возникновения приведены в табл. 1.3.1.

1.4 Электролиты

Электролиты – это вещества, диссоциирующие в водных растворах на ионы: положительно заряженные (**катионы**) и отрицательно заряженные (**анионы**). Около 90 % веществ, растворенных во внеклеточной среде, приходится на электролиты. Внутри- и внеклеточный компартменты имеют различный ионный профиль (табл. 1.4.1).

Ведущее клиническое значение имеет оценка анионно-катионного профиля плазмы крови. Концентрации электролитов измеряются в единицах массы (ммоль/л) и в единицах электрических зарядов (мэкв/л). Для одновалентных ионов 1 ммоль = 1 мэкв. Для двухвалентных ионов (Ca и Mg) 1 ммоль = 2 мэкв.

Основные катионы плазмы крови и интерстициального пространства:

- Na^+ (норма – 135–145 ммоль/л);
- K^+ (норма – 3,5–5,2 ммоль/л);
- Ca^{2+} (норма – 2,2–2,8 ммоль/л);
- Mg^{2+} (норма – 1,2–1,8 ммоль/л).

Основные анионы плазмы крови (в интерстициальной жидкости отсутствие анионов белка компенсируется повышенным содержанием хлора):

- Cl^- (норма – 95–105 ммоль/л);
- HCO_3^- (норма – 24–29 ммоль/л);
- анионы белка (2 ммоль/л или 17 мэкв/л);

Таблица 1.3.1 Этиология и диагностика дисгидрий

	Дегидратация	Гипергидратация
Гипертоническая		
Причины	Превышение потери воды над потерей электролитов: 1. Ограничение воды при коматозных состояниях или невозможности ее приема через рот. 2. Значительные потери через кожу и дыхательные пути при лихорадке, потоотделении, ИВЛ. 3. Инфузия концентрированных растворов электролитов или парентеральное питание. 4. Сахарный и несахарный диабет	Превышение поступления или задержки солей над жидкостью: 1. Введение больших количеств гипертонических растворов. 2. Повышенная продукция антидиуретического гормона и альдостерона (стресс, заболевание надпочечников, гломерулонефрит, сердечно-сосудистая недостаточность)
Клиническая картина	Жажда. Сухость кожных покровов и слизистых, тургор не нарушен. Повышение температуры тела. При развитии внутриклеточной дегидратации – психоневрологические нарушения: возбуждение, делирий, кома	Жажда. Покраснение кожи, повышение АД, ЧСС и ЦВД. Одышка, акцент 2-го тона над легочной артерией, хрипы у основания легких, ослабление дыхания в нижних отделах. Повышение температуры тела. При развитии внутриклеточной дегидратации – возбуждение, делирий, кома
Лабораторно	Осмолярность крови ↑ Na крови ↑ Hb ↑ Общий белок ↑ Осмолярность мочи ↑	Осмолярность крови ↑ Na крови ↑ Hb ↓ Общий белок ↓ Осмолярность мочи ↑
Изотоническая		
Причины	Потери жидкости, электролитный состав которой близок к плазме: рвота, диарея, заболевания ЖКТ, желудочные и кишечные свищи, механические травмы, ожоги, применение диуретиков	Содержание жидкости повышено, но осмолярность остается нормальной: 1. Вливание большого количества изотонических растворов. 2. Заболевания с отечным синдромом (сердечно-сосудистая недостаточность, токсикозы беременности, синдром Кушинга, вторичный альдостеронизм и др.)

	Дегидратация	Гипергидратация
Клиническая картина	Быстро нарушается гемодинамика (вплоть до шока). Язык и слизистые сухие. Апатия, адинамия, кома	Увеличение интерстициального пространства за счет депонирования жидкости (ямчатый отек на конечностях, увеличение печени, отеки тела, асцит, отек легких). Сердечно-сосудистая недостаточность
Лабораторно	Осмоларность крови N Na крови N Hb ↑ Общий белок ↑ Осмоларность мочи N	Осмоларность крови N Na крови N Hb ↓ Общий белок ↓ Осмоларность мочи N
Гипотоническая		
Причины	Превышение потери солей над потерей воды: 1. Потери из желудочно-кишечного тракта, полиурия, осмотический диурез, болезнь Аддисона, сильное потоотделение. 2. Отсутствие возмещения потери электролитов	Превышение поступления жидкости над солями: 1. Введение большого количества бессолевых растворов. 2. Отеки при недостаточности кровообращения, циррозе печени, почечной недостаточности. 3. Гиперпродукция антидиуретического гормона. 4. При длительных изнуряющих заболеваниях с похуданием. 5. Беременность
Клиническая картина	Снижение тургора кожи и тканей, мягкие глазные яблоки, циркуляторные нарушения, неуправляемая гипотония, ОПН	Рвота, частый водянистый стул. При внутриклеточной гипергидратации – апатия, слабость, судороги, кома
Лабораторно	Осмоларность крови ↓ Na крови ↓ Hb ↑ Общий белок ↑ Осмоларность мочи ↓	Осмоларность крови ↓ Na крови ↓ Hb ↓ Общий белок ↓ Осмоларность мочи ↓

Таблица 1.4.1 Ионный состав жидкостей тела человека (Я. Мусил и соавт., 1982)

	Плазма		Интерстициальная жидкость		Внутриклеточная жидкость	
	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л
Катионы						
Na⁺	142	142	144	144	10	10
K⁺	4	4	4	4	160	160
Ca²⁺	2,5	5	1	2	1	2
Mg²⁺	1,5	3	1	2	13	26
Итого:		154		152		198
Анионы						
Cl⁻	103	103	114	114	3	3
HCO₃⁻	27	27	30	30	11	11
HPO₄²⁻	1	2	1	2	50	100
SO₄²⁻	0,5	1	0,5	1	10	20
Органические анионы						
Белки	2	16	0,1	0	8	64
Итого:		154		152		198

• остаточные анионы (фосфаты, сульфаты, лактат, кетоновые тела и др.) – 10–12 ммоль/л или мэкв/л.

Движение электролитов в водных пространствах подчиняется двум физико-химическим и одному физиологическому закону:

1) закон электронейтральности;

2) закон изоосмолярности;

3) стремление организма к постоянству водно-электролитного гомеостаза, прежде всего его основных констант – концентрации основных электролитов, осмолярности, pH, нормогидратации жидкостных компартментов.

Закон электронейтральности гласит, что сумма отрицательных зарядов анионов должна быть равна сумме положительных зарядов катионов. Содержание катионов в плазме – 153 ммоль/л, анионов – 153 ммоль/л. Этот закон применим к анионам и катионам всех жидкостных пространств организма и к любым растворам вообще. Он имеет огромное значение для анализа нарушений кислотно-основного гомеостаза и будет подробно рассмотрен в соответствующем разделе.

По закону изоосмолярности, во всех жидкостных системах организма, между которыми существует свободный обмен водой, установ-

ливается одно и то же осмотическое давление. Иными словами, осмолярность плазмы, межклеточной и внутриклеточной жидкости одна и та же и составляет приблизительно 285 мОсм/л. Если в каком-то месте число растворенных в воде частиц нарастает, вода переходит туда из других областей до тех пор, пока не установится новое равновесие и не будет достигнут новый уровень изоосмолярности.

Иногда законы электронейтральности и изоосмолярности взаимодействуют друг с другом. Так бывает, если между двумя пространствами находится полупроницаемая мембрана, через которую свободно проходит вода, но которая является более или менее заметным препятствием для проникновения различных ионов. В этом случае между двумя пространствами возникает разность потенциалов, которая, например, для межклеточной жидкости и внутреннего содержимого мышечного волокна равна 80 мВ.

Под стремлением организма к постоянству водно-электролитного гомеостаза понимают наличие органов, систем и механизмов регуляции осмотического и водно-электролитного гомеостаза, направленных на поддержание основных констант, компенсацию их нарушений и развитие биологически целесообразных защитно-приспособительных реакций.

1.5 Осмолярность

Важнейшей структурно-функциональной единицей жидкостного, электролитного и кислотно-основного гомеостаза является **мембрана**. Под мембраной в биологии чаще всего понимают полупроницаемый разделитель сред. Полупроницаемая (селективно проницаемая) мембрана – это мембрана, характерными свойствами которой является свободная проницаемость для воды и некоторых растворенных в ней компонентов (например, мочевины), сочетающаяся с затрудненной проницаемостью для других компонентов.

Осмоз – это движение воды через полупроницаемую мембрану из области с меньшей концентрацией растворенных частиц в область с большей концентрацией. Изменение концентрации частиц по одну сторону мембраны приводит к возникновению осмотического градиента и осмотическому току воды.

Осмотическое давление – это гидростатическое давление, уравновешивающее осмотический градиент (т.е. давление, которое необходимо приложить для прекращения осмотического тока воды).

Осмолярность – общее число частиц, растворенных в 1 л раствора. Отражает соотношение растворенных веществ и воды. Измеряется в мОсм/л. Нормальная осмолярность плазмы крови и других сред организма – 270–290 мОсм/л. **Осмоляльность** – чрезвычайно близкое к осмолярности понятие (подобно молярности и моляльности). Отражает общее число частиц, растворенных в 1 кг растворителя (воды). В медицине разница между этими величинами незначительна и не имеет клинического значения.

Эффективные осмотически активные вещества – это вещества, которые не могут быстро перемешаться через мембраны и, следовательно, активно влияют на осмотический ток воды (например, натрий и глюкоза). **Тоничность** – это эффективная осмолярность.

Неэффективные осмотически активные вещества – это вещества, легко проникающие через полупроницаемые мембраны (например, мочевины) и таким образом быстро уравнивающиеся в различных водных секторах и слабо влияющие на осмотический ток воды.

Поскольку осмотическое давление в **1 мОсм/л** соответствует гидростатическому давлению в **19,3 мм рт.ст.**, общее осмотическое давление, которое создается обычными концентрациями компонентов плазмы, весьма велико и составляет около **5620 мм рт.ст.** Если сравнивать осмотическое давление раствора Рингера лактат (5268 мм рт.ст.) и физиологического раствора хлорида натрия (5944 мм рт.ст.), то становится ясно, что раствор Рингера лактат замещает несколько меньший объем плазмы, чем физиологический раствор, поскольку создает гипотоническое разведение плазмы, что приводит к движению воды из внутрисосудистого пространства в интерстициальное и внутриклеточное (в соответствии с осмотическим градиентом).

Основной вклад в осмолярность крови вносят **ионы натрия и хлора**. При расчете осмолярности 1 ммоль/л этих ионов равен 1 мОсмоль/л, т.е. из 280–310 мОсмоль плазмы крови на долю натрия приходится 135–145 мОсмоль/л (около половины!) и хлора – 95–106 мОсмоль/л. В норме вклад других веществ плазмы крови в общую осмолярность менее существен и составляет (в мОсмоль/л): гидрокарбонатов – 27, мочевины – 17, глюкозы – 5,5, ионов калия – 4,5, белков – 2.

Огромное значение для удержания и перемещения воды имеет так называемое коллоидно-осмотическое давление плазмы (КОД) (онкотическое давление), создаваемое белками плазмы (альбуминами и гамма-глобулинами). Онкотическое давление составляет около 0,5 % от общего осмотического давления, но белки осмотически активны и очень важны для поддержания объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и интерстициальной жидкости. При назначении инфузии волюмкорректоров необходимо учитывать величину их КОД.

Определение осмолярности. Осмолярность плазмы крови (или любой другой жидкости) измеряется прямым методом в миллиосмолях в литре (мОсм/л). Если используется осмоляльность, то единицей измерения является мОсм/кг. Прямым методом определяется криоскопическая константа раствора (точка замерзания), которая зависит от концентрации осмотически активных веществ. Нормальные значения осмолярности составляют 280–290 мОсм/л. Почему так мало? Ведь, как будет показано далее (см. диаграмму Гэмбла), только электролиты (сумма молярных концентраций катионов и анионов) должны дать величину, превышающую 300 мОсм/л, а в общую осмолярность вносят свой вклад глюкоза, мочевины, патологические метаболиты, медикаменты и т.д. «Заниженная» осмолярность является следствием того,

что часть (до 25 %) молекул – потенциальных донаторов анионов и катионов находится в недиссоциированном состоянии.

Существуют расчетные способы определения осмолярности, наиболее упрощенным из которых является использование следующей формулы:

$$\text{Осмолярность (мОсм/л)} = 2\text{Na (ммоль/л)}.$$

При нормальной концентрации натрия осмолярность плазмы, вычисленная по этой формуле, составляет 270–290 мОсм/л. Более корректными являются формулы, учитывающие осмотическую активность глюкозы и мочевины, например:

$$\text{Осмолярность (мОсм/л)} = 2 [\text{Na}] + [\text{глюкоза}] + [\text{мочевина}] \text{ (ммоль/л)}.$$

Однако эта формула также не учитывает концентрации «малых» катионов (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) и неопределяемых анионов, поэтому существует разница между значениями, полученными при использовании прямых и расчетных методов. **Эта разница называется дискриминантой осмолярности или осмоляльной разницей и в норме не превышает 10 мОсм/л.** Увеличение осмоляльной разницы свидетельствует о присутствии в плазме неидентифицированных осмотически активных веществ (экзогенные и эндогенные токсины, кетоновые тела, молекулы средней массы, лекарственные препараты, передозировка гиперосмолярных инфузионных сред и т.д.).

Следует обратить внимание на ошибки расчетных методов определения осмолярности. В литературных источниках часто приводится формула, содержащая слагаемое «глюкоза/18». Концентрация глюкозы должна делиться на 18 только в том случае, если единицей измерения является **мг/дл!** Правильным является использование концентрации глюкозы, выраженной в **ммоль/л!** Кроме того, нет необходимости учитывать мочевины, поскольку она относится к осмотически неэффективным веществам.

1.6 Кислотно-основное состояние и принципы его регуляции

В данной работе мы не анализируем понятия кислот и оснований, состав буферных систем плазмы крови и организма, не вникаем подробно в механизмы регуляции КОС, а ограничиваемся описанием наиболее важных параметров КОС, интерпретацией их физического и физиологического контекста и сущности ацидозов и алкалозов.

Кислотно-основное состояние – количественное описание pH и факторов, влияющих на него:

1. pH

Интегральный показатель кислотно-основного гомеостаза. Отражает значение активной реакции крови или плазмы. Значение в норме: 7,4 (7,35–7,45) – для артериальной крови, 7,37 (7,32–7,42) – для

венозной, 6,8–7,0 – для внутриклеточного сектора. Увеличение pH, независимо от происхождения, свидетельствует об алкалозе, уменьшение – об ацидозе. Значение pH зависит от соотношения между концентрациями основных компонентов бикарбонатной буферной системы – бикарбоната и угольной кислоты, выраженными в ммоль/л. В норме это соотношение равно 20 : 1. Увеличение этого соотношения (рост pH) соответствует алкалозу, уменьшение соотношения (снижение pH) – ацидозу. Бикарбонат и угольная кислота являются числителем и знаменателем уравнения Гендерсона – Гассельбаха:

$$\text{pH} = 6,1 + \lg [\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3],$$

где 6,1 – константа диссоциации угольной кислоты, или

$$\text{pH} = 6,1 + \lg [\text{HCO}_3^-]/0,03 \times \text{pCO}_2,$$

где 0,03 – коэффициент перевода мм рт.ст. в ммоль/л.

Увеличение числителя (концентрации бикарбоната) при постоянном знаменателе соответствует росту pH за счет метаболического компонента (метаболический алкалоз); уменьшение числителя при постоянном pCO_2 приводит к снижению pH и свидетельствует о метаболическом ацидозе. Аналогично при $[\text{HCO}_3^-] = \text{const}$ уменьшение знаменателя (pCO_2) приводит к росту pH (алкалоз), а его увеличение – к снижению pH (ацидоз). С учетом того, что содержание CO_2 в крови зависит исключительно от функции внешнего дыхания, а HCO_3^- образуется только в метаболических процессах, **ацидозы и алкалозы, обусловленные колебаниями pCO_2 , называются респираторными (дыхательными), а связанные с изменениями концентрации бикарбоната – метаболическими**. Наибольшие изменения pH претерпевает при одновременном увеличении HCO_3^- и снижении pCO_2 (смешанный, комбинированный, респираторно-метаболический алкалоз) и при одновременном снижении бикарбоната и повышении напряжения углекислоты (смешанный, комбинированный, респираторно-метаболический ацидоз). Гомеостатические механизмы часто нивелируют изменения pH, обусловленные изменениями одного компонента за счет одностороннего изменения другого: увеличение или уменьшение бикарбоната приводит к компенсаторной ретенции (или, наоборот, повышению элиминации) pCO_2 и, наоборот, увеличение (уменьшение) pCO_2 сопровождается аналогичными изменениями концентрации бикарбоната. При этом результирующий pH или не изменяется (полная компенсация, соотношение 20 : 1 сохраняется), или изменяется мало (частичная компенсация, соотношение $[\text{HCO}_3^-] : [\text{H}_2\text{CO}_3]$ близко к 20 : 1). Возможны следующие формы сложных (первичных и компенсаторных) изменений КОС: первичный метаболический ацидоз с компенсаторной гипоканией, первичный метаболический алкалоз с компенсаторной гиперкаанией, первичный респираторный ацидоз или ацидоз с метаболической компенсацией. Зона нормы (компенсации) для pH артериальной крови находится в интервале 7,35–7,45. В зависимости от степени

компенсации ацидозы и алкалозы подразделяют на компенсированные, субкомпенсированные и декомпенсированные.

Алкалоз:

- компенсированный, $pH = 7,40-7,45$;
- субкомпенсированный, $pH = 7,46-7,55$;
- декомпенсированный, $pH > 7,55$.

Ацидоз:

- компенсированный, $pH = 7,35-7,40$;
- субкомпенсированный, $pH = 7,34-7,25$;
- декомпенсированный, $pH < 7,25$.

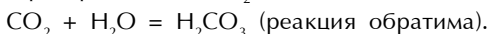
Предельные изменения pH , совместимые с жизнью, – $6,8-7,7$ ($7,8$). Поскольку pH является показателем логарифмическим, смещение его значения на одну единицу соответствует десятикратному изменению абсолютной концентрации водородных ионов.

Изменения pH позволяют говорить о форме кислотно-основного дисбаланса лишь в общем виде (норма, ацидоз, алкалоз), а также о степени его компенсации. Для полного «кислотно-основного диагноза» необходима оценка параметров, характеризующих респираторный и метаболический компоненты системы кислотно-основного гомеостаза.

2. pCO_2

Напряжение (парциальное давление) углекислоты в плазме крови (мм рт.ст.). Является «чистым» (и единственным) респираторным параметром КОС. Располагается в знаменателе уравнения Гендерсона – Гассельбаха.

Углекислота находится в крови в гидратированном (H_2CO_3) и дегидратированном (CO_2) виде:



Формы углекислоты связаны между собой соотношением:

H_2CO_3 (ммоль/л) = $S \times pCO_2$ (мм рт.ст.), где $S = 0,03$ (коэффициент растворимости CO_2 в воде).

Таким образом, нормальному значению pCO_2 артериальной крови (40 мм рт.ст.) соответствует значение $[H_2CO_3]$, равное $0,03 \times 40 = 1,2$ ммоль/л.

Значения pCO_2 в норме:

- артериальная кровь – 40 ($34-46$) мм рт.ст.;
- венозная кровь – 46 ($42-55$) мм рт.ст.

Показатель pCO_2 не зависит от метаболических сдвигов и полностью определяется функцией внешнего дыхания: гипокания (снижение pCO_2) имеет место при гипервентиляции любой этиологии (болевого раздражитель, астматический приступ, компенсаторное гиперпноэ при метаболическом ацидозе и т.д.), и, аналогично, гиперкания всегда сопровождает гиповентиляцию (миастения, полиомиелит, торакотравма, компенсаторное гипопноэ при метаболическом алкалозе и т.д.).

Изменения характера вентиляции и, соответственно, $p\text{CO}_2$ могут быть разнонаправленными при одном и том же заболевании. Например, при черепно-мозговой травме может отмечаться как гипервентиляция (гипокапния), так и гиповентиляция (гиперкапния).

3. Группа метаболических параметров КОС

К их числу относятся: актуальный бикарбонат, стандартный бикарбонат, буферные основания, избыток оснований.

Актуальный (истинный) бикарбонат. Обозначается символом АВ и отражает концентрацию HCO_3^- в истинной крови, т.е. в плазме изучаемой пробы крови, при действительных значениях pH, $p\text{CO}_2$, температуры, сатурации гемоглобина. АВ – это числитель дроби в уравнении Гендерсона – Гассельбаха; следовательно, по определению он должен быть «чистым» метаболическим показателем. Однако поскольку в действительности бикарбонатная буферная система является открытой, на действительную концентрацию бикарбоната оказывают влияние как метаболические, так и дыхательные сдвиги, и АВ поэтому является «смешанным» показателем». Наибольший прирост АВ наблюдается при метаболическом алалозе, незначительный – при респираторном и наоборот. Значение АВ в норме (артериальная кровь) – 24 (19–27) ммоль/л.

Стандартный бикарбонат. Обозначается символом SB и соответствует концентрации бикарбоната в плазме крови при стандартных условиях (37°C , $\text{HbO}_2 = 100\%$, $p\text{CO}_2 = 40$ мм рт.ст.). Очевидно, что в норме $\text{AB} = \text{SB}$.

Значения SB в норме:

- артериальная кровь – 24 (22–26) ммоль/л;
- венозная кровь – 26 (24–28) ммоль/л.

До введения показателя BE стандартный бикарбонат считался наилучшим маркером метаболических нарушений КОС. Это связано со стандартизацией показателя по нормальному напряжению углекислоты (40 мм рт.ст.). В реальных условиях, как правило, наблюдается сочетанное изменение $p\text{CO}_2$ и бикарбоната. Показатель SB отражает такую концентрацию бикарбоната в плазме, каковой она была бы в отсутствие респираторных изменений, и, следовательно, позволяет «закрывать глаза» на имеющуюся гипер- или гипокапнию. Поэтому ценность SB заключается в первую очередь в том, что он является (в отличие от АВ) «чистым» метаболическим параметром, и его изменения зависят исключительно от метаболической ситуации. Снижение SB соответствует метаболическому ацидозу, повышение – метаболическому алалозу (первичным либо компенсаторным). Наибольшие изменения параметра отмечаются при первичных метаболических нарушениях, незначительные – при развитии метаболической компенсации респираторных нарушений.

Буферные основания (buffer base, BB) – сумма концентраций всех буферных анионов (буферных систем) крови: бикарбонатного, белкового, гемоглобинового и фосфатного. BB также определяется в стан-

дартных условиях ($p\text{CO}_2 = 40$ мм рт.ст., $t = 37$ °C, $pH = 7,4$). Емкость бикарбонатного буфера в норме ($AB = SB$) составляет 24 ммоль/л анионов бикарбоната, белкового – 17 ммоль/л анионов белка, фосфатного – 0,7–1 ммоль/л анионов фосфата. Емкость гемоглобинового буфера зависит от концентрации и сатурации гемоглобина.

Зона нормы для NBB составляет 40–60 ммоль/л. Для исследования взаимоотношений между кислотно-основным и электролитным состоянием показатель NBB цельной крови неприемлем, так как концентрации электролитов измеряются не в цельной крови, а в плазме. В таких случаях необходимо использовать нормальные буферные основания плазмы (NBB плазмы). NBB плазмы считают равными 42 ммоль/л. Необходимо помнить, что в качестве составной части в показатели BB крови и плазмы входят 17 ммоль/л анионов белка, что соответствует нормальному уровню протеинемии (60–80 г/л). При развитии гипопроteinемии снижается и значение BB.

BB, как и SB, относится к числу «чистых» метаболических параметров, поэтому наибольшие изменения BB развиваются при метаболических расстройствах (увеличение BB соответствует, естественно, метаболическому алкалозу, снижение – метаболическому ацидозу), минимальные – за счет компенсаторных процессов при первичных респираторных нарушениях.

Избыток буферных оснований (Base Excess). Обозначается символом BE. Отражает сдвиг буферных оснований по отношению к NBB (нормальным буферным основаниям): $BE = BB - NBB$. Понятно, что BE может принимать как положительные, так и отрицательные значения:

- при $BB = 58$ ммоль/л $BE = BB - NBB = 58 - 48 = +10$ ммоль/л;
- при $BB = 38$ ммоль/л $BE = BB - NBB = 38 - 48 = -10$ ммоль/л.

Поскольку BE является показателем, производным от BB, он тоже относится к числу «чистых» метаболических показателей. Сдвиг BE в область положительных значений соответствует недостатку нелетучих кислот или избытку оснований (алкалоз). Если BE принимает отрицательные значения, то это указывает на избыток нелетучих кислот или дефицит оснований (ацидоз).

Изменения BE, как и любого другого метаболического параметра КОС, могут быть первичными (обусловленными метаболическими расстройствами) либо компенсаторными вследствие первичных респираторных нарушений.

Показатель BE в настоящее время считается наилучшим критерием оценки метаболической составляющей КОС. Одним из его достоинств является то, что он прямо выражает избыток кислот или оснований в крови или, другими словами, количество миллимолей кислоты или щелочи, которое нужно добавить к 1 л крови, чтобы нормализовать ее pH. Другое преимущество параметра BE – его независимость (в отличие, например, от BB) от колебаний содержания белка и гемоглобина.

Избыток оснований, будь то ВЕ плазмы или цельной крови, всегда равен нулю, если метаболические расстройства КОС отсутствуют.

4. Тотальная углекислота плазмы

Обозначается символом $t\text{CO}_2$ и отражает общее количество углекислоты в плазме крови (ммоль/л). Как известно, углекислота может присутствовать в плазме крови в трех формах: физически растворенная (дегидратированная) CO_2 и две формы гидратированной углекислоты: недиссоциировавшая (H_2CO_3) и диссоциировавшая – HCO_3^- .

TCO_2 суммирует все формы CO_2 , существующей в крови, однако pCO_2 входит в эту сумму символически, поскольку количество физически растворенной углекислоты, выраженное в миллимолях, на несколько порядков меньше концентраций H_2CO_3 и HCO_3^- . Понятно, что рост $t\text{CO}_2$ наблюдается при одновременном увеличении pCO_2 и концентрации гидрокарбоната (AB, SB, BE). Это отмечается при респираторных ацидозах (рост pCO_2) с метаболической компенсацией (рост бикарбоната) либо метаболических алкалозах с респираторной гиперкапнией. Соответственно, снижение CO_2 имеет место при респираторных алкалозах с метаболической компенсацией и метаболических ацидозах с компенсаторной гипокапнией. В целом показатель $t\text{CO}_2$ малоинформативен в клиническом смысле и редко используется при оценке КОС.

Подводя итог, необходимо обратить внимание на следующее. Для полной оценки КОС необходимо и достаточно иметь три параметра:

- 1. Интегральный (pH).***
- 2. Дыхательный (pCO_2).***
- 3. Метаболический (SB, BB, BE), наилучшим из которых является BE.***

Для полного «кисотно-основного диагноза» необходимо указание первичного расстройства КОС и степени его компенсации. Например, компенсированный метаболический ацидоз, субкомпенсированный респираторный алкалоз (или респираторный алкалоз с частичной метаболической компенсацией), декомпенсированный смешанный ацидоз.

ГЛАВА 2

ВОЛЕМИЯ, ГЕМОДИНАМИКА И ШОК

90 % ежедневной рутинной практики анестезиолога (интенсивиста) состоит в профилактике и коррекции острых нарушений в звеньях системы транспорта кислорода, клиническими коррелятами которых являются:

- гипоксия (респираторное звено);
- шок (циркуляторное звено);
- кровопотеря (гемическое звено).

Инфузионная терапия (ИТ) была и остается одним из основных инструментов воздействия на гомеостаз при критических состояниях различной природы. Именно ИТ принадлежит ведущая роль в устранении волевических нарушений при различных видах шоков, на нее же возлагаются задачи по устранению метаболических, водно-электролитных, микроциркуляторных, кислотно-основных и иных гомеостатических нарушений, развивающихся при шоке.

2.1 Современное понимание шока

Эволюция взглядов на природу шока отражена в определениях шока, даваемых различными исследователями в различные времена.

Современное представление о сущности шока отнюдь не исключает все многообразие функциональных и биохимических изменений в организме, на которых акцентировали внимание различные авторы, однако в настоящее время не подлежит сомнению, что сущностью шока, его основой является **первичный кризис циркуляции, приводящий к депрессии циркуляторного звена транспорта кислорода и дисбалансу в системе доставка/потребность в кислороде.**

Таким образом, от интерпретации Moore («имеется столько же типов шока, сколько и возможностей умереть») мы пришли к осознанию того, что в основе различных видов шока лежит один и тот же

сценарий. Шок – это циркуляторно-метаболический синдром, при котором доставка кислорода (перфузия тканей) не обеспечивает метаболический запрос тканей. Необходимо отметить, что в сопряженной паре «циркуляция – метаболизм» наиболее важную роль играет все же гипоперфузия, поскольку уровень метаболизма при различных критических состояниях может возрастать в 4–5 раз без развития клиники шока.

Патофизиологически шок характеризуется тремя группами факторов:

1. Первичная депрессия гемодинамики, возникающая в результате воздействия этиологического фактора и приводящая к редукции системного объемного кровотока (снижение сердечного выброса и артериального давления, гипоперфузия).
2. Совокупность системных компенсаторных реакций (тахикардия, тахипноэ, периферическая вазоконстрикция, артериовенозное шунтирование, централизация кровообращения и т.д.).
3. Гормонально-метаболический контент (лактат-ацидоз, гипергликемия, гормональные стрессовые реакции и т.д.).

Этими же факторами (а также этиологией и преобладанием тех или регионарных нарушений органного кровотока) определяется и клиническое многообразие симптомов шока.

М.Н. Weil и Henning подразделяют шок на 4 категории: гиповолемический, кардиогенный, дистрибутивный (обусловленный относительной гиповолемией) и обструктивный (обусловленный обструкцией магистральных сосудов).

Клиническая градация степени тяжести шока принята в основном для гиповолемического (геморрагического) шока и определяется степенью гемодинамических нарушений и ответом на интенсивную терапию.

2.2 Функциональные отделы сердечно-сосудистой системы

В функциональной классификации шведского физиолога Б. Фолкова предусмотрено деление системы кровообращения на «последовательно соединенные звенья»:

1. **Сердце** – насос, ритмически выбрасывающий кровь в сосуды.
2. **Упруго-растяжимые сосуды**, которые превращают периодичный выброс крови из сердца в равномерный кровоток (аорта с ее отделами, легочная артерия).
3. **Резистивные сосуды (сосуды сопротивления)** – прекапиллярный (в основном артериолы) и посткапиллярный отделы (венулы), которые вместе создают общее сопротивление кровотоку в сосудах органов.
4. **Прекапиллярные сфинктеры** – специализированный отдел мельчайших артериальных сосудов, сокращение гладкомышечных

клеток этих сфинктеров может приводить к перекрытию просвета мелких сосудов. Эти сосуды регулируют объем кровотока в капиллярном русле.

5. **Обменные сосуды**, или **истинные капилляры**, где кровь контактирует с тканью благодаря огромным поверхностям капиллярного ложа. Здесь реализуется основная функция сердечно-сосудистой системы – обмен между кровью и тканями.
6. **Шунтирующие сосуды (артериовенозные анастомозы)**, наличие которых доказано не для всех тканей.
7. **Емкостные сосуды**, в которых изменения просвета, даже столь небольшие, что не оказывают существенного влияния на общее сопротивление, вызывают выраженные изменения распределения крови и величины притока ее к сердцу (венозный отдел системы).

2.3 Гемодинамический статус

2.3.1 Основные показатели гемодинамического статуса

Артериальное давление. Внутрисосудистое давление крови является одним из основных параметров, по которому судят о функционировании сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление есть интегральная величина, составляющими и определяющими которой являются объемная скорость кровотока и сопротивление сосудов. Поэтому системное артериальное давление является результирующей величиной сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС):

$$АД = СВ \times ОПСС.$$

Различают систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее артериальное давление. Систолическое – возникает в артериях в период систолы левого желудочка сердца, диастолическое – в период его диастолы, разница между величиной систолического и диастолического давлений характеризует пульсовое давление. Выделяют также среднее давление, которое представляет собой величину между систолическим и диастолическим давлением, которая была бы способна при отсутствии пульсовых колебаний давления крови дать такой же гемодинамический эффект, какой имеет место при естественном, колеблющемся движении крови. Среднее давление выражает энергию непрерывного движения крови. Поскольку продолжительность диастолического давления больше, чем систолического, то среднее давление ближе к величине диастолического давления и вычисляется как сумма диастолического давления и 1/3 пульсового.

Уровень АД не позволяет, однако, судить о степени кровоснабжения органов и тканей или величине объемной скорости кровотока в сосудах. Выраженное перераспределение в системе кровообращения может

происходить при неизменном уровне АД, поскольку изменения ОПСС могут компенсироваться СВ, а сужение сосудов в одних регионах – сопровождаться их расширением в других. Одним из важнейших факторов, определяющих интенсивность кровоснабжения тканей, является величина просвета сосудов, определяющая их сопротивление кровотоку.

Сердечный выброс или минутный объем кровообращения (СВ, МОК) – объем крови, который изгоняется желудочками сердца за одну минуту. Таким образом, СВ (л/мин) является производным ударного объема и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Сердечный индекс представляет собой СВ пациента, соотнесенный к площади тела (л/мин/м²).

Помимо величины сердечного выброса (МО), в клинике рассчитывают и другие показатели, часть из которых, по сути, являются производными МО и ЧСС.

Ударный объем (УО) – количество крови, выбрасываемой желудочком в магистральный сосуд при каждом сокращении:

$$\text{УО} = \frac{\text{МО (л/мин)}}{\text{ЧСС (уд/мин)}} \text{ или } \text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО},$$

где КДО – конечно-диастолический, а КСО – конечно-систолический объем желудочка.

Фракция выброса (ФВ) – отношение УО к конечно-диастолическому объему желудочка (%):

$$\text{ФВ} = \frac{\text{УО} \times 100 \%}{\text{КДО}} \text{ или } \text{ФВ} = \frac{(\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100 \%}{\text{КДО}},$$

где ФВ – фракция выброса, УО – ударный объем, КДО – конечно-диастолический объем желудочка, КСО – конечно-систолический объем.

Фракция выброса (ФВ) – важнейший интегральный показатель систолической функции сердца, указывающий, какая часть конечно-диастолического объема крови выбрасывается из желудочков во время их систолы.

Ударный индекс (УИ) – отношение ударного объема к площади поверхности тела (S, м²). УИ вычисляют по формуле:

$$\text{УИ} = \frac{\text{УО}}{S} \quad (\text{л/м}^2),$$

где S – площадь поверхности тела (м²).

Для адекватной оценки систолической функции сердца необходимо учитывать также конечно-диастолический объем желудочка, конечно-систолический объем желудочка, конечно-диастолическое давление в желудочке (КДД).

Сердечный выброс зависит от трех основных факторов: **преднагрузки, постнагрузки и сократимости**.

Преднагрузка – это объем желудочка в конце диастолы (конечно-диастолический объем). Отношение между КДО желудочка и ударным

объемом известно как закон Старлинга (или закон сердца), который гласит, что **энергия сокращения мышцы пропорциональна начальной длине мышечного волокна**. При растущем КДО и растягиваемся мышечном волокне энергия сокращения и ударный объем также повышаются до точки перерастяжения, преодолев которую **ударный объем начинает снижаться, как, например, при сердечной недостаточности**. Повышенная преднагрузка ведет к повышению СВ. Преднагрузка зависит от возврата венозной крови, на который влияют положение тела, внутригрудное давление, объем циркулирующей крови и тонус сосудов венозной системы.

Постнагрузка – это сопротивление работе желудочков, которое возникает в большом круге кровообращения и называется системным сосудистым сопротивлением (ССС). Главным образом постнагрузка определяется сопротивлением артериального сосудистого русла – системным сосудистым сопротивлением, которое рассчитывается по формуле, напоминающей закон Ома для электрического сопротивления ($R = U/I$):

$$ССС = [(САД - ЦВД)/СВ] \times 80,$$

где САД – среднее артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление, СВ – сердечный выброс.

Системное сосудистое сопротивление (дин/сек/см^{-5}) контролируется симпатической нервной системой, которая регулирует тонус гладкой мускулатуры стенок артериол и, соответственно, их диаметр. **Преднагрузка входит в постнагрузку.**

Сократимость – это способность миокарда сокращаться при постоянной пред- и постнагрузке. Другими словами, это «сила» сердечной мышцы. Важное влияние на сократимость оказывает симпатическая нервная система.

Параметры доставки и потребления кислорода. Доставка кислорода – это скорость транспорта кислорода артериальной кровью, которая зависит от величины СВ и содержания кислорода в артериальной крови:

$$DO_2 = CI \times CaO_2.$$

В норме DO_2 определяют при CaO_2 , равном 18 %, и CI, составляющем 2,5–3,5 л/мин·м². Таким образом, нормальный DO_2 составляет 520–720 мл/мин·м².

VO_2 определяется как производное CI и артериовенозной разницы в содержании кислорода:

$$VO_2 = CI (CaO_2 - CvO_2) \text{ или}$$

$$VO_2 = CI \times 1,3 \times Hb (SaO_2 - SvO_2).$$

При нормальных значениях CI и насыщения гемоглобина смешанной венозной крови кислородом (66–77 %) величина VO_2 колеблется от 110 до 160 мл/мин·м².

KEO_2 – это часть кислорода, поглощаемая тканями из капиллярного русла:

$$KEO_2 (\%) = (VO_2/DO_2) \times 100.$$

Нормальное значение KEO_2 в покое – 22–32 %, что свидетельствует о том, что лишь малая доля доступного O_2 извлекается из капиллярной крови в обычном состоянии. Это позволяет тканям приспосабливаться к снижению доставки O_2 путем увеличения его утилизации (KEO_2 способен повышаться до 60–80 %).

Столь широкий резерв компенсации обеспечивает удовлетворительный VO_2 даже при резком (в 2–2,5 раза) снижении кровотока. Однако необходимо учитывать ряд особенностей взаимоотношения DO_2 – VO_2 .

Во-первых, в сердце и диафрагме высокая экстракция кислорода (60–70 %) из капиллярного ложа происходит уже в норме, поэтому уровень оксигенации этих органов весьма чувствителен даже к малым изменениям кровотока. Для полного удовлетворения метаболических потребностей миокарда необходима высокая объемная скорость кровотока, особенно у больных с поражением коронарных сосудов.

Во-вторых, экстракция кислорода нарушается в ответ на изменение кровотока лишь в определенной области DO_2 . **Существует точка DO_2 , когда поглощение кислорода максимально и не может больше возрастать. Эта точка – критический уровень доставки кислорода, который представляет собой порог DO_2 , необходимый для адекватной оксигенации тканей.** Постоянное значение этого уровня не выявлено, что указывает на необходимость индивидуального мониторинга DO_2 и VO_2 при тяжелых состояниях; однако у большинства больных критический уровень DO_2 находится в пределах 300 мл/мин·м².

2.3.2 Мониторинг гемодинамического статуса

Эзофагеальная доплероскопия. Допплеровский датчик устанавливается в дистальный отдел пищевода и ориентируется для измерения кровотока в нисходящей аорте. Монитор рассчитывает СВ, измеряя диаметр нисходящей аорты, который определяется либо по возрастной номограмме, либо непосредственно на месте. Методика проста для понимания, легка в освоении и относительно неинвазивна. Непрерывное измерение возможно, хотя требуется часто подстраивать положение датчика. Неизбежна некоторая вариабельность измерений, зависящая от пользователя. Расчетные значения СВ демонстрируют хорошую корреляцию с данными, полученными при использовании катетера Свана – Ганца.

Трансэзофагеальная эхокардиография. Специальный эзофагеальный датчик устанавливается в пищевод и в реальном времени обеспечивает получение ультразвукового изображения с высоким разрешением. Сердечный выброс может быть охарактеризован в качественной и

количественной форме. Помимо значения СВ возможно измерение разнообразных гемодинамических параметров.

Дилуция лития: технологии LidCO и PulseCO. Методика сочетает в себе дилуцию (разведение) солей лития (LidCO и LidCOplus) и анализ формы пульсовой волны (PulseCO). После введения в периферическую вену небольшого количества лития (лития хлорид) его концентрация определяется путем автоматизированного забора крови из периферической артерии на ион-чувствительный электрод. Определение площади под кривой концентрации ионов лития и временных параметров кривой обеспечивает точный расчет СВ. **Важно: данная технология позволяет измерить значение вариабельности ударного объема, что позволяет оценить ответ на инфузионную терапию.**

Термодилуция и анализ формы пульсовой волны (PiCCOplus). Метод основан на анализе формы (контура) артериальной пульсовой волны (PulseCO) с целью измерения СВ. Полученные значения СВ коррелируют со значениями, измеренными при помощи катетера Свана – Ганца. Вариабельность ударного объема (BYO/SVV – усредненное значение разности между наиболее высоким и низким значениями ударного объема, зарегистрированными за 30 секунд) характеризует волемический статус пациента. На смену исходной системе PiCCO в 2002 году пришел монитор PiCCOplus, отличающийся улучшенным отображением информации, расширенной автоматизацией и возможностью использования индикатора комнатной температуры для калибровки.

Флотационный катетер в легочной артерии (катетер Свана – Ганца). Гибкий катетер с баллончиком на конце вводится в центральное венозное русло через катетер с большим просветом. После раздутия баллончика воздухом катетер «плавает» с током крови через правое предсердие и желудочек в легочной ствол. В этом положении возможно периодическое «заклинивание» катетера в одной из ветвей легочной артерии. При помощи катетера может быть измерено и в последующем также получено расчетным путем большое количество гемодинамических показателей. В число измеряемых переменных входят давление в легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии (PCWP/ДЗЛА), сердечный выброс и сатурация смешанной венозной крови. Обычно СВ измеряется посредством автоматического анализа термодилуционной кривой, полученной после болюсного введения 10 мл холодного раствора через проксимальный просвет катетера. Дилуция красителя является золотым стандартом измерения СВ, но клиническое применение этого метода в настоящее время ограничено. В недавних исследованиях было показано, что использование катетера Свана – Ганца не улучшает исход у пациентов ОИТ.

Частичное повторное выдыхание CO₂ по методу Фика (NICO). Монитор NICO использует для измерения модифицированный метод Fick для оценки элиминации CO₂. Этот подход к измерению СВ является относительно неинвазивным, хотя область его применения ограничивается интубированными пациентами. Между Т-коннектором респиратора и

пациентом устанавливается небольшой кольцевой одноразовый патрубок из пластика (возвратный контур). Эта «петля» содержит клапан рециркуляции (повторного вдыхания газа), пневмотахограф дифференциального давления и линейный инфракрасный анализатор CO_2 . Для установки требуется однократная калибровка. Прикроватный монитор создает эпизоды повторной ингаляции выдыхаемой газовой смеси (partial re-breathing) каждые 3 минуты, при этом каждый эпизод длится 50 секунд. Рециркуляция газовой смеси ведет к повышению парциального давления CO_2 в конце выдоха (EtCO_2) на 3,0–4,5 мм рт.ст. (0,4–0,6 кПа). Путем модификации принципа элиминации CO_2 Фика может быть охарактеризован тотальный легочной кровотока, значение которого соответствует искомому СВ. К допустимым погрешностям метода относят пренебрежение внутрилегочным шунтированием и уравнивание значений PaCO_2 и EtCO_2 .

Торакальный биоимпеданс. Метод основан на измерении циклических изменений биоимпеданса (электрического сопротивления) грудной клетки во время систолы. Ряд электродов, напоминающих ЭКГ-электроды, устанавливается на грудную клетку и шею пациента. Измерения выполняются за счет пропуска электрического тока небольшой силы, который не вызывает болевых ощущений. Возможен опосредованный расчет значений ударного объема и СВ, основанный на том, что циклические изменения кровенаполнения грудной полости приводят к изменению биоимпеданса. Также возможно измерение содержания общей жидкости в грудной полости. **Среди всех методов измерения СВ торакальный биоимпеданс является наименее инвазивным** и исходно разрабатывался для мониторинга гемодинамики у космонавтов.

На данный момент мы не располагаем совершенным методом измерения сердечного выброса, но каждая из представленных выше технологий измерения может быть полезна для врача при неясном гемодинамическом статусе пациента. Интерпретация данных инвазивного гемодинамического мониторинга выполняется с обязательным учетом данных клинического обследования (частота сердечных сокращений, артериальное давление, наполнение пульса на различных участках, цвет кожных покровов, частота дыханий, градиент центральной и периферической температур и т.д.). Способность пациента к компенсации гемодинамических нарушений может значимо варьировать и зависит от возраста, преморбидного статуса и сопутствующих нарушений. Примером этого может быть рост диастолического давления на ранней фазе геморрагического шока, что обычно наблюдается только у молодых, исходно здоровых пациентов и объясняется периферической вазоконстрикцией. Кроме того, об органной перфузии позволяют судить такие клинические параметры, как диурез, время заполнения капилляров и состояние когнитивной функции. Измерение концентрации лактата и дефицита оснований (BE) в артериальной крови и, что более важно, мониторинг этих показателей в динамике (тренды) дает неспецифическую информацию об адекватности органного кровотока. Насыщение кислородом гемоглобина центральной венозной крови (SCVO_2) также

является глобальным индикатором гемодинамического статуса. Этот показатель может быть полезен при проведении **целенаправленной инфузионной терапии** и считается приемлемо надежным суррогатом показателя сатурации смешанной венозной крови – $SV\text{O}_2$. Только при таких условиях полученные значения гемодинамических показателей могут быть использованы для оптимизации терапии.

ГЛАВА 3

ВОЛЮМКОРРЕКЦИЯ

3.1 Общие понятия. Классификация волюмкорректоров

Волюмкоррекция – это важнейшее направление инфузионной (инфузионно-трансфузионной) терапии, задачами которого является коррекция гиповолемии и восстановление оптимального качественного состава плазмы крови.

Строго говоря, к волюмкоррекции относятся также и мероприятия, направленные на уменьшение объема ОЦК (рестрикция потребления жидкости, назначение диуретиков, ультрафильтрация и т.д.), однако в клинике под этим термином обычно понимают внутривенное введение жидкостей при остром снижении ОЦК.

Восполнение объема крови означает коррекцию основной причины гиповолемии и связанной с ней сердечно-сосудистой недостаточности. При восстановлении нормального венозного возврата увеличивается кровенаполнение сердечных полостей и сердечный выброс. Одновременно с повышением АД увеличивается тканевая перфузия, улучшаются метаболические процессы в тканях. Существуют две различные стратегии волюмкоррекции:

1. Высокообъемная (традиционная) – инфузия жидкостей в объеме, равном или превышающем дефицит ОЦК.
2. Низкообъемная (низкообъемная гиперосмотическая волюмкоррекция, низкообъемная реанимация). Ее суть заключается в струйном внутривенном введении относительно небольшого объема гипертонического электролитного раствора с последующей инфузией коллоидного кровезаменителя для закрепления эффекта перемещения в сосуды интерстициальной жидкости (например, 7,5% раствор NaCl в дозе 4 мл/кг и 250 мл 6% ГЭК). Данная стратегия волюмкоррекции может быть рекомендована к использованию на догоспитальном этапе.

Жидкости, используемые для волюмкоррекции, называют **волюм-корректорами** (корректорами объема, плазмозекспандерами, плазморасширителями, плазмозаменителями). Существуют различные классификации волюмкорректоров. Чаще всего плазмозекспандеры делят на две большие группы – **кристаллоиды и коллоиды**, а в пределах коллоидов выделяют следующие основные подгруппы инфузионных сред:

- 1) среды на основе человеческого белка;
- 2) синтетические коллоиды:
 - среды на основе желатина;
 - среды на основе гидроксипропилированного крахмала;
 - среды на основе декстрана.

В последнее десятилетие к двум основным группам волюмкорректоров примкнула группа **многоатомных спиртов** (сорбиллакт, реосорбиллакт и др.), обладающих многообразными физиологическими эффектами, в том числе и эффектом объемного замещения.

Волюмкоррекция как одно из направлений инфузионной терапии имеет свои специфические аспекты, которые отсутствуют при проведении инфузионной детоксикации, коррекции водно-электролитного гомеостаза, парентерального питания и т.д. и которые необходимо учитывать в процессе лечения. Эти аспекты касаются ожидаемого воздействия инфузионной терапии на волемический статус пациента и обусловлены:

- физико-химическими свойствами инфузионных сред и скоростью их введения;
- состоянием пациента.

Важнейшими физико-химическими свойствами инфузионных сред, которые необходимо учитывать при коррекции гиповолемии, являются волемический эффект (волемический коэффициент) и КОД (коллоидно-осмотическое давление).

Волемический эффект – это прирост ОЦК в сравнении с объемом введенной трансфузионной среды, выраженный в процентах. *Волемический эффект, превышающий 100 %*, указывает на поступление жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Если волемический эффект равен, например, 140 %, это значит, что введение 1 мл волюмкорректора вызывает увеличение ОЦК на 1,4 мл (1,0 мл – собственный объем волюмкорректора и 0,4 мл – объем жидкости, мобилизованной из интерстиция). *Волемический эффект, равный 100 %*, указывает на отсутствие поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. В этом случае ОЦК возрастает на объем, равный объему введенной жидкости. *Волемический эффект менее 100 %* указывает на быстрое выведение трансфузионной среды из циркуляции и характерен для кристаллоидов и многоатомных спиртов.

Волемический эффект зависит не только от свойств инфузионной среды, но и от скорости инфузии. Его величина и продолжительность устанавливаются опытным путем на добровольцах, которым после удаления 400 мл крови переливали в течение 15 минут 500 мл кровеза-

менителя. При инфузии с меньшей скоростью (1000 мл за 2 часа) волемический эффект менее выражен, но более продолжителен.

КОД волюмкорректора – понятие, близкое по сути к волемическому коэффициенту, однако не идентичное ему. Общее осмотическое давление нормальной плазмы весьма велико и составляет около **5620 мм рт.ст.** (осмотическое давление в 1 мОсм/л соответствует гидростатическому давлению в 19,3 мм рт.ст.). Основной вклад в осмолярность крови вносят ионы натрия и хлора. Однако ведущее значение для удержания и перемещения воды имеет коллоидно-осмотическое давление плазмы (онкотическое давление), создаваемое белками плазмы (альбуминами и гамма-глобулинами). Именно белковая составляющая общего давления оказывается *единственно значимой для перехода жидкости через сосудистую стенку*, так как солевые и неэлектролитные компоненты общего осмотического давления по обе стороны гистогематических барьеров уравновешены. Онкотическое давление составляет менее 1 % от общего осмотического давления, но белки обладают «золотой акцией» при поддержании ОЦП.

В артериальном конце капилляра создается давление, направленное наружу и равное около 37,5 мм рт.ст. ($P_{\text{гидростатическое крови}} = 32,5 \text{ мм рт.ст.} + P_{\text{онкотическое ткани}} = 5 \text{ мм рт.ст.}$). Ему противодействует давление, направленное внутрь капилляра. Оно равно 28 мм рт.ст. ($P_{\text{онкотическое крови}} = 25 \text{ мм рт.ст.} + P_{\text{гидростатическое ткани}} = 3 \text{ мм рт.ст.}$). Таким образом, эффективное фильтрационное давление составляет 9,5 мм рт.ст.

В венозном же конце капилляра давление, направленное наружу, равно 20 мм рт.ст. ($P_{\text{гидростатическое крови}} = 15 \text{ мм рт.ст.} + P_{\text{онкотическое ткани}} = 5 \text{ мм рт.ст.}$). Давление, направленное внутрь, в венозном конце такое же, как и в артериальном, т.е. 28 мм рт.ст. Следовательно, эффективное реабсорбционное давление равно 8 мм рт.ст.

Таким образом, из 28 мм рт.ст. сил реабсорбции на долю КОД приходится 25.

Следовательно, при введении кровезаменителя с КОД выше, чем у плазмы крови, создаются условия для поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

Важность состояния пациента. Синдром капиллярной утечки. Классическое представление о движении жидкости между сосудистым и интерстициальным сектором исходит из закона Эрнста Генри Старлинга, описывающего вектор движения жидкости как результат разницы между силами фильтрации и реабсорбции в капиллярном русле (см. выше). Согласно закону Старлинга, разница между силами фильтрации и реабсорбции на артериальном участке капилляра достигает 9 мм рт.ст. (под таким давлением жидкость из капилляров фильтруется в ткани), а на венозном – 7–8 мм рт.ст. (под таким давлением жидкость из тканей поступает в сосудистое русло). Однако на классические представления о транскapиллярном гидрообмене накладывает существенный отпеча-

ток состояние проницаемости капиллярной мембраны, часто приводящее к развитию синдрома капиллярной утечки. Капиллярная утечка в той или иной мере однозначно присутствует в подавляющем большинстве случаев критических состояний организма человека и животных. Наиболее сильно она выражена в условиях сепсиса и шока.

Под синдромом капиллярной утечки на современном этапе чаще всего понимают наблюдающееся в условиях критических состояний (сепсис, шок, ожоги, респираторный дистресс-синдром) прогрессирующее патологическое нарастание капиллярной проницаемости, ведущее к потере жидкой части крови в интерстициальный сектор внеклеточного водного пространства, с дальнейшим развитием гиповолемии, гипоперфузии органов и тканей, затруднением транспорта кислорода и быстрым формированием полиорганной дисфункции. В возникновении синдрома главная роль принадлежит нарушению функций сосудистого эндотелия, связанным с ним иммунным реакциям и ряду медиаторов воспаления. В аспекте инфузионной терапии уменьшение потери жидкости из сосудов в интерстиций достигается применением коллоидных плазмозаменителей, имеющих способность в течение нескольких часов удерживать воду в сосудах. Кристаллоидные плазмозаменители в этом смысле значительно уступают коллоидным растворам.

В классическом понимании к волюмкорректорам относят прежде всего **коллоиды**: искусственные плазмозамещающие препараты декстрана, модифицированного жидкого желатина, гидроксипропилкрахмала, а из трансфузионных сред – различные препараты крови. Однако объемзамещающими эффектами обладают и другие группы инфузионных сред полифункционального действия – например, **кристаллоиды и многоатомные спирты**. По своим фармакокинетическим параметрам (волемический коэффициент, время циркуляции), гемодинамической эффективности и спектру преследуемых целей они отличаются от классических плазмозамещающих, однако широкое использование в клинической коррекции гиповолемии позволяет обоснованно отнести их к группе волюмкорректоров.

Для удобства изложения при анализе полифункциональных сред мы решили рассмотреть не только волюмкорректирующую составляющую их активности, но и другие эффекты, прямо не относящиеся к объемзамещающим.

3.2 Коллоидные растворы

3.2.1 Альбумин

МНН: альбумин человека. Существует большое число торговых марок, соответствующих данному МНН: «Альбумин», «Альбумин человека Биотест», «Зенальб-20», «Зенальб-4,5», «Плазбумин-20», «Уман альбумин» и др., а также различные комбинированные препараты

(напр., лактопротеин). Относится к фармакологической группе «плазмозамещающие средства». Изготавливается путем фракционирования человеческой плазмы.

По своей химической структуре альбумин является полипептидом, одним из главных белковых компонентов сыворотки крови. Оказывает следующие фармакологические эффекты:

1. Восполнение дефицита альбумина плазмы.
2. Поддержание коллоидно-осмотического (онкотического) давления крови.
3. Быстрое повышение ОЦК и АД за счет перехода из интерстиция и удержания тканевой жидкости в кровяном русле.
4. Повышение резервов белкового метаболизма тканей и органов.

Показания (согласно большинству инструкций производителей): снижение концентрации альбумина в плазме менее 30 г/л или коллоидно-онкотического давления менее 15 мм рт.ст., или снижение общего белка менее 50 г/л: гипоальбуминемия различного генеза – шок (геморрагический, травматический, термический), острая кровопотеря (снижение ОЦК более чем на 25–30 %), гнойно-септические состояния, заболевания печени с нарушением альбуминсинтезирующей функции, заболевания почек (нефрит, нефротический синдром), ожоговая болезнь; операции с использованием искусственного кровообращения; лечебный плазмаферез; гемолитическая болезнь новорожденных во время обменного переливания крови; проведение предоперационной гемодилюции и заготовка компонентов аутокрови; отек мозга (гиперонкотические растворы); заболевания ЖКТ с нарушением всасывания или проходимости.

Волемические эффекты альбумина обусловлены его высокой онкотической активностью – 1 г препарата связывает 18 мл воды. При введении 100 мл 20% альбумина ОЦП увеличивается на 460 мл в течение 30–60 мин. Это происходит потому, что 20 г альбумина привлекают из интерстиция и связывают 360 мл жидкости, а 100 мл – это введенный объем. Таким образом, волемический эффект альбумина значительно превосходит таковой любых синтетических коллоидов, и растворы альбумина могут, по крайней мере теоретически, выступать в роли идеального онкотически активного средства. Кроме того, альбумин является натуральным коллоидом, который в физиологической концентрации поддерживает до 60–80 % коллоидно-осмотического давления, а также обладает антикоагуляционными свойствами (за счет ингибции агрегации тромбоцитов и фактора Хагемана) и высоким антиоксидантным потенциалом.

Казалось бы, столь впечатляющее сочетание полезных эффектов должно обеспечить альбумину существенные конкурентные преимущества в сравнении с другими коллоидами. Тем не менее, если обратиться к перечисленным выше показаниям, необходимо отметить, что введение альбумина показано в основном при гипопроteinемическом и гипоальбуминемическом статусе пациента, а собственно «волеми-

ческие» показания сужены до геморрагического, травматического и термического шока и лишь *при условии сочетания гиповолемии и гипопроотеинемии*. Более того, даже при сочетании этих условий целесообразность назначения альбумина, несмотря на его уникальные свойства, продолжает обсуждаться и использование альбумина в клинической практике у больных с травматическим и геморрагическим шоком остается дискуссионным. Почему?

Столь осторожное отношение к альбумину связано с его негативными и «бесполезными» свойствами, основным из которых является неоднозначность волемического эффекта. Эффективность поддержания объема плазмы альбумином определяется динамическим перераспределением его между внутри- и внесосудистым пулами альбумина. Вследствие быстрого обмена с внесосудистым пулом (более 50 % альбуминов находится вне сосудистого русла) увеличение объема плазмы за счет 5% раствора альбумина весьма незначительное, а длительность внутрисосудистой циркуляции его составляет приблизительно 1,5–4 часа. Таким образом, для создания и поддержания высокого волемического эффекта необходимо введение больших объемов альбумина в высоких концентрациях.

Роль этих особенностей и риски негативных последствий использования альбумина еще более возрастают при синдроме капиллярной утечки (см. выше), который – ирония патогенеза! – развивается именно при тех обстоятельствах, при которых введение альбумина наиболее показано. Проницаемость капилляра для молекулы альбумина, и без того достаточно высокая, резко возрастает. Это приводит к ускорению и увеличению транскapиллярного оттока альбумина и снижению его способности поддерживать объем плазмы, возрастанию содержания альбумина в интерстициальном пространстве и увеличению количества жидкости в нем. С этим связано вредное воздействие альбумина на функцию легких у больных с тяжелыми травмами (развитие интерстициального отека, увеличение жесткости и уменьшение диффузной способности – т.е. развитие СОЛП и ОРДС), ухудшение тканевой перфузии, системного и регионарного кислородного транспорта. Коррекцию гиповолемии в условиях синдрома капиллярной утечки целесообразнее проводить синтетическими коллоидами, в первую очередь препаратами ГЭК, обладающими значительно более длительным периодом циркуляции.

Из числа потенциальных негативных эффектов альбумина следует также отметить возможность развития дилуционной коагулопатии при введении большого объема препарата, а также вероятность заражения трансмиссивными инфекциями (в первую очередь вирусным гепатитом) и развития аллергических реакций. Также имеются данные о возможности ухудшения функции сердечно-сосудистой системы за счет снижения сократимости левого желудочка. Наконец, при дефиците внесосудистой жидкости введение альбумина без предварительного

введения кристаллоидов приведет к еще большей интерстициальной и клеточной дегидратации.

Рассуждения о патогенетических рисках введения альбумина при критических состояниях (в условиях синдрома капиллярной утечки) до 1998 г. носили в известной степени умозрительный характер, не имея доказательного подтверждения, и сторонники альбумина вполне могли не принимать их во внимание. Однако в 1998 г. исследователи Cochraine Injures Group опубликовали результаты известного метаанализа, обобщившего результаты 30 рандомизированных клинических испытаний. Согласно этим результатам, суммарный риск смертельного исхода при использовании альбумина был выше на 6 % в сравнении с контрольной группой. Естественно, столь шокирующие результаты, фактически закрывающие возможность клинического использования альбумина в медицине критических состояний, были неоднозначно восприняты многими специалистами, потребовавшими повторной экспертизы. Опубликованные в 2001 г. результаты более мощного метаанализа (Wilkes M., Navickis R., 2001), включившего уже 55 РКИ среди различных групп пациентов, позволили сделать вывод об отсутствии влияния альбумина на риск летального исхода. В 2001 же году были опубликованы результаты аналитического обзора von Hoegen I., Waller C. (2001), в котором авторами был сделан вывод о безопасности применения альбумина. Таким образом, более поздние аналитические исследования полностью реабилитировали альбумин как волюмкорректор критических состояний (и, на наш взгляд, очередной раз *поставили вопрос о доказательности самой доказательной медицины*). Тем не менее, исследование 1998 г. сыграло свою роль в решении «коллоидно-коллоидной дилеммы»: многие медицинские центры рассматривают альбумин как альтернативу другим коллоидам только в случае высокого риска применения последних.

3.2.2 Свежезамороженная плазма

Наибольшими биологическими эффектами из препаратов цельной плазмы обладает свежезамороженная плазма (СЗП) ввиду практически полной сохранности ее функций. Другие виды плазмы – нативная (жидкая), лиофилизированная (сухая) – в значительной мере теряют лечебные свойства в процессе изготовления, и их клиническое использование менее эффективно. Свежезамороженную плазму получают методом плазмафереза или центрифугирования цельной крови с быстрым последующим замораживанием

Необходимо сразу же отметить, что препараты плазмы обладают минимальной волюмкорректирующей и гемодинамической эффективностью. Плазма поддерживает внутрисосудистый объем в течение 1,5–2 часов после ее переливания, что значительно ниже, чем при использовании других плазморасширителей. В силу этого плазма не может рассматриваться как объемзамещающий раствор (а также как коррек-

тор дефицита белка). Содержащиеся в ней вазоактивные вещества оказывают влияние на сосудистый тонус и проницаемость капилляров у реципиентов. Более того, инфузия плазмы может увеличить вероятность развития полиорганной недостаточности вследствие активации различных молекулярных каскадных систем.

Основным показанием к применению СЗП в настоящее время является ДВС-синдром и другие коагулопатии. Тем не менее, поскольку СЗП, наряду с волюмкорректорами, является важнейшим участником инфузионно-трансфузионных программ интенсивной терапии геморрагического шока, мы сочли целесообразным рассмотреть в данном разделе ее эффекты и аспекты клинического использования.

Плазма крови – мультикомпонентная биологическая среда, один из основных компонентов периферической крови. В состав плазмы входит около 7–8 % белка (альбумины, глобулины, фибриноген и др.), липиды, углеводы, различные комплексы липопротеидов, гликопротеидов, металлопротеидов, ферменты, витамины, гормоны, микроэлементы, цитокины и другие биологически активные вещества, 90 % воды и солей «больших» ионов. Биологически активные компоненты нативной плазмы отличаются малой устойчивостью к температурному фактору и срокам хранения. При положительной температуре (4 °C и выше) часть содержащегося в плазме фибриногена выпадает в осадок, а концентрация других белков, а также факторов свертывающей, ферментативной, гормональной и других систем снижается в течение 3–4 суток. В связи с этим для большей сохранности ценных составных частей нативной плазмы ее подвергают замораживанию при температуре –45 °C в первые 6 ч после взятия крови у донора. СЗП может храниться при –18 °C или более низких температурах до одного года. Размороженная при 37–38 °C непосредственно перед переливанием СЗП до переливания может сохраняться не более 1 ч. Повторное замораживание недопустимо.

Иммунной считается плазма, содержащая антитела против стафилококка (антистафилококковая плазма человеческая) или против синегнойной палочки (антисинегнойная плазма человеческая). Трансфузии иммунной плазмы показаны с целью лечения или профилактики гнойно-септических осложнений, вызываемых соответствующим бактериальным агентом (сепсис, раневая инфекция, ожоговая болезнь, абсцедирующая пневмония, гемобластозы и т.д.).

При назначении СЗП при геморрагическом шоке преследуются две основные цели: восполнение факторов, обеспечивающих гемостаз и, в меньшей степени, объемозамещающий эффект. СЗП обладает высокой терапевтической эффективностью при кровотечениях и кровоточивости, вызванных дефицитом комплекса свертывающих факторов и коагулопатиями. Быстрое восполнение факторов коагуляции возможно исключительно путем трансфузий СЗП. Гиповолемия и гипопроteinемия без коагулопатии не требуют трансфузий СЗП. Безопаснее, дешевле и доступнее в этих случаях осуществлять инфузии коллоидных/кристаллоидных кровезаменителей.

МЕДИЦИНСКАЯ КНИГА

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН
www.bookvamed.com.ua

БУКВАМЕД
медицинская литература

КНИЖНЫЕ МАГАЗИНЫ

Харьков, 61058, ул. Галана, 5

Телефоны: +380 (57) 705-34-04,
+380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01

Киев, 01032, ул. Ярославская, 39
(ст. метро «Конtrakтовая площадь»).

Телефоны: +380 (44) 463-76-96,
+380 (50) 916-69-44, +380 (67) 481-81-17

Донецк, 83003, пр. Ильича, 16

ДонНМУ им. М. Горького,
корпус № 1 (морфологический)
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45

*«Учитесь, читайте,
размышляйте
и извлекайте
из всего самое полезное»*



Н.И. Пирогов

РОЗЧИНИ ГЕК ДЛЯ ПЛАЗМОЗАМІЩЕННЯ ТА ГЕМОДИЛЮЦІЇ



Рефортан® Рефортан® плус Стабізол®

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарська форма. Розчин для інфузії. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Препарати гідрокситетильованого крохмалю. Код АТС B05A A07. Показання. Профілактика і лікування гіперосмолі і шоку; переливання плазми; лікування гемодилуції при перемішаній культури, ішемічному інсульті у гострій фазі, ракуному нейроендокринному зникненні слуху. Протипоказання. Підвищена чутливість до гідрокситетильованого крохмалю або до будь-якого іншого компонента препарату; гіперосмолі; ниркова недостатність з олігурією або азотемією (рівень креатиніну крові > 2 мг/дл); тяжкі порушення системи згортання крові; гемодіаліз; внутрішньочерепна кровотеча; гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпернатріємія; декомпенсована серцева недостатність; гіпергідратація, у тому числі набряк легень; стани дегідратації, коли потрібна корекція водно-електролітного балансу; при дефіциті фібриногену препарат слід застосовувати тільки при невідкладних станах з ризиком для життя, поки не буде можливості провести переливання крові. Побічні реакції. Порушення з боку крові та лімфатичної системи: анемія; гематокрит та рівень білка крові через гемодилуцію. Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини. Інші: тривале застосування гідрокситетильованого крохмалю може спричинити стійкий свербіж. Порушення з боку імунної системи. Дуже рідко: анафілактичні реакції різної інтенсивності. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Р.П. № UA/6679/01/01, UA/5853/01/01, UA/6685/01/01

Показаниями к применению СЗП являются: отсутствие специфического препарата для терапии дефицита естественных прокоагулянтов (II, V, VII, IX, X, XI и XIII) или антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S, С₁-эстеразы), острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, сепсис (включая сепсис новорожденных), состояние после операций на открытом сердце, экстракорпоральное кровообращение, необходимость срочной нейтрализации непрямых антикоагулянтов в случаях их передозировки (при отсутствии соответствующих антидотов или их неэффективности), дефицит витамина К у новорожденных, гемофилии А и В, сопровождающиеся кровотечениями, ожоговая болезнь, в меньшей степени – гнойно-септические процессы различной этиологии. Дозировки СЗП зависят от клинической ситуации и течения заболевания и могут составлять от 250–300 до 1000 мл и более в сутки. Для лечения большинства заболеваний рекомендуется стандартная доза СЗП – 15 мл/кг.

При лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры рекомендуется крупнообъемный плазмаферез или плазмообмен с замещением СЗП. Тактика плазмозамещения может быть различной, однако обычно с заместительной целью СЗП вводят струйно в больших объемах в сочетании с коллоидами и кристаллоидами.

3.2.3 Растворы гидроксипропилированного крахмала

Рассмотрение синтетических коллоидов целесообразно начать с препаратов ГЭК, поскольку именно они являются безусловными лидерами данной группы в течение двух последних десятилетий как в мире в целом, так и в Украине. Основной причиной их клинического и фармакоэкономического триумфа является оптимальность соотношения «эффективность/безопасность/стоимость». В рамках этой совокупности критериев инфузионные среды на основе ГЭК на сегодняшний день не имеют себе равных. Волемический эффект ГЭК, как и других коллоидов, характеризуется объемным коэффициентом (отношение увеличения объема циркулирующей крови к объему введенного раствора), продолжительностью объемного действия и периодом полувыведения. Эволюция волемических качеств с одновременным снижением побочных эффектов привела к естественному итогу, состоящему в том, что в настоящее время из группы коллоидных кровезаместителей наибольшую популярность имеют растворы ГЭК последних поколений – тетраспан, венофундин, волювен.

Главной целью при разработке растворов ГЭК являлся синтез вещества, способного значительно повышать онкотическое давление плазмы и стабилизировать гемодинамику, и в то же время вызывать минимальное количество побочных реакций, в отличие, например, от декстранов или белковых препаратов. Как будет показано ниже, эта цель в основном была достигнута, хотя определенные недостатки эти препараты, безусловно, имеют, тем самым оставляя нишу для других коллоидов.

Общая характеристика

Гидроксиэтилированный крахмал – высокомолекулярное соединение, состоящее из полимеризованных остатков глюкозы. Источником получения ГЭК служит нативный крахмал (аминопектин), который подвергается расщеплению с целью получения молекул с определенной молекулярной массой, а также гидроксиэтилированию, при котором *свободные гидроксильные группы остатков глюкозы замещаются гидроксиэтиловыми группами*. Гидроксиэтилирование атомов углерода происходит в основном в положении C_2 или C_6 и носит название замещения, а степень гидроксиэтилирования – степени молярного замещения (это весьма важный момент для понимания фармакокинетики и принципов дозирования ГЭК). Физико-химические свойства, метаболизм и экскреция ГЭК зависят от размера молекул крахмала, но в большей степени от свойств, приобретенных в результате его гидроксиэтилирования.. Гидроксиэтилирование (замещение) замедляет процесс ферментного разрушения молекул ГЭК сывороточной амилазой, тем самым продлевая время циркуляции препарата в кровотоке. Схожий эффект оказывает повышение соотношения C_2/C_6 , способствуя замедлению гидролиза молекул ГЭК α -амилазой.

Краткая фармакодинамика

Основным действием коллоидных объемозамещающих растворов является поддержание объема циркулирующей крови. За счет способности связывать и удерживать воду препараты ГЭК могут значительно увеличивать ОЦК и устойчиво сохранять плазмозамещающее действие в течение 4–6 ч. Гидроксиэтилкрахмал восстанавливает нарушенную гемодинамику, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови (за счет снижения показателя гематокрита), уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. Сходство структуры гидроксиэтилкрахмала со структурой гликогена объясняет высокий уровень переносимости и низкое число побочных реакций при условии корректного дозирования (см. ниже).

Растворы ГЭК являются полидисперсными, то есть состоящими из молекул различного размера. После попадания в кровяной ток молекулы ГЭК, которые проходят через почечный барьер, быстро элиминируются из организма. Более крупные молекулы подвергаются ферментативному расщеплению под действием α -амилазы. Плазменная α -амилаза является эндоамилазой, т.е. расщепление молекулы крахмала происходит под действием этого фермента не с концов молекулы, а с середины цепи полимера. Фрагменты меньшего размера, образовавшиеся вследствие расщепления, выводятся через почечный барьер. Незначительная часть ГЭК временно депонируется в интерстициальных тканях и в дальнейшем также элиминируется почками. Время нахождения ГЭК в кровотоке определяет не только средний молекулярный вес *in vivo*, но и относительное содержание малых молекул, которые изначально

способны проникать через почечный барьер и элиминироваться из организма. Гидроксипроцесс замедляет процесс ферментного разрушения молекул ГЭК, тем самым продлевая время циркуляции препарата в кровотоке. Схожий эффект оказывает высокое отношение C_2/C_6 , способствуя замедлению гидролиза молекул ГЭК α -амилазой.

Важнейшими характеристиками любого препарата ГЭК, определяющими его физико-химические и фармакодинамические свойства, специфику возможных осложнений и профиль клинического использования, являются: молекулярная масса, молярное замещение, соотношение C_2/C_6 , концентрация ГЭК в растворе.

1. Молекулярная масса

Молекулярная масса ответственна в первую очередь за длительность пребывания препарата в сосудистом русле (и в организме в целом): чем выше молекулярная масса, тем длительнее период полувыведения. Соответственно, вероятность осложнений и побочных эффектов снижается с уменьшением молекулярной массы. Необходимо отметить, что сила связывания воды (т.е. непосредственный волемиический эффект) прямо пропорциональна концентрации, однако *обратно пропорциональна молекулярной массе коллоидного препарата*.

2. Молярное замещение (отношение количества гидроксипроцисловых групп к общему количеству молекул глюкозы).

Чем выше молярное замещение, тем интенсивнее и длительнее волюмкорригирующий эффект (и, к сожалению, выраженность и частота осложнений). По степени молярного замещения выделяют: хетакрахмалы (молярное замещение 0,7 – т.е. гидроксипроцисловано 70 % молекул глюкозы), гексакрахмалы (0,6), пентакрахмалы (0,5), тетракрахмалы (0,4). В основном используются хета-, пента- и тетракрахмалы (англ. Hetastarch, Pentastarch, Tetrastarch).

3. Соотношение C_2/C_6 .

Это соотношение указывает на преобладающую локализацию гидроксипроцисловых групп у определенных атомов углерода в кольце молекулы глюкозы. Чем выше соотношение C_2/C_6 , тем медленнее распад ГЭК и длительнее период полувыведения. Создание ГЭК третьего поколения обусловлено пониманием того, что не столько степень замещения, сколько позиция замещения гидроксипроцисловых групп гидроксипроцисильными (C_2/C_6) сказывается на взаимодействии с амилазой. При этом, чем больше C_2/C_6 , тем длительнее препарат разрушается амилазой и дольше циркулирует в кровотоке. У препаратов третьего поколения увеличен C_2/C_6 , за счет этого достигается возможность несколько уменьшить молекулярную массу коллоидных частиц и степень замещения. Это позволяет при сохранении всех положительных свойств препарата уменьшить вероятность побочных эффектов.

4. Концентрация ГЭК в растворе (в основном используются 6% и 10% растворы).

Концентрация влияет главным образом на интенсивность начального волемиического действия и на конечный волемиический эффект: они

тем выше, чем выше концентрация. Растворы ГЭК 6% являются изонкотическими *in vivo*; 1 л раствора замещает около 1 л крови. Растворы с концентрацией 10 % являются гиперонкотическими. Увеличение ОЦК при их введении значительно превосходит объем введенного раствора (около 145 %).

Гидроксиэтилкрахмалы принято описывать тремя числами, например: 10% ГЭК 200/0,5 или 6% ГЭК 130/0,4. Первое число отражает концентрацию раствора, второе – среднюю молекулярную массу, выраженную в килодальтонах (кДа), и третье, являющееся наиболее важным, – степень молярного замещения.

Соотношение C_2/C_6 не входит в это описание, хотя и является весьма важной характеристикой препарата. Вероятно, это связано с тем, что все ГЭК I и II поколений имели стабильное соотношение (6 : 1). Однако у препаратов III поколения этот показатель был целенаправленно увеличен и составляет 9 : 1.

Типичные осложнения и побочные эффекты

Как и в случаях с другими препаратами, при введении ГЭК возможно развитие различных анафилактикоидных реакций, рвоты, озноба, лихорадки. Кроме того, в редких случаях возможно проявление таких побочных эффектов, как увеличение слюнных желез, кожный зуд, головные боли, миалгия. Крайне редко у пациентов может развиваться анафилактический шок. Специфическим побочным эффектом ГЭК является повышение активности сывороточной альфа-амилазы, что может затруднять мониторинг биохимического статуса при панкреатите/панкреонекрозе. Однако наиболее частым побочным эффектом этого класса коллоидов является их влияние на систему гемостаза и функцию почек.

С начала использования в клинической практике ГЭК с длительным периодом деградации исследователи неоднократно отмечали развитие приобретенного синдрома Виллебранта и снижение концентрации фактора VIII. Считается, что это зависит от физико-химических свойств крахмалов и особенно выражено у медленно разрушающихся растворов ГЭК. Тетракрахмалы, быстро распадающиеся в организме, в отличие от медленно распадающихся ГЭК, оказывают незначительное влияние на гемостаз. Особенности физико-химических свойств ГЭК влияют не только на плазменные факторы свертывания, но и способствуют угнетению функции тромбоцитов. Считается, что ГЭК с коротким периодом деградации не влияют на агрегацию тромбоцитов. ГЭК могут ингибировать активность тромбоцитов путем блокирования доступа лигандов к рецепторам поверхности тромбоцитов или путем неспецифической модификации структуры цитоплазматической мембраны.

Препараты ГЭК способствуют нарушению тромбин-фибриновых взаимодействий и образования фибринового сгустка. Присутствие макромолекул ГЭК вызывает нарушение процесса полимеризации фибриновых мономеров. Молекулы ГЭК ингибируют активированную тромбином

полимеризацию фибрина и активацию фактора XIII с последующим образованием перекрестных связей полимерных компонентов фибрина.

Как молекулярный состав ГЭК, так и состав раствора, на базе которого приготовлен ГЭК, могут влиять на систему гемостаза. Большинство растворов ГЭК приготовлены на основе физиологического раствора хлорида натрия или на базе адаптированных к составу плазмы сбалансированных растворов (6% или 10%). Так, хетакрахмалы на основе сбалансированного раствора, содержащего лактатный буфер, хлорид кальция и глюкозу, оказывают меньшее отрицательное воздействие на коагуляцию *in vivo* по сравнению с теми же ГЭК, приготовленными на основе физиологического раствора. То же относится и к ГЭК других поколений (табл. 3.2.3.1).

Таблица 3.2.3.1 Сравнительная характеристика электролитного состава плазмы крови и различных препаратов ГЭК

Электролиты	Тетраспан®	Плазма крови	ГЭК + 0,9% NaCl
Na ⁺ [ммоль/л]	140	142	154
K ⁺ [ммоль/л]	4	4,5	–
Ca ⁺⁺ [ммоль/л]	2,5	2,5	–
Mg ⁺⁺ [ммоль/л]	1	0,85	–
Cl ⁻ [ммоль/л]	118	103	154
HCO ₃ [ммоль/л]	–	24	–
Лактат [ммоль/л]	–	1,5	–
Ацетат [ммоль/л]	24	–	–
Малат [ммоль/л]	5	–	–
Осмолярность [мОсм/л]	296	300	309

Другим типичным осложнением использования ГЭК является нарушение функции почек, которое связывают с повышением онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствует полноценной клубочковой фильтрации, а также с резорбцией и накоплением молекул крахмала в эпителиальных клетках почечных канальцев. Риск развития дисфункции почек повышается при исходной дегидратации, введении высоких доз препаратов ГЭК без кристаллоидного сопровождения. Учитывая возможность нарушения функции почек, необходимо строго соблюдать рекомендуемые производителями дозировки ГЭК и избегать превышения максимально допустимых суточных доз, а инфузию крахмалов следует сочетать с введением кристаллоидных растворов. При использовании максимальных дозировок необходим мониторинг азотемии. ГЭК противопоказаны при анурии,

не связанной с гиповолемией, так как почки являются единственным органом, участвующим в элиминации крахмалов.

Классификация и генерации препаратов ГЭК

Синтез новых ГЭК фармацевтической промышленностью привел к появлению классификационного подхода, в соответствии с которым выделяется три поколения ГЭК. Первое из них характеризуется большой молекулярной массой. Это ведет к длительной циркуляции препарата в кровотоке и увеличивает вероятность побочных эффектов. Второе поколение препаратов характеризуется меньшей величиной молекулярной массы, что, в свою очередь, уменьшает длительность циркуляции в кровотоке, но главное – при этом сопровождается уменьшением вероятности осложнений. Создание ГЭК третьего поколения обусловлено пониманием того, что не столько степень замещения, сколько позиция замещения гидроксильных групп гидроксизетильными (C_2/C_6) сказывается на взаимодействии с амилазой. При этом чем больше C_2/C_6 , тем длительнее препарат разрушается амилазой и дольше циркулирует в кровотоке. У препаратов третьего поколения увеличен C_2/C_6 , за счет этого достигается возможность несколько уменьшить молекулярную массу коллоидных частиц и степень замещения. Это позволяет при сохранении всех положительных свойств препарата уменьшить вероятность побочных эффектов.

Препараты ГЭК принято классифицировать в зависимости от молекулярной массы и степени замещения:

1. Hetastarch (хетакрахмал) – I поколение ГЭК. К ним относятся в основном высокомолекулярные высокозамещенные ГЭК 450/0,7: стабизол, плазмастерил, элоХАЕС. Хетакрахмалы обладают наибольшим числом побочных реакций. Это связано прежде всего с тем, что они наиболее подвержены аккумуляции в тканях и РЭС. Из-за своей высокой молекулярной массы и степени замещения хетакрахмалы способны блокировать VIII фактор свертывания крови при превышении своей суточной дозировки, оказывать антиагрегантное действие, активировать фибринолиз.
2. Pentastarch (пентакрахмал) – II поколение ГЭК (ГЭК 200/0,5). В связи с более низкой молекулярной массой и степенью молярного замещения оказывают значительно меньшее воздействие на систему гемостаза при соблюдении правильного режима дозирования (см. ниже). Не обладают профибринолитическим действием. Наиболее применяемые в Украине пентакрахмалы – рефортан, рефортан плюс, гекодез, хетасорб.
3. Tetrastarch (тетракрахмал) – III (последнее) поколение ГЭК (130/0,4; 130/0,42): венофундин, волювен, тетраспан.

Тетракрахмалы не уступают хета и- пентакрахмалам по длительности волемического эффекта (волемический эффект 100 %, длительность – 6 часов). При этом они обладают лучшим профилем безопасности: не аккумулируются в плазме и тканях, минимально воздействуют

на систему свертывания крови. Это позволяет существенно увеличить безопасную суточную дозу препаратов. Накопления в плазме при их многократном введении не происходит. В отличие от декстранов и ГЭК I-II поколений, специфическое действие на систему гемостаза у волювена/венофундина/тетраспана сведено к минимуму. Поэтому он может применяться в дозировках, значительно превышающих таковые у препаратов I-II поколений. В качестве примера преимуществ ГЭК III поколения можно привести краткую фармакологическую характеристику тетраспана.

Тетраспан представляет собой ГЭК III поколения с молекулярной массой 130 000 дальтон, степенью молярного замещения 0,42 и характеристикой замещения $C_2/C_6 = 6/1$, в качестве основы для которого использован сбалансированный электролитный раствор (стерофундин изотонический), содержащий современные носители резервной щелочности. Является изотоническим раствором, что исключает возможность перемещения жидкости во внутриклеточное пространство и развитие таких осложнений, как гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга или дыхательная недостаточность. Содержание электролитов: Na^+ 140 ммоль/л, K^+ 4 ммоль/л, Ca^{2+} 2,5 ммоль/л, Mg^{2+} 1 ммоль/л, Cl^- 118 ммоль/л. Оказывает благоприятное влияние на системный воспалительный ответ, ограничивает секрецию провоспалительных цитокинов, снижает уровень экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул, что, в свою очередь, ведет к уменьшению органной системной дисфункции. Тетраспан значительно меньше влияет на систему гемостаза и функцию почек, чем препараты предшествующих поколений ГЭК.

Наиболее важные физико-химические и фармакодинамические свойства различных поколений ГЭК, а также сравнительная характеристика профилей безопасности ГЭК I-III поколений, декстранов и препаратов желатины приведены в табл. 3.2.3.2 и 3.2.3.3.

Режим дозирования

Общая доза и скорость введения препаратов ГЭК определяются конкретной клинической ситуацией. Основными критериями выбора препарата и дозы являются степень дефицита ОЦК и показатели системной гемодинамики. В настоящее время определены максимальные суточные дозы препаратов различных поколений.

Для 10% ГЭК 200/0,5 максимальная суточная доза составляет 20 мл/кг, 6% ГЭК 200/0,5 – 33 мл/кг, а ГЭК 130/0,4 – 50 мл/кг. Таким образом, использование тетракрахмалов существенно расширяет возможности волемической поддержки. Поскольку максимально допустимая суточная доза тетракрахмалов составляет 50 мл/кг, то в пересчете на больного массой 70 кг максимальная суточная доза составит 3,5 литра раствора или 7 флаконов по 500 мл.

Следует еще раз подчеркнуть, что токсические свойства ГЭК дозозависимы. Для минимизации риска гемостазиологических и нефрологических осложнений следует планировать инфузионную терапию с

Таблица 3.2.3.2 Свойства гидроксиэтилкрахмалов различных поколений.

Характеристика ГЭК	Поколения ГЭК			
	I (хета)	II (пента)		III (тетра)
	ГЭК 450	ГЭК 200	ГЭК 70	ГЭК 130
Масса (кДа)	450	200	70	130
Степень замещения	0,7	0,5/0,62	0,5	0,4
C ₂ /C ₆	6 : 1	6 : 1	6 : 1	9 : 1
Длительность цирк. действия, час	8–12	4–6/8–12	3–4	4–6

Таблица 3.2.3.3 Некоторые параметры профиля безопасности синтетических коллоидных растворов

	Декстраны		ГЭК			Гелофузин
	70	40	450/0,7	200/0,5	130/0,42	
Время в плазме	Несколько дней	< 24 ч	> 4 месяцев	~ 1–5 дней	< 24 ч	< 24 ч
Накопление в тканях	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Время нахождения в тканях	3–4 недели	Несколько дней	> 2 лет	1–2 года	Несколько дней	Несколько дней
Влияние на коагуляцию	+++	+++	+++	++	+	+/-
Ограничение дозы	1,2 г/кг	1,2 г/кг	1,2 г/кг	2,0 г/кг	3,0 г/кг	Нет ограничений

учетом максимально допустимых доз (различных для каждого поколения препаратов ГЭК) и оптимальной количественной сбалансированности коллоидов и кристаллоидов.

При использовании максимальных или субмаксимальных дозировок ГЭК любого поколения обязателен мониторинг азотемии, системы гемостаза, лактата, водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Показания и противопоказания к применению препаратов ГЭК

Существенно не отличаются от таковых для других коллоидов.

Основные показания: профилактика и лечение гиповолемии при хирургических вмешательствах (геморрагический шок, массивная кровопотеря).

теря, нарушения микроциркуляции, артериальная гипотензия в послеоперационном периоде); травматических поражениях (травматический шок); инфекциях (септический шок); ожогах (ожоговый шок); для проведения изоволемической гемодилюции (в т.ч. предоперационной, при венозном тромбозе, при перемежающейся хромоте, внезапном ишемическом инсульте, внезапной глухоте); для уменьшения использования донорской крови при операциях (дополнительно для 6% раствора).

Противопоказания: гипervолемия, гипергидратация (отеки), тяжелая сердечная недостаточность, черепно-мозговая травма с повышением внутричерепного давления, внутричерепное кровоотечение, артериальная гипертония, почечная недостаточность в сочетании с олигурией или анурией, а также при содержании креатинина в сыворотке $> 2,0$ мг/дл, выраженные нарушения свертывания крови и известная повышенная чувствительность пациента к гидроксиптилкрахмалу. Особую осторожность рекомендуется проявлять в отношении пациентов с отеком легких, хроническими заболеваниями печени или дегидратацией с сужением внеклеточного пространства, гипохлоремией, гипонатриемией, гипокалиемией, а также гипофибриногенемии. На ранних стадиях беременности гидроксиптилкрахмал назначается только по жизненным показаниям.

Лабораторный мониторинг

Инфузии препаратов ГЭК следует проводить под контролем общего анализа крови, гематокрита, показателей свертывания крови и функции почек (особенно у новорожденных и детей до 3 лет ввиду особенностей водно-электролитного статуса). В начале терапии требуется проводить контроль содержания креатинина в сыворотке. Предельно допустимыми значениями уровня креатинина являются $1,2\text{--}2,0$ мг/дл или $106\text{--}177$ мкмоль/л, соответствующие компенсированной почечной недостаточности. В этих случаях необходимо тщательно взвешивать возможность и необходимость проведения терапии и обязательно осуществлять частый контроль показателей водного баланса и диуреза.

Как уже упоминалось, при использовании максимальных или субмаксимальных дозировок ГЭК любого поколения обязателен мониторинг азотемии, системы гемостаза, лактата, водно-электролитного и кислотно-основного баланса. При лечении пациентов, группа крови которых не установлена, необходимо иметь в виду, что введение больших объемов гидроксиптилкрахмала может влиять на реакцию агглютинации и обуславливать ложные результаты при определении группы крови. О возможном влиянии препаратов ГЭК на уровень сывороточной альфа-амилазы говорилось выше.

Низкообъемная реанимация препаратами ГЭК

Препаратом ГЭК, предназначенным для низкообъемной реанимации, является ГиперХАЕС. Он представляет собой гипертонический изотонический раствор, содержащий 7,2% раствор натрия хлорида и 6% раствор гидроксиптилкрахмала. Из-за высокой осмолярности

препарата ГиперХАЕС, жидкость (преимущественно из межклеточного пространства) быстро перемещается во внутрисосудистый сектор. Гемодинамические показатели (в т.ч. АД и объем сердечного выброса) быстро восстанавливаются в зависимости от дозы и скорости введения препарата. После введения препарата ГиперХАЕС увеличение ОЦК длится короткий промежуток времени и должно быть стабилизировано быстрым введением достаточного объема жидкости (в том числе солевых и коллоидных растворов). ГЭК выделяется преимущественно почками: 50 % введенной дозы выводится с мочой менее чем за 24 ч. Небольшое количество вещества депонируется в тканях. Натрия хлорид выделяется в основном почками, небольшие количества – с потом через кожу. При декомпенсированном геморрагическом шоке ГиперХАЕС применяют путем однократной в/в болюсной инъекции (в течение 2–5 мин) в дозе 4 мл/кг массы тела (250 мл для пациентов с массой тела 60–70 кг). Несмотря на очень высокую осмолярность, препарат можно вводить в периферическое венозное русло.

Противопоказания к применению препарата ГиперХАЕС: почечная недостаточность тяжелой степени с анурией; беременность (до момента рождения ребенка или извлечения плода при оперативном родоразрешении); обезвоживание; гиперволемиа; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; подтвержденная повышенная чувствительность к гидроксипропилированным крахмалам.

На наш взгляд, данная стратегия волюмкоррекции может быть рекомендована к использованию на догоспитальном этапе.

3.2.4 Растворы модифицированного жидкого желатина

Желатин является денатурированным белком, полученным из коллагенсодержащих тканей крупного рогатого скота после ступенчатой тепловой и химической переработки. На данный момент выделяют три основных типа продукции инфузионных сред на основе желатина (средняя молекулярная масса большинства препаратов колеблется в пределах 30 000–35 000 Д):

1. Растворы на основе оксиполижелатина – Helifundol, Helofusal.
2. Растворы на основе сукцинированного желатина – Gelofusine, Plasmion.
3. Растворы на основе желатина, приготовленного из мочевины – Haemaccel.

Несмотря на широкую распространенность гидроксипропилированных крахмалов, препараты МЖЖ продолжают сохранять свои клинические позиции, в основном благодаря профилю безопасности.

Общая характеристика

Действующим веществом коллоидов на основе желатина является частично гидролизированный и сукцинированный желатин. Основные характеристики МЖЖ приведены в табл. 3.2.4.1.

Таблица 3.2.4.1 Состав, физико-химические и фармакологические свойства МЖЖ

Состав. 1000 мл раствора для инфузии содержит:	
Сукцинированный желатин	40,0 г
Средняя ММ	30 000
Средневзвешенная ММ	23 200
Натрия хлорид	7,01 г
Натрия гидроксид	1,36
Вода для инъекций	до 1000 мл
Натрий	154 ммоль/л
Хлорид	120 ммоль/л
Длительность объемного эффекта 3–4 часа	
Коллоидное осмотическое давление (при 37 °С)	453 мм Н ₂ О,
	33,3 мм рт.ст.

Фармакодинамические эффекты препаратов желатина приводят к увеличению ОЦК, венозного возврата и МОК, повышению АД и улучшению перфузии периферических тканей. Увеличение ОЦК и повышение АД, как и при использовании других коллоидов, происходит не только за счет введенного раствора, но и в связи с дополнительным поступлением в сосудистое русло межтканевой жидкости (волемический коэффициент – около 100 %). Растворы МЖЖ благодаря своей молекулярной массе и КОД, равному раствору человеческого альбумина (33 мм рт.ст.), обладают достаточной продолжительностью объемного действия – до 3–5 часов. Вызывая осмотический диурез, препараты желатина обеспечивают поддержание функции почек при шоке. Снижают вязкость крови, улучшают микроциркуляцию. Благодаря своим коллоидно-осмотическим свойствам предотвращают или снижают вероятность развития интерстициального отека. Использование этих препаратов повышает СОЭ, которая нормализуется в среднем через 20 сут.

Существенным преимуществом плазмозаменителей на основе МЖЖ является их относительно слабое влияние на систему гемостаза и структурные сегменты нефрона. Поэтому растворы МЖЖ в аспекте безопасности обладают преимуществами при врожденных коагулопатиях, при развитии у больных выраженных нарушений системы свертывания крови и при тяжелых поражениях почек.

Показания и противопоказания к применению

Существенно не отличаются от таковых для других коллоидов.

Основные показания: профилактика и лечение абсолютной и относительной гиповолемии (например, вследствие геморрагического или травматического шока, периперационной потери крови, ожогов, сеп-

сиса); профилактика гипотензии (например, в связи с проведением эпидуральной или спинальной анестезии); гемодилюция; экстракорпоральное кровообращение и т.п.

Противопоказания: гиперволемия, гипергидратация, тяжелая сердечная недостаточность, повышение внутричерепного давления, внутричерепное кровотечение, артериальная гипертензия, повышенная чувствительность пациента.

Принципы дозирования (на примере гелофузина)

Наиболее используемым препаратом этой группы коллоидов является гелофузин – 4% раствор сукцинированного желатина в изотоническом растворе хлорида натрия со средней молекулярной массой 30 000 Да. Теоретическая осмолярность 274 мОсм/л. КОД гелофузина составляет 33 мм рт.ст. Элиминация осуществляется в основном через почки. Волемический эффект эквивалентен количеству введенного раствора (100 %), длительность гемодинамического эффекта около 3–4 часов.

Максимальная суточная доза. Зависит от степени достигнутой гемодилюции. Падение гематокрита ниже 25 % (у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной недостаточностью – 30 %) требует переливания эритроцитарной массы или цельной крови, после чего введение гелофузина можно продолжить. При массивных кровопотерях возможно переливание до **10–15 л раствора в сутки** (при соблюдении указанных выше условий). Режимы дозирования гелофузина для различных клинических ситуаций приведены в табл. 5.2.5. Скорость инфузии зависит от состояния гемодинамики, периферической микроциркуляции и диуреза. Допустимые градации: капельно/струйно/под давлением.

Лабораторный мониторинг

При проведении волюмкоррекции МЖЖ обязательным является мониторинг показателей гемограммы, гематокрита, лактата, водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Как уже упоминалось, профиль безопасности препаратов МЖЖ весьма высок. Существенным преимуществом плазмозаменителей на основе МЖЖ перед препаратами ГЭК является их относительно слабое влияние на систему гемостаза и функцию почек. Тем не менее для пациентов с нарушениями свертываемости крови, почечной недостаточностью и хроническими заболеваниями печени рекомендуется мониторинг соответствующих показателей и учет полученных данных при определении дозировки плазмозекспандера.

3.2.5 Декстраны

Общая характеристика

Декстран – гидрофильный полисахарид, полимер глюкозы, продуцируемый из сахарозы бактериями *Leuconostoc mesenteroides*. Декстраны могут иметь различную степень полимеризации, в зависимости от которой растворы, получаемые из них, имеют различную молеку-

Таблица 3.2.4.2 Дозировки гелофузина, рекомендуемые для различных категорий пациентов

Показания	Усредненная дозировка
Профилактика гиповолемии и гипотензии. Лечение легкой гиповолемии (например, при умеренной крово- и плазмопотере)	500–1000 мл
Лечение тяжелой гиповолемии	1000–2000 мл
В экстренных, угрожающих жизни ситуациях	500 мл в виде быстрой инфузии (под давлением), затем, после улучшения параметров кровообращения, инфузия должна осуществляться в количестве, эквивалентном объемному дефициту
Экстракорпоральное кровообращение	В зависимости от используемой системы кровообращения, но обычно от 500 до 1500 мл

лярную массу и функциональное назначение. Выделяют высокомолекулярные декстраны (молекулярная масса около 60–70 тыс. Да) – декстран-70 и среднемолекулярные декстраны (30–40 тыс. Да) – декстран-40 (в других источниках декстран-70 рассматривается как среднемолекулярный, а декстран-40 – как низкомолекулярный). Растворы, содержащие декстран с относительной молекулярной массой около 60 000, используются в качестве волюмкорректоров. Вследствие высокого онкотического давления, превышающего онкотическое давление белков плазмы в 2,5 раза, они очень медленно проходят через сосудистую стенку и длительное время циркулируют в сосудистом русле, нормализуя гемодинамику. Растворы, содержащие среднемолекулярные декстраны (30 000–40 000), используют преимущественно в качестве реологически активных и дезинтоксикационных средств. При их введении улучшается текучесть крови, уменьшается агрегация форменных элементов. Они также по осмотическим механизмам стимулируют диурез (фильтруются в клубочках, создают в первичной моче высокое онкотическое давление и препятствуют реабсорбции воды в канальцах), чем способствуют (и ускоряют) выводу из организма ядов, токсинов, деградационных продуктов обмена. Сами декстраны нетоксичны, экскретируются почками в неизменном виде. В углеводном обмене не участвуют. Часть высокомолекулярных декстранов, особенно при использовании высоких дозировок, откладывается в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где метаболизируется до глюкозы.

Растворы высокомолекулярного декстрана (молекулярная масса 60–70 кДа; полиглюкин, декстран-70) с хлоридом натрия, глюкозой или маннитолом являются полифункциональными плазмозамещающими растворами. Благодаря сравнительно большой относительной молекулярной массе, близкой к таковой альбумина крови, декстран медленно проникает через сосудистые стенки и при введении в кровяное русло долго в нем циркулирует. Декстран нормализуют гемодинамику, увеличивают объем жидкости в кровяном русле. Декстран быстро повышает артериальное давление при острой кровопотере и длительно удерживает его на высоком уровне. Вследствие высокого коллоидно-осмотического давления декстран удерживает жидкость в системе циркуляции, уменьшает отек тканей.

Растворы низкомолекулярного декстрана (молекулярная масса 30–40 кДа; реополиглюкин, декстран-40), кроме того, способствуют улучшению микроциркуляции, уменьшают агрегацию форменных элементов крови, вязкость крови. Растворы декстрана, содержащие маннитол, оказывают также осмодиуретическое действие. Декстран не является источником углеводного питания и не участвует в углеводном обмене, не токсичен. *Волемические свойства декстранов (волемический эффект и его длительность) весьма высоки*, и тот факт, что препараты ГЭК в настоящее время существенно потеснили декстраны, связан отнюдь не с низкой объемзамещающей активностью последних, а с большой частотой тяжелых осложнений и побочных реакций. Это объясняется особенностями фармакокинетики, свойственными данной группе инфузионных сред.

Фармакокинетика: через 24 часа после инфузии декстрана его концентрация снижается приблизительно до 40 % от введенного количества. Выделяется главным образом почками (в первые сутки около 50 %). Небольшое количество выделяется через желудочно-кишечный тракт. Поскольку через гломерулярные мембраны почек свободно фильтруются только молекулы массой до 5000–10 000, а при массе более 50 000–65 000 не проходят вовсе, то в элиминации коллоидных частиц из организма основная нагрузка ложится на ретикуло-эндотелиальную систему (фагоциты печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга), что может вызвать ее перегрузку и блокировку [2].

Это хорошо иллюстрирует история препаратов на основе поливинилпирролидона. До середины 90-х гг. за рубежом, а в странах СНГ – даже дольше применялись препараты, содержащие поливинилпирролидоны массой $12\,600 \pm 2700$ (перистой, гемодез). Среди побочных действий этих препаратов отмечали проявления гиперчувствительности – затруднение дыхания, ощущение нехватки воздуха, покраснение лица, снижение артериального давления. К середине 90-х гг. многочисленные исследования показали, что высокомолекулярный поливинилпирролидон при многократном введении вызывает поливинилпирролидоновый тезауризмоз, связанный с накоплением синтетического

полимера в клетках РЭС, проявляющийся тяжелыми повреждениями иммунной системы.

Декстраны не вызывают болезней накопления, так как, в отличие от поливинилпирролидона, при накоплении в клетках РЭС они постепенно подвергаются расщеплению (кислая альфа-глюкозидаза) до декстрозы. Тем не менее очень серьезным недостатком декстранов, особенно с высокой молекулярной массой, является способность вызывать антителообразование. Этим объясняются достаточно частые (у 60–70 % пациентов) аллергические реакции, вплоть до анафилактики, на повторные введения препаратов [16]. Для предупреждения этого был разработан препарат **декстран-1000** (антеглюкин, гаптен-декстран, промит и т.д.), имеющий свойства гаптена, который взаимодействует с антидекстрановым иммуноглобулином G (IgG) без образования устойчивых связей, что не сопровождается образованием иммунных комплексов. Декстран-1000, который в дозе 20 мл вводится перед инфузиями декстрановых препаратов, позволяет снизить частоту тяжелых анафилактических реакций с 1 : 5000 до 1 : 85 000 случаев на число инфузий.

Другим тяжелым осложнением использования декстранов, резко суживающим показания к их применению, является так называемый декстрановый синдром (повреждение легких, почек и гипокоагуляция), протекающий по типу ДВС-синдрома, в основе которого лежит токсическое действие препарата на эндотелий сосудов.

Показания

Растворы высокомолекулярного декстрана: выраженная постгеморрагическая гиповолемия, гиповодемический шок вследствие травмы, кровопотери при родах, в результате внематочной беременности и т.п. Гиповолемия, обусловленная потерей плазмы (ожоги, синдром сдавления). Предоперационная и послеоперационная профилактика эмболии.

Растворы низкомолекулярного декстрана: нарушения микроциркуляции, травматический шок, ожоговый шок, синдром сдавления. Септический шок. Замещение объема плазмы при кровопотере в педиатрии. Для заполнения аппаратов искусственного кровообращения (в определенных пропорциях с кровью).

Декстран с молекулярной массой 1000: профилактика тяжелых аллергических реакций на в/в введение растворов декстрана.

Режим дозирования

Растворы высокомолекулярного декстрана вводят в/в со скоростью 60–80 капель в 1 мин в количестве до 2–2,5 л (при значительной кровопотере – с дополнительным введением крови).

Растворы низкомолекулярного декстрана при использовании в качестве кровезаменителя обычно вводят в тех же дозах. В других случаях суточная доза не должна превышать 20 мл/кг. Скорость в/в инфузии определяется показаниями и тяжестью состояния больного.

Декстран с молекулярной массой 1000 вводят в/в струйно взрослым в дозе 3 г (20 мл), детям – в дозе 45 мг/кг (0,3 мл/кг) – за 1–2 мин до

в/в инфузии раствора декстрана. Интервал между введением декстрана с молекулярной массой 1000 и инфузией раствора декстрана не должен превышать 15 мин. Если прошло более 15 мин, то декстран с молекулярной массой 1000 следует ввести повторно. Его можно вводить перед каждой инфузией раствора декстрана, особенно если после предшествующей инфузии прошло более 48 ч.

Противопоказания

Травмы черепа с повышенным внутричерепным давлением, кровоизлияние в мозг и другие случаи, когда не показано введение большого количества жидкости. Олигурия и анурия, обусловленные органическим заболеванием почек, сердечная недостаточность, нарушения коагуляции и гемостаза, склонность к аллергическим реакциям. Для растворов с глюкозой – сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена.

В связи с возможными аллергическими реакциями первые 10–20 мл раствора для инфузий рекомендуется вводить медленно, наблюдая за состоянием пациента. Учитывая возможность развития артериальной гипертензии, следует иметь в виду, что могут потребоваться соответствующие средства для интенсивной терапии.

Декстран с молекулярной массой 1000 нельзя разбавлять или смешивать с растворами декстрана для инфузий. Декстран с молекулярной массой 1000 может быть введен в/в через Y-образное ответвление или резиновую трубку инфузионной системы при условии, что в процессе инъекции не происходит значительного разбавления препарата.

Наиболее распространенные препараты на основе декстрана

Полиглюкин (декстран, полиглюкин, полиглюкин сухой, рондекс, Dextran, Dextravan, Exrandex, Macrodex, Polyglucinum). Стерильный раствор среднемолекулярной фракции частично гидролизованного декстрана в 0,9% изотоническом растворе хлорида натрия. Препарат имеет молекулярную массу, близкую к альбуминам крови (60 000 Да), поэтому медленно покидает циркуляторное русло и после внутривенного введения достаточно долго в нем находится. В силу этого полиглюкин обладает способностью задерживать жидкость в кровеносном русле и тем самым оказывает гемодинамическое действие. Повышает суспензионную устойчивость крови, уменьшает ее вязкостные характеристики, обладает выраженным антиадгезивным и антиагрегантным действием на тромбоциты, способствует устранению периферических стазов и агрегации эритроцитов, приводит к улучшению реологических свойств крови, активизации микроциркуляции и усилению тканевого кровотока. Нетоксичен, апирогенен. Применяют полиглюкин для лечения и профилактики травматического, ожогового, послеоперационного шока и для восстановления объема циркулирующей жидкости при острой кровопотере. Обычно внутривенно вводят 400–1200 мл препарата.

Побочное действие. Чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, боли в пояснице, озноб, цианоз, нарушение кровообращения и дыхания, аллергические реакции.

Противопоказания. Повышение внутричерепного давления при травмах черепа; кровоизлияние в мозг; сердечная недостаточность; заболевания почек.

Полифер (Dextran, Polypherum) – 6% раствор (на изотоническом растворе натрия хлорида) модифицированного декстрана, содержащий ионы железа.

Фармакологическое действие. Препарат полифункционального действия, обладающий наряду с гемодинамической функцией способностью стимулировать гемопоэз. При внутривенном введении полифера в дозе 400–1200 мл увеличивается объем циркулирующей плазмы без нарушения кислотно-основного состояния, электролитного равновесия, белкового состава и свертывающей системы крови.

Показания к применению. Шок, развивающийся в результате травмы, острая кровопотеря, операционный шок, сопровождающийся выраженной кровопотерей, послеоперационный период с целью профилактики шока и стимуляции гемопоэза, наряду с гемотрансфузиями для восполнения кровопотери при плановых и экстренных операциях.

Способ применения и дозы. Внутривенно (капельно или струйно). Дозы и скорость введения выбирают в соответствии с показаниями к применению и состоянием больного (артериальное и венозное давление, частота пульса и дыхания). Разовая доза 400–1200 мл. При необходимости количество вводимого препарата может быть увеличено до 2000 мл. Препарат применяют только в стационарных условиях или в реанимационных отделениях поликлиник.

Побочное действие. Возможно развитие аллергических реакций, учащение пульса, гипотония.

Противопоказания. Травма черепа, протекающая с повышением внутричерепного давления, а также все случаи, когда противопоказано внутривенное введение больших доз жидкости (отек легких, отечно-асцитический синдром другой этиологии).

Реоглюман (Dextran + Mannitol + Sodium chloride) – стерильный 10% раствор декстрана с молекулярной массой $40\,000 \pm 10\,000$ с добавлением 5% маннита и 0,9% натрия хлорида.

Фармакологическое действие. Кровезаменитель полифункционального действия. Уменьшает вязкость крови, способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах, предотвращает, ликвидирует или тормозит агрегацию форменных элементов крови, обладает дезинтоксикационными, диуретическими и гемодинамическими свойствами.

Показания к применению. Показан при нарушении капиллярного кровотока (травматический, операционный, кардиогенный, ожоговый шок), нарушении артериального и венозного кровообращения (тромбо-

Способ применения и дозы. Препарат вводят внутривенно капель-

Побочное действие. Возможны аллергические реакции (уртикарные

Противопоказания. Чрезмерная гемодилюция (гематокрит ниже

Механизм действия. Вызывает быстрое и кратковременное увели-

Показания к применению. Нарушение микроциркуляции, при шоках,

Способ применения и дозы. Устанавливается индивидуально в за-

ривенно капельно 500–1000 мл (10–20 мл/кг), в течение тех же суток можно дополнительно ввести еще 500 мл препарата. При нарушениях кровообращения – внутривенно капельно 500–1000 мл первый день, следующий день и каждый второй день в течение 2 недель по 500 мл. С целью профилактики тромбоэмболии в первый день 500–1000 мл, во второй день повторная инфузия 500 мл в течение 4–6 часов.

Реакции и осложнения. Чувство жара, озноб, лихорадка, тошнота, кожная сыпь, возможны анафилактические реакции с развитием гипотонии и сосудистого коллапса, олигурия.

Противопоказания. Выраженная тенденция к кровоточивости (например, при тромбоцитопении) тяжелые формы сердечно-сосудистой недостаточности, почечной недостаточности с олигурией и анурией, аллергия на декстран. Беременным назначается в случае крайней необходимости после предварительного введения промита. При одновременном приеме реомакродекса и антикоагулянтов дозы препаратов необходимо корректировать. При возникновении олигурии следует ввести солевые растворы и фуросемид.

3.3 Кристаллоидные растворы (волемические и неволемические аспекты). Коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза

К этой группе относятся различные растворы электролитов и глюкозы (декстрозы). Как и коллоидные инфузионные среды, они широко используются с целью волюмкоррекции при острой гиповолемии (как самостоятельно, так и в различных сочетаниях с коллоидами). Однако в отличие от коллоидов эти препараты являются полифункциональными. С их помощью обеспечивается базисная (физиологическая) потребность в воде и электролитах и коррекция нарушений водного, электролитного и кислотно-основного равновесия, а также (в случаях препаратов глюкозы) – углеводного метаболизма и энергодефицита.

Несмотря на то, что данный раздел посвящен волюмкоррекции, в силу полифункциональности препаратов данного класса невозможно рассматривать их объемзамещающие эффекты в отрыве от воздействия на другие аспекты гомеостаза, в первую очередь – на водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Для понимания возможностей кристаллоидов в медицине критических состояний нельзя ограничиваться только анализом объемного замещения. Целесообразно более полное описание их свойств, фармакокинетических особенностей, показаний и дифференцированного подхода к использованию в различных клинических ситуациях.

Растворы электролитов с момента их широкого внедрения в клиническую практику и до настоящего времени успешно используются с целью коррекции острой гиповолемии. Тем не менее появление на

арене интенсивной терапии новых участников в виде препаратов крови (в первую очередь человеческого альбумина) и синтетических коллоидов существенно пошатнуло их позиции. Краткая хронология главных событий такова:

1830-е гг. – рождение инфузионной терапии: первая внутривенная инфузия жидкости (соды), проведенная с целью лечения холеры (Latta).

1881 г. – успешная внутривенная инфузия физиологического раствора поваренной соли (Landerer).

1915 г. – официальный день рождения коллоидов: клинически использован первый коллоидный кровезаменитель на основе желатина (Hogan).

1944 г. – декстраны.

1962 г. – препараты ГЭК.

Между тем первая коллоидно-кристаллоидная дискуссия, в дальнейшем получившая название коллоидно-кристаллоидной дилеммы и даже войны, возникла более 100 лет между Конгеймом и Лихтгеймом, когда появились первые коллоидные растворы, полученные из сока акации (дожелатиновый период коллоидов). Сущность этой дилеммы до настоящего времени остается неизменной и заключается в кратком вопросе: «Что предпочесть?» Однако с течением времени существенно менялась аргументация сторонников каждой точки зрения. Если в начале «войны» приверженцы кристаллоидов в качестве основного аргумента (помимо гемодинамических эффектов) использовали «физиологическую родственность» кристаллоидных растворов и жидкостных сред организма в противоположность «чужеродным» синтетическим коллоидам, а сторонники коллоидов акцентировали внимание на более быстрых и выраженных гемодинамических эффектах последних, то в середине прошлого столетия плоскость дискуссии сместилась в сторону осложнений и побочных реакций (влияние на гемореологию, функцию почек, анафилактические реакции, интерстициальные отеки, в частности ОРДС и т.д.). В течение последних 20–25 лет мы являемся свидетелями (а иногда – участниками) новой активизации «боевых действий», когда в отстаивании той или иной точки зрения используют в качестве аргументов результаты исследований, выполненных на основании требований, предъявляемых современной доказательной медициной, в которых конечной точкой исследований высокого уровня доказательности является, как правило, критерий выживаемости. Неоспоримым свидетельством повышения уровня дискуссии в последнее десятилетие является обсуждение эффективности волюмкоррекции коллоидами и кристаллоидами не вообще, а с учетом конкретных групп пациентов (различная степень кровопотери, сепсис, ожоги, повреждение головного мозга, больные с асцитом и др.), а также учет индивидуально ориентированных методик объемозамещения (например, цель-ориентированная коррекция гемодинамики). Следует подчеркнуть, что речь идет не об *исключительном* использовании препаратов той или иной группы, а об их *рациональном сочетании* в процессе волюмкоррекции.

К настоящему времени можно считать неоспоримыми фактами следующие.

Кристаллоиды обладают несомненными преимуществами при коррекции незначительной и умеренной гиповолемии (кровопотеря до 20 % ОЦК, как правило, не требует назначения коллоидов), а также при сочетании гиповолемии и различных вариантов дегидратации и гипoeлектролитного статуса). К числу неоспоримых достоинств кристаллоидов можно отнести их более высокий диуретический эффект, низкий аллергогенный потенциал, существенно меньшее, чем у коллоидов, влияние на гемостаз и каскады системного воспалительного ответа, а также низкую стоимость. Многие авторы руководств по терапии острой кровопотери считают кристаллоиды основными объемзамещающими растворами.

Основными недостатками кристаллоидов как волюмкорректоров являются более низкая и кратковременная объемзамещающая активность, развитие тканевых отеков, в том числе ОРДС, и в силу этого невозможность высокодозных инфузий, высокая вероятность развития этих осложнений в условиях генерализованного повреждения эндотелия и повышенной капиллярной проницаемости – т.е. у критического контингента пациентов. Из перечисленных недостатков главным является низкий и кратковременный волемический эффект. Изотонические солевые растворы свободно распределяются между сосудистым руслом и интерстицием в той пропорции, в которой эти пространства между собой соотносятся. Через 1,0–1,5 ч 70–80 % введенного объема перераспределится в интерстиций и лишь четверть останется в русле. Это требует введения 3–4-кратного объема солевого раствора по отношению к дефициту объема циркулирующей крови (ОЦК). Следствием такой инфузии является перегрузка интерстиция. Частично избыточная жидкость из интерстициального пространства возвращается в сосудистое русло через лимфатическую систему, однако способности лимфатического дренажа не безграничны и избыток интерстициальной жидкости переходит в третье пространство (рыхлая соединительная ткань, естественные полости и т.д.) с образованием отекального синдрома.

Солевые растворы далеко не инертны к системе гемостаза. Быстрая инфузия больших объемов сопровождается гиперкоагуляцией, по данным ТЭГ. Причина этого состоит в развитии дисбаланса между про- и антикоагулянтными механизмами, что создает функциональный дефицит физиологических антикоагулянтов. Затем по мере развития отекального синдрома развиваются нарушения местного гемостаза в тканях. Подобные изменения крайне неблагоприятны при острой кровопотере. Массивные инфузии кристаллоидов могут оказывать негативное влияние на электролитный и кислотно-основной гомеостаз. Например, инфузия физиологического раствора в объеме, необходимом для коррекции острой кровопотери, чревата развитием гиперхлоремии и ацидоза. Преимущественное использование солевых растворов в периперационном периоде в сравнении с коллоидами сопровожда-

ется увеличением частоты послеоперационной тошноты и рвоты и усилением болевого синдрома.

Все это говорит о нецелесообразности использования изолированной инфузии солевых растворов для восполнения тяжелой острой гиповолемии (острой кровопотери).

Идеального плазмозамещающего препарата, разумеется, не существует (причем не только в настоящее время, но и принципиально). Главной задачей интенсивиста в этом смысле является умение оптимально комбинировать инфузионные среды различных групп и разрабатывать рациональную инфузионно-трансфузионные программы в зависимости от достоинств и недостатков препаратов и состояния конкретного больного.

С клинической точки зрения при назначении кристаллоидов в рамках любой инфузионно-трансфузионной программы следует учитывать следующие особенности этих препаратов:

- отсутствие коллоидно-осмотического давления, что приводит к переходу жидкости во внеклеточное пространство;
- быстрое выведение почками;
- ограниченный волемический эффект и его низкая продолжительность;
- сложность восполнения гиповолемии, превышающей 30 %;
- риск переполнения интерстициального пространства с развитием отека легких и гипоксии, а также отека мозга и периферических тканей;
- у пациентов с заболеваниями сердца и почек объем вводимых кристаллоидных растворов должен быть ограничен.

Помимо коллоидно-кристаллоидной, продолжается и коллоидно-коллоидная война, которая в настоящее время проходит под знаком преимущества гидроксипропилированных крахмалов последнего поколения. Разумеется, эта война также будет бесконечной, а об истинной сути проблемы свидетельствуют высказывания трех великих мыслителей, не имевших (за исключением Н. Бора) ни малейшего представления ни о коллоидах, ни о кристаллоидах:

Н. Бор: «Противоположности не противоположны, а дополнительные».

М. Мерло-Понти: «Пока я озабочен поиском некой абсолютной истины, моя ситуация будет лишь источником ошибок. Лучшее, что я могу сделать, – это найти истину в данной ситуации».

А. Уайтхед: «Столкновение теорий – не бедствие, а благо, поскольку открывает новые перспективы».

Неволемические аспекты использования кристаллоидных растворов

По реализуемым эффектам кристаллоидные растворы можно разделить на три группы:

- 1) замещающие растворы (применяемые для возмещения потери крови, воды и электролитов);
- 2) базисные растворы (обеспечивающие физиологическую потребность в воде и электролитах);
- 3) корректирующие растворы (применяемые для коррекции дисбаланса ионов, воды и КОС).

Данная классификация является функциональной и весьма условной, поскольку многие растворы полифункциональны.

По отношению к осмолярности плазмы растворы кристаллоидов делятся на гипо-, изо- и гипертонические.

Замещающие растворы

С заместительной целью кристаллоидные растворы используются при коррекции острой и хронической гиповолемии и различных вариантов дегидратаций.

Для восполнения дефицита изотонического объема применяют различные изотонические растворы электролитов – как изотонический раствор натрия хлорида (не вполне корректно называемый физиологическим), так и полиэлектролитные растворы, осмолярность и состав которых близки к соответствующим показателям плазмы и внеклеточной жидкости. В отношении солевых растворов существует две важные особенности, определяющие специфику их применения: *степень сбалансированности и содержание носителей резервной щелочности.*

Понятие сбалансированности, характеризующее степень соответствия состава раствора водно-электролитному балансу нормальной плазмы и внеклеточной жидкости, было впервые предложено и частично реализовано С. Рингером. В раствор, носящий его имя, помимо NaCl, были введены ионы K^+ и Ca^{2+} при уменьшенном содержании натрия. Это значительно приблизило состав раствора к таковому внеклеточной жидкости. По мере разработки новых составов отмечалась тенденция к дальнейшему совершенствованию сбалансированности. Однако и на сегодняшний день лишь немногие растворы являются идеально сбалансированными (например, ионостерил, стерофундин). Понятно, что наименее сбалансированным является «физиологический» раствор, и в большинстве случаев предпочтительными оказываются более сбалансированные растворы. Однако в случаях гиперкалиемии, гиперкальциемии, а в особенности гипохлоремического метаболического алкалоза именно физиологический раствор является наиболее предпочтительной замещающей средой. Тем не менее гораздо чаще оптимальными растворами являются изотонические и изоионные растворы со сбалансированным составом.

Другим важным свойством полиэлектролитных растворов, определяющим специфику показаний, противопоказаний и режимы дозирования, является содержание носителей резервной щелочности. В 30-х годах XX века А. Хартманном было отмечено усугубление диабетического кетоацидоза при регидратации раствором Рингера. С целью купирования кетоацидоза им впервые был применен носитель резервной щелочности в виде лактата, введенного в раствор Рингера. Раствор получил название раствора Хартманна (син.: Рингера лактат, лакто-сол). В отечественной фармации применяется раствор Хартмана, в котором известный состав Рингера лактата дополнен включением физиологического уровня ионов магния – 1 ммоль/л.

Носители резервной щелочности – это вещества, которые в процессе метаболизма образуют гидрокарбонат, пополняя таким образом буферную ёмкость гидрокарбонатной системы крови. Необходимость их использования в полиионных растворах очевидна: у большинства пациентов, которым проводится инфузионная терапия, имеется метаболический ацидоз той или иной степени. Введение больших объемов электролитных растворов на основе поваренной соли усугубляет ацидоз за счет гиперхлоремического компонента. Прямое добавление гидрокарбоната натрия в растворы, содержащие кальций, чаще всего является малоэффективным, что обусловлено образованием нерастворимой соли (карбоната кальция). В настоящее время в качестве носителей резервной щелочности используются различные органические анионы, метаболизирующие в печени в бикарбонат. С учетом того, что критическим состояниям часто сопутствует лактат-ацидоз, использование аниона лактата далеко не всегда является оптимальным решением. Поэтому в составе современных сбалансированных растворов в качестве носителя резервной щелочности чаще всего используется ацетат, реже – малат и фумарат. В отличие от прямой химической коррекции ацидоза растворами соды носители резервной щелочности оказывают более мягкое и длительное воздействие на pH. Как и всегда, недостатки препаратов часто являются продолжением их достоинств: инфузионные среды с высоким содержанием носителей резервной щелочности противопоказаны при алкалозах и тяжелой недостаточности печени.

Сбалансированность ионного состава и содержание носителей резервной щелочности основных солевых растворов, используемых в Украине, отражены в табл. 3.3.1.

Физиологический раствор. Был первым раствором, примененным для лечения кровопотери и дегидратации. Его общая осмолярность (308 мОсм/л) несколько выше осмолярности плазмы, а концентрация хлора выше, чем концентрация этого иона в плазме. Поэтому его нельзя считать полностью физиологичным.

Применяется главным образом как донатор натрия и хлора при потерях внеклеточной жидкости. Показан также при гипохлоремии с метаболическим алкалозом, олигурии в связи с дегидратацией и гипонатриемией. Раствор хорошо совмещается со всеми кровезаменителями и кровью. Использовать его как универсальный раствор нельзя, так как в нем мало свободной воды и нет калия; раствор обладает кислой реакцией, усиливает гипокалиемию. Противопоказан при гипернатриемии и гиперхлоремии.

Общая доза – до 2 л в сутки. Вводится внутривенно, стандартная скорость инфузии 4–8 мл/кг массы тела в час.

Гипертонические растворы натрия хлорида (2,5%, 7,5%). В силу большей концентрации хлорида натрия позволяют восполнять плазменный объем за счет меньшего объема инфузии. Механизм основан на осмотическом перемещении внутриклеточной жидкости во внекле-

Таблица 3.3.1 Ионный состав и содержание анионов резервной щелочности в наиболее распространенных солевых растворах.

Препарат	Молярная концентрация, ммоль									Теоретич. осмол-ть, мосм/л
	Катионы				Анионы					
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Лактат	Ацетат	Малат	
Рингера лактат	130	4	2	–	110	–	27	–		270
Лактосол	140	4	1,5	1	116	4	30	–		300
Хартманна	130	5,4	1,4	1	112	–	28	–	–	276
Дисоль	127	–	–	–	103	–	–	24		250
Трисоль	97	13	–	–	98	12	–	–		220
Ацесоль	109	13	–	–	98	–	–	24		240
Хлосоль	125	20	–	–	101	–	–	44		290
Квартасоль	125	20	–	–	101	12	–	32		290
Ионостерил	137	4	2	1	110	–	–	36		290
Стерофундин	140	4	2,5	1	127	–	–	24	5	304

точное пространство и затем во внутрисосудистое. Меньшее количество вводимой жидкости позволяет уменьшить отечный синдром. Это особо важно для пациентов, подвергающихся длительным вмешательствам на кишечнике, при ожогах, повреждениях мозга.

Показаны при интенсивной терапии гиповолемии, обусловленной шоком различной этиологии (низкообъемная реанимация). С этой целью более предпочтительна комбинация гипертонических растворов натрия хлорида и ГЭК – например, **ГиперХАЕС**. Он представляет собой гипертонический изотонический раствор, содержащий 7,2% раствор натрия хлорида и 6% раствор гидроксиэтилкрахмала. Из-за высокой осмолярности препарата, создаваемой натрия хлоридом, жидкость (преимущественно из межклеточного пространства) быстро перемещается во внутрисосудистый сектор. Гемодинамические показатели (в т.ч. АД и объем сердечного выброса) быстро восстанавливаются в зависимости от дозы и скорости введения препарата. После введения препарата ГиперХАЕС увеличение ОЦК длится короткий промежуток времени и должно быть стабилизировано быстрым введением достаточного объема жидкости (в том числе солевых и коллоидных растворов). При декомпенсированном геморрагическом шоке ГиперХАЕС применяют путем однократной в/в болюсной инъекции (в течение 2–5 мин) в дозе 4 мл/кг массы тела (250 мл для пациентов с массой тела 60–70 кг).

Противопоказаны при клеточной дегидратации, опасности развития гемолиза, гипокоагуляции, гипернатриемии, гипокалиемии, алкогольной интоксикации.

Перед инфузией гипертонических растворов хлорида натрия желателно ввести до 400 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы. Максимальная суточная доза 4–6 мл/кг. Вводят со скоростью 9–14 мл в мин (60–120 кап/мин). В экстренных случаях – 200 мл болюсно в течение 5 мин.

Второй важный аспект использования гипертонических растворов натрия хлорида – коррекция тяжелой гипонатриемии.

Раствор Рингера. Изотонический электролитный раствор. Используется в качестве кровезаменителя с конца XIX века. Раствор Рингера и его модификации широко применяются и в настоящее время. Это физиологический замещающий раствор со слабовыраженными кислотными свойствами.

Используют для замещения потери внеклеточной жидкости, в том числе крови, и как раствор – носитель электролитных концентратов. Противопоказан при гиперхлоремии и гипернатриемии. Его не следует смешивать с фосфатсодержащими электролитными концентратами.

Доза – до 3000 мл/сут в виде продолжительной внутривенной капельной инфузии при стандартной скорости введения 120–180 капель/мин (при условии массы тела пациента около 70 кг).

Ионостерил. Изотонический и изоионный раствор, включающий различные ионы (натрий, калий, кальций, магний, хлор, ацетат) в близком к физиологическому соотношении. Применяется как первичный замещающий раствор при дефиците объема плазмы и внеклеточной жидкости. Противопоказан при отеках, гипертонической дегидратации, тяжелой почечной недостаточности.

В зависимости от показаний дозу 500–1000 мл и более в сутки вводят внутривенно капельным методом со скоростью 3 мл/кг/ч (70 капель/мин при 70 кг массы тела). В экстренных ситуациях – до 500 мл за 15 мин.

Гликостерил Ф5, гликостерил Ф10 (ЗАО «Инфузия») – растворы, содержащие фруктозу, соответственно 5 г/100 мл и 10 г/100 мл в сочетании со сбалансированным полиионным раствором (натрий, калий, кальций, хлор), близким к электролитному составу плазмы крови.

Фруктоза – моносахарид и, в отличие от глюкозы, не требует инсулиновой стимуляции для транспорта через наружную клеточную мембрану, но способна метаболизироваться ферментативными системами, участвующими в утилизации глюкозы. Фруктоза стимулирует образование гликогена, обладает выраженным антикетогенным действием. Благодаря гиперосмолярности (568 и 845 мОсм/л), растворы проявляют свойства плазмоекспандеров. Являются осмодиуретиками с минимизацией при этом дисэлектролитемии. Оказывают сдерживающее влияние на процессы катаболизма, снижая активность глюконеогенеза при сохранении использования аминокислот. Это имеет боль-

шое значение в условиях гиперметаболизма и резистентной гипергликемии. Данные растворы компенсируют потерю жидкости, электролитов и энергии, способствуют восстановлению водно-электролитного баланса организма. Могут применяться как при диабетической, так и при стрессиндуцированной гипергликемии, повышают чувствительность тканей к инсулину.

Показаны к применению растворы гликостераила Ф5 и Ф10 для проведения парциального парентерального питания при изо- и гипотонической дегидратации вследствие неукротимой рвоты, профузной диареи, кишечной непроходимости, патологии с прогрессивным снижением энергетического потенциала организма.

Противопоказания к применению: отеки, гиперволемиа, интоксикация метанолом, гиперлактатемия (суб- и декомпенсированный лактацидоз), гиперосмолярность плазмы, непереносимость фруктозы. С осторожностью – при выраженной печеночной и почечной недостаточности. Не применяются в педиатрии в связи с отсутствием клинических исследований. Нельзя смешивать с фосфат- и карбонатсодержащими растворами.

Дозирование: с целью включения в метаболизм вводимой фруктозы гликостерил Ф5 вводится со скоростью от 120 до 150 мл/ч, а гликостерил Ф10 – 60–75 мл/ч на протяжении 12–24 часов. При выраженной гиповолемии и дегидратации, дефиците электролитов предпочтительнее введение гликостераила Ф5. Длительность применения гликостераила более 5 дней нецелесообразна из-за возможного развития фруктозоиндуцированной гипергликемии и гипертриглицеридемии, вследствие нарушений липидного обмена. Учитывая модулирующее влияние в отношении чувствительности тканей к инсулину, при длительной инфузии гликостераила Ф5, Ф10 имеет смысл проводить пробу на чувствительность к инсулину. Снижение концентрации глюкозы на 20–25 % после введения 0,1 ед/кг инсулина указывает на восстановление чувствительности к инсулину.

Стерофундин ИЗО – изотонический и изоионный раствор с носителями резервной щелочности. Показан для замещения потерь внеклеточной жидкости при гипотонической и изотонической дегидратации, когда имеется угроза развития ацидоза или ацидоз. Стабилизирует кислотно-основной баланс, так как обладает потенциальным избытком оснований, обеспечивает минимальный расход O_2 в процессе отсроченной коррекции метаболического ацидоза. Стерофундин ИЗО – единственный полиионный раствор, имеющий в своем составе два органических аниона – носителя резервной щелочности (табл. 3.3.1): ацетат и малат. Малат, входящий в состав раствора, является субстратом орнитинового цикла образования мочевины в печени, участвует в связывании аммиака в мышечной ткани, усиливая дезинтоксикационную функцию печени.

Как видно из таблицы 3.3.1, раствором, наиболее эффективным для коррекции композиционных нарушений, может быть стерофундин

ИЗО. Остальные из вышеприведенных растворов являются либо гипотоническими, либо менее сбалансированными, либо имеют достаточно большое количество лактата и могут применяться лишь у пациентов, не имеющих клиники циркуляторного шока и гипоперфузии, а также выраженной патологии печени. Противопоказан при отеках, гипертонической дегидратации, тяжелой почечной недостаточности. Рекомендуемая дозировка: для взрослых, пожилых и подростков – от 500 мл до 3 л/24 часа, зависит от возраста, массы тела, клинического и биологического состояния пациента и сопутствующей терапии.

Дисоль, ацесоль, хлосоль, трисоль и квартасоль – изотонические растворы, в состав которых входят: дисоль – натрия хлорид, натрия ацетат; трисоль – натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат; ацесоль – натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат; хлосоль – натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат; квартасоль – натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат, натрия ацетат. Применяются как замещающие растворы при полиионных потерях. Противопоказаны при гипернатриемии, гиперхлоремии, гиперкалиемии (за исключением раствора дисоль, который не содержит ионов калия).

Из всех указанных растворов предпочтение в последнее время отдается новому препарату квартасоль. Суточная доза – до 1000 мл и более в зависимости от показателей ионограммы. Скорость введения 3 мл/кг/ч.

Раствор Хартманна, лактосол, раствор Рингера лактатный – это кристаллоидные замещающие растворы со слабовыраженными щелочными свойствами. В отличие от изотонического раствора хлорида натрия имеют электролитный состав, более близкий к составу плазмы.

Раствор Хартманна и аналогичные растворы (Рингера лактат, лактосол) способны компенсировать изотонические нарушения гидроионного равновесия. При добавлении к коллоидным растворам и эритроцитной массе улучшают реологические свойства получаемых смесей. В результате превращения в организме лактата натрия в гидрокарбонат происходит увеличение гидрокарбонатной буферной емкости и снижается ацидоз. Однако положительные свойства лактата как корректора кислотно-основных нарушений реализуются только в условиях аэробного гликолиза. При тяжелой кислородной недостаточности лактат способен усугубить развивающийся лактат-ацидоз.

В составе электролитного комплекса раствора Хартманна и лактосола особое значение имеет наличие ионов магния в физиологической концентрации, которые выполняют активирующую роль на мембран-встроенный фермент Na-K-АТФазы, который обеспечивает энергозависимый транспорт ионов K^+ в клетки. Ионы магния также являются аллостерическим кофактором многих ферментативных комплексов, включая те, которые имеют отношение к энергетическому метаболизму.

Показания: раствор Хартманна и аналогичные инфузионные среды, применимы в целях замещения дефицита внеклеточной жидкости при уравновешенном кислотно-основном балансе или компенсированном (лег-

ком) ацидозе при условии отсутствия дисфункции печени. Противопоказания: гипervолемия, гипернатриемия, гиперкалиемия, гипермагниемия, лактат-ацидоз, гиперхлоремия, почечно-печеночная недостаточность. С осторожностью – при беременности, в условиях применения глюкокортикоидов (гиперкалиемия, гипернатриемия!). Дозирование: введение из расчета 40 мл/кг/сутки, в среднем – 2500–3000 мл в сутки со скоростью 60 капель/мин, что составляет 2,5 мл/кг/час. В периоперационном периоде: при абдоминальных операциях – 10–15 мл/кг/час, при торакальных – 5,0–7,5 мл/кг/час (растворы, необходимые для возмещения кровопотери и введения лекарственных препаратов, вводятся помимо этого).

Реамберин (полисан). Относится к новому классу полиионных растворов кристаллоидов с органопротективной активностью. Это качество реализовано в данном препарате за счет включения в сбалансированный набор электролитов (натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид) «нетипичного» для электролитных растворов субстрата – N-метиламмония сукцината натрия, который обладает противогипоксическими, дезинтоксикационными, антиоксидантными, кардио-, нефро- и гепатопротекторными свойствами за счет воздействия на обменные процессы в организме. N-метиламмония сукцинат натрия ингибирует реакции перекисного окисления липидов в условиях гипоксии и ишемии тканей, стимулирует ферментную антиоксидантную защиту, увеличивает компенсаторные возможности гликолиза по аэробному пути за счет его активации, оказывает мягкое диуретическое действие. Ингибирует окислительные реакции в митохондриях и увеличивает внутриклеточный энергетический потенциал за счет накопления креатинфосфата и аденозинтрифосфата.

Как замещающий раствор показан при гиповолемии вследствие кардиогенного, инфекционно-токсического, травматического, геморрагического, ожогового шока, острой дыхательной недостаточности, интоксикации любой этиологии.

Противопоказан в случае черепно-мозговых травм с признаками отека головного мозга, а также в случае индивидуальной непереносимости.

Для взрослых максимальная суточная доза раствора составляет 2 л. Обычная дозировка для взрослых составляет 400–800 мл в сутки. Максимально допустимая скорость инфузии – 90 капель в минуту (в перерасчете на количество раствора – 1–1,5 мл в минуту).

Базисные растворы

К базисным растворам относятся растворы электролитов и сахаров, обеспечивающие суточную потребность в воде и электролитах. Эти растворы должны содержать достаточное количество свободной воды для возмещения безэлектролитных потерь воды при дыхании и через кожу. В то же время они должны обеспечить потребность в основных электролитах или корректировать легкие нарушения в электролитном спектре. Таким образом, условно базисные растворы можно разделить на донаторы

воды и донаторы электролитов. К основным *донаторам воды* относятся различные безэлектролитные среды с глюкозой и фруктозой, глюкосол.

Раствор глюкозы 5% – изотонический безэлектролитный раствор, 1 л раствора дает 200 ккал. Показан при гипертонической дегидратации, обезвоживании с дефицитом свободной воды, гипогликемии, энергодефиците. Основа для добавления других растворов. Противопоказан при гипергидратациях, гипотонической дегидратации высокой гипергликемии, непереносимости, отравлении метанолом.

Доза определяется конкретной ситуацией. Скорость введения 4–8 мл/кг/ч. При передозировке существует опасность «отравления водой».

Раствор глюкозы 10% – гипертонический безэлектролитный раствор. Показания и противопоказания такие же, как и для 5% раствора глюкозы (в отличие от 5% раствора противопоказан при любом уровне гипергликемии). Скорость введения для коррекции дегидратации и энергодефицита – 2,5 мл/кг/ч, в случае гипогликемии – струйное введение.

Высококонцентрированные растворы глюкозы (20%, 25%, 40%) не используются в качестве донаторов воды. Основные показания к их использованию – коррекция гипогликемии и энергетической недостаточности.

Раствор фруктозы 5%, как и растворы глюкозы, является донатором свободной воды и энергии (200 ккал/л). Показания к применению те же, что и для растворов глюкозы. Обеспечивает замещение безэлектролитной воды при лихорадке, в процессе операции. 10% раствор фруктозы особенно широко применяется в педиатрии. Противопоказания, дозы и скорость введения те же, что и для растворов глюкозы.

Глюкосол – раствор с небольшими концентрациями основных электролитов (натрий, калий, кальций, хлор) и глюкозы. Может быть использован как базисный раствор. Показан при метаболическом ацидозе, изо- и гипотонической дегидратации.

Противопоказан при гипергидратации, гипернатриемии, гиперкалиемии, олигоанурии, метаболическом алкалозе, сахарном диабете.

При необходимости быстрой коррекции острой гиповолемии вводят струйно до 10 % массы тела. Капельная инфузия – 40–120 капель/ч. Максимальная суточная доза 3 л.

В качестве базисных растворов – *донаторов электролитов* – могут быть использованы изотонический раствор хлорида натрия, полиионные изотонические растворы. Однако все эти растворы не могут обеспечивать суточной потребности организма в воде. Поэтому они могут применяться вместе с безэлектролитными растворами глюкозы или фруктозы с учетом базисной потребности в воде и электролитах.

Корректирующие растворы

Корректирующие растворы кристаллоидов можно условно разделить на инфузионные среды для мягкой коррекции – при легких и умеренных нарушениях водного, электролитного и кислотно-основного баланса (с относительно невысоким дефицитом воды и/или ионов) и растворов для активной (экстренной) коррекции критических электролитных

и кислотно-основных нарушений, которые содержат высокие концентрации ионов, нуждающихся в коррекции. В аспекте инфузионной терапии наиболее часто приходится осуществлять коррекцию дефицита воды, калия, натрия и метаболических нарушений КОС.

Инфузионные корректоры дефицита воды, принципы коррекции

К основным инфузионным средам, используемым для интенсивной терапии изотонической и гипертонической дегидратации, относятся донаторы свободной воды в виде изотонических растворов глюкозы и фруктозы (см. выше). При лечении гипотонической дегидратации используют комбинированные инфузии гипертонических растворов натрия хлорида и изотонических растворов глюкозы.

Методологические аспекты коррекции дефицита воды

Для того чтобы разработать конкретную программу интенсивной терапии дегидратации, необходимо пользоваться следующим алгоритмом:

1. Диагностировать вариант дегидратации.
2. Оценить тотальный дефицит воды в организме (λ).
3. Определить суточную дозу жидкости, необходимую для коррекции (λ).
4. Определить скорость введения (мл/ч).
5. Выбрать инфузионные среды для коррекции.

Дифференциальная диагностика клинических типов дегидратации описана в разд. 1.

При гипертонической дегидратации дефицит общего количества воды пропорционален возрастанию содержания натрия в плазме крови и вычисляется по формуле:

$$\text{Дефицит воды } (\lambda) = 0,6m(\text{Na}_{\text{изм}}/\text{Na}_{\Delta} - 1),$$

где m – масса тела (в кг);

$\text{Na}_{\text{изм}}$ – измеренная концентрация Na (в ммоль/л);

Na_{Δ} (140 ммоль/л) – должная концентрация Na (в ммоль/л) – 140 ммоль/л.

Для определения дефицита воды можно также использовать показатель гематокрита, однако в случае анемии этот способ не является корректным.

$$\text{Дефицит воды} = 0,2m(1 - 40/\text{Ht}_{\text{изм}}),$$

где m – должная масса тела больного (в кг);

$\text{Ht}_{\text{изм}}$ – измеренное гематокритное число.

Восполнение дефицита свободной воды донаторами воды должно осуществляться с параллельной коррекцией дефицита натрия (несмотря на относительную гипернатриемию), поэтому оптимальными инфузионными средами являются гипотонические растворы натрия хлорида либо чередования инфузий изотонического раствора натрия хлорида с инфузиями изотонического раствора глюкозы. Интенсивная терапия при сочетании гипертонической дегидратации и тяжелой гиповолемии включает быстрое устранение гиповолемии с последующим медленным восполнением недостатка свободной воды. В случае гиповолемическо-

го шока для быстрого стартового увеличения объема внутрисосудистой жидкости отдают предпочтение коллоидным растворам.

При *изотонической дегидратации* дефицит жидкости можно определить по следующей формуле:

$$\frac{ОЦК_{\Delta} \cdot (Ht_{\Delta} - Ht_{изм.})}{Ht_{\Delta}},$$

где $ОЦК_{\Delta}$ (должное) вычисляется в соответствии с формулами:

m (в кг) · 72 мл (для женщин) или m (в кг) · 76 мл (для мужчин);

Ht_{Δ} (должный) полагают равным 43 % для мужчин и 41 % для женщин;

$Ht_{изм.}$ (измеренное) – гематокритное число больного.

Интенсивная терапия изотонической дегидратации осуществляется путем комбинированной инфузии донаторов воды, изотонических солевых растворов и коллоидов.

Коррекция гипотонической дегидратации тесно связана с коррекцией гипонатриемии и будет рассмотрена при анализе коррекции дефицита натрия.

При коррекции любого типа дегидратации выбор суточной дозы жидкости, скорости введения и рациональной комбинации инфузионных сред является ситуационным.

Инфузионные корректоры гипокалиемии, принципы коррекции

1. Мягкие корректоры – растворы с относительно низким содержанием калия (13–20 ммоль/л). Применяются при уровне калиемии не ниже 3,0 ммоль/л. В случаях тяжелой гипокалиемии возможно их совместное применение с активными корректорами.

К мягким корректорам гипокалиемии можно отнести **ацесоль, хлосоль, трисоль и квартасоль** – растворы с умеренно повышенным содержанием калия (трисоль и ацесоль – 13 ммоль/л, хлосоль и квартасоль – 20 ммоль/л). Следует учитывать, что хлосоль и квартасоль *содержат довольно высокие концентрации анионов резервной щелочности* и поэтому могут быть использованы только в случаях гипокалиемии без алкалоза. Основные свойства этих растворов описаны выше. Необходимо помнить, что *раствор дисоль не содержит калия и поэтому противопоказан при гипокалиемии и, напротив, показан при гиперкалиемии*.

2. Активные корректоры – растворы с высоким содержанием калия.

Основными инфузионными средами для активной коррекции умеренного и тяжелого дефицита калия являются ГИК, калия и магния аспарагинат, ионоцелл, содержащие 50–67 ммоль калия в 1 л раствора. Менее активными калийкорректирующими свойствами обладает раствор Дарроу.

ГИК («Юрия-фарм») – глюкоза и калий – это раствор 5% глюкозы с высоким содержанием калия. Ионный состав на 1 л препарата: K^{+} – 67,06 ммоль, Cl^{-} – 67,06 ммоль. Применяется при умеренной и тяже-

лой гипокалиемии, тахикардии, экстрасистолической аритмии, обусловленной гипокалиемией, в том числе интоксикации сердечными гликозидами. В низких дозах может быть использован и для коррекции легкой гипокалиемии. Режим дозирования и длительность применения устанавливают индивидуально под контролем уровня калия в сыворотке крови и электрокардиограммы. Как правило, для коррекции легкой гипокалиемии взрослым назначают по 1–2 инфузии в сутки по 200 мл (по 1 г в пересчете на калия хлорид). Скорость введения – 20–30 капель в минуту. При тяжелой гиперкалиемии максимальная скорость инфузии может быть увеличена (до 20, а максимально – до 40 мэкв калия/час). При экстренной коррекции критической гипокалиемии высокими дозами ГИК необходим мониторинг калиемии через каждые 50–80 ммоль (мэкв) введенного калия (при этом необходимо учитывать возможное дополнительное введение калия в составе других инфузионных сред).

Осложнения и побочные реакции при инфузиях ГИК связаны в основном с развитием электролитных нарушений (гипофосфатемия, гипомagneмизм, гиперкалиемия, гипонатриемия), кардиальных аритмий (нарушения возбудимости и проводимости), с гипергликемией.

Противопоказан при гипергликемии, острой и хронической почечной недостаточности, полной блокаде сердца, гиперкалиемии, ацидозе, гиповолемии с гипонатриемией, гипергидратации, отеке мозга, нелеченой болезни Аддисона, гиперчувствительности к глюкозе.

Калия и магния аспарагинат («Берлин-Хеми») содержит близкое к ГИК количество калия (58 ммоль/л), однако, в отличие от ГИК, включает ионы магния в высокой концентрации (28 ммоль/л) и не содержит глюкозы. Показания, противопоказания и режимы дозирования для этих препаратов близки, однако калия и магния аспарагинат не влияет на уровень гликемии и является предпочтительным при комбинированном дефиците калия и магния, что встречается достаточно часто.

Ионоцелл. Показания, противопоказания и побочные эффекты близки к ГИК и калия и магния аспарагинату. Как и последний, является предпочтительным при комбинированном дефиците калия и магния. Может быть использован в дооперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах в течение 2–5 суток после больших хирургических вмешательств. Этот раствор показан при паралитической непроходимости, в фазе восстановления после тяжелых травм и ожогов. Применяется также после диабетической комы и перенесенного острого инфаркта миокарда, при нарушениях сердечного ритма.

Дозировка в соответствии с данными ионограммы. Обычно проводится внутривенная продолжительная капельная инфузия со скоростью 1,5–2,0 мл/кг/ч (максимально 2000 мл/сут при массе тела 70 кг). Стандартная скорость введения 30–40 капель/мин.

Раствор Дарроу (ЗАО «Инфузия»). По содержанию калия (36 ммоль/л) занимает промежуточное положение между мягкими и активными корректорами гипокалиемии. Используется, как правило,

для восполнения дефицита жидкости при дегидратации, которая сопровождается гипокалиемией и изменением кислотно-щелочного баланса крови. Такие состояния возможны, с одной стороны, при формировании гипокалиемического и гипохлоремического алкалоза, определяемого как алкалоз Дарроу, при потерях через верхние отделы ЖКТ ионов водорода и калия, а вместе с тем – натрия и хлора (рвота, длительная аспирация содержимого желудка через зонд, острая кишечная непроходимость). С другой стороны – при развитии метаболического ацидоза из-за потерь ионов гидрокарбоната, калия, а также натрия и хлора по нижнему отделу ЖКТ. Используют также при передозировке салуретиков.

1 л раствора Дарроу обеспечивает (а в отношении натрия – превосходит) суточную потребность взрослого человека в основных электролитах: Na^+ – 121 ммоль, K^+ – 36 ммоль, Cl^- – 104 ммоль, лактат – 53 ммоль. Применяется в дозе до 2000 мл в сутки в виде длительной капельной внутривенной инфузии. Скорость введения – около 60 капель/мин. Противопоказан при гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Помимо перечисленных инфузионных сред с целью экстренной коррекции гипокалиемии часто используются непосредственно препараты калия в виде 7,5% (молярного) или 4% раствора калия хлорида. ***Эти препараты предназначены только для разведения и никогда не должны использоваться в указанных исходных концентрациях.***

Удобство данных препаратов, в отличие от готовых инфузионных сред с заданной концентрацией ионов, состоит в том, что врач может создать именно ту концентрацию иона калия в растворе, которую считает оптимальной для конкретного пациента (например, с целью ограничения общего объема инфузий). Особенно удобен в этом отношении 7,5% раствор калия хлорида, содержащий 1 ммоль (1 мэкв) иона калия в 1 мл раствора. Например, если врач считает необходимым ввести 60 ммоль ионов калия со скоростью 20 ммоль/час, необходимо растворить 60 мл 7,5% раствора калия хлорида в 400 мл 5% раствора глюкозы с инсулином и провести 3-часовую инфузию изготовленного глюкозо-инсулино-калиевого раствора. Таким путем можно варьировать концентрации калия, объемы и скорость введения жидкостей в процессе достижения целевого уровня калия.

Методические аспекты коррекции гипокалиемии.

Для того чтобы разработать конкретную программу коррекции тяжелой гипокалиемии, необходимо пользоваться следующим алгоритмом:

1. Оценить тотальный дефицит калия в организме (мэкв).
2. Определить суточную дозу калия, необходимого для коррекции (мэкв).
3. Определить скорость введения калия (мэкв/ч).
4. Выбрать препарат (или несколько препаратов) для коррекции.

Существует достаточно большое число формул расчета дефицита калия и его коррекции, включая общую дозу и скорость введения. Как

правило, эти формулы предполагают вычисление тотального дефицита калия в организме, включая внутриклеточный пул. При этом в качестве маркера внутриклеточной концентрации предлагается исследовать концентрацию калия в эритроцитах и использовать ее в расчетах. Насколько позволяет судить наш опыт, расчетные методы определения дефицита калия не пользуются большой популярностью среди практикующих врачей. Дело не только в том, что не всегда доступно экстренное определение содержания калия в эритроцитах. Необходимо понимать, что такой подход далеко не всегда и не в полной мере соответствует действительности и не учитывает, например, вероятность и степень выраженности трансцеллюлярного сдвига. Мы полагаем, что при осуществлении коррекции гипокалиемии необходимо прежде всего ориентироваться на легко определяемый дефицит внеклеточного калия, который должен являться основным маркером эффективности коррекции, а перераспределение ионов между жидкостными секторами оставить «на попечение» регуляторных механизмов. Нам близок клинический подход П. Марино (1998), согласно которому существует следующий характер взаимосвязи между уровнем калия в сыворотке крови и его тотальным дефицитом в организме (напомним, что среднее содержание калия в организме составляет около 50 ммоль/кг):

Уровень калиемии (мэкв/л)	Тотальный дефицит калия
3,0	10 % от массы или 350 мэкв при 70 кг
2,5	15 % от массы или 470 мэкв при 70 кг
2,0	20 % от массы или 700 мэкв при 70 кг

На наш взгляд, это наиболее простой и достоверный способ *приблизительной* оценки тотального дефицита калия в организме, подлежащего коррекции. Можно также пользоваться эмпирическим правилом (цит. по П. Марино): *каждое падение содержания калия в сыворотке на 1 мэкв/л (в диапазоне концентраций 2–4 мэкв/л) соответствует снижению его общих запасов в организме на 10 %*. (При уровне калия менее 2 мэкв/л зависимость теряет линейный характер и пользоваться этим правилом нельзя.)

Установив общий дефицит калия, необходимо определить скорость коррекции и суточную дозу. Большинство авторов используют рекомендации В. Хартига (1982), согласно которым инфузия со скоростью более 20 ммоль/ч опасна, а максимальная суточная доза даже при коррекции выраженной гипокалиемии не должна превышать 200–250 ммоль (8–10 г калия или 16–20 г калия хлорида). В то же время П. Марино считает безопасной скорость инфузии 40 ммоль/ч, а в случаях развития аритмии рекомендует повышение скорости введения до 80 ммоль/ч в две различные вены. В любом случае врач должен принимать решение самостоятельно, а с целью минимизации вероятности осложнений необходим мониторинг уровня калия через каждые 50–80 введенных миллимолей, клиническая оценка гемодинамики и ЭКГ-контроль. При

этом, естественно, интенсивность мониторинга должна возрастать соответственно возрастанию скорости инфузии.

Инфузионные корректоры гипонатриемии и принципы коррекции

Наиболее часто коррекцию дефицита натрия приходится проводить при гипотонической дегидратации. Для этого вида дисгидрии характерен дефицит как натрия, так и воды, причем дефицит натрия превышает дефицит воды. Тяжелая форма гипонатриемии (менее 120 ммоль/л) ассоциируется с высокой (свыше 50 %) летальностью. В то же время клинически безопасным считают уровень натриемии, соответствующий 125–130 ммоль/л.

Коррекция гипотонической дегидратации осуществляется за счет инфузии гипертонических (2,5–3%) растворов натрия хлорида с последующим введением коллоидов и изотонических солевых растворов. Гипертонические растворы инфузируют до достижения уровня натрия в плазме, равного 125 ммоль/л, в дальнейшем в качественном составе инфузионной терапии должны преобладать изотонические растворы.

Общий дефицит натрия в организме вычисляют в соответствии с формулой:

$$0,6m(140 - Na_{изм.}) \text{ ммоль или мэкв.}$$

Дефицит, подлежащий коррекции гипертоническими растворами, рассчитывают по следующей формуле:

$$0,6m(125 - Na_{изм.}) \text{ ммоль или мэкв.}$$

В 1 мл 3% раствора NaCl содержится около 1 ммоль (мэкв) натрия, следовательно, объем 3% раствора NaCl, необходимый для достижения безопасного уровня натриемии, приблизительно равен дефициту натрия, рассчитанному по 2-й формуле.

Инфузионные корректоры метаболических нарушений КОС и принципы коррекции

Необходимо отметить, что все инфузионные среды в состоянии оказывать *косвенное* влияние на КОС крови и организма в целом путем улучшения гемодинамики, тканевой перфузии, газообмена, метаболизма и т.д. Однако многие инфузионные среды (в основном кристаллоиды) осуществляют *прямое химическое воздействие* на компоненты системы кислотно–основного гомеостаза за счет добавления в кровь своих ингредиентов – щелочных и кислых эквивалентов, а также ионов, тесно связанных с кислотно-основным балансом. Посредством инфузионной терапии возможна прямая коррекция *исключительно метаболических нарушений КОС*. Респираторные ацидозы и алкалозы не подлежат коррекции инфузионными средами. Более того, экстренная коррекция метаболического ацидоза растворами соды должна осуществляться *только при полноценном легочном газообмене*. В противном случае происходит перевод метаболического ацидоза в респираторный, что лишь усугубляет состояние пациента.

Как и в случае коррекции электролитных нарушений, инфузионные среды, оказывающие влияние на КОС, можно условно разделить на мягкие и активные. Влияние первых на pH и BE менее выражено и более растянуто во времени; вторые оказывают немедленное и сильное воздействие на буферные системы крови.

Корректоры ацидоза и принципы коррекции

К мягким корректорам ацидоза относятся полиионные растворы с высоким содержанием анионов резервной щелочности: **лактосол, Рингера лактат, раствор Хартманна, дисоль, трисоль, ацесоль, хлосоль, квартасоль, ионостерил, стерофундин**.

Свойства этих инфузионных сред описаны выше, однако необходимо обратить внимание на особенности их дифференцированного применения. Лактосол, Рингера лактат и раствор Хартманна в качестве щелочного аниона содержат лактат, поэтому их применение должно быть исключено при циркуляторном и диабетическом лактат-ацидозе и в иных случаях гиперлактатемии. В данных ситуациях предпочтение следует оказывать **стерофундину, ионостерилу** и другим кристаллоидам, в которых функцию основания выполняет ацетат (малат). Применение лактосола, Рингера лактата и раствора Хартманна должно быть ограничено случаями ацидоза без гиперлактатемии.

В случаях гиперхлоремического ацидоза препаратом выбора является **дисоль** – единственный полиионный раствор, в состав которого не входит калий.

В качестве активных корректоров метаболического ацидоза в настоящее время используются два препарата: раствор натрия гидрокарбоната 4% и сода-буфер. Эти препараты предназначены для экстренной коррекции жизнеугрожающего ацидоза и должны назначаться при уровне pH не выше 7,2 при обязательном условии адекватности легочного газообмена (самостоятельного или ИВЛ).

Раствор натрия гидрокарбоната 4% («Юрия-фарм»). Помимо прямого воздействия на КОС, препарат увеличивает выделение из организма ионов натрия и хлора, повышает осмотический диурез, ошелачивает мочу, предупреждая осаждение мочевой кислоты в мочевыводящей системе. Внутрь клеток бикарбонатный анион не проникает.

Показан при некомпенсированном метаболическом ацидозе. Абсолютным показанием является снижение pH крови ниже 7,2.

В зависимости от степени выраженности ацидоза препарат применяют неразбавленным или разбавленным раствором глюкозы 5% в соотношении 1 : 1.

Взрослым вводят внутривенно со скоростью примерно 60 капель в минуту, до 200 мл в сутки. В случаях заведомо тяжелейшего ацидоза (ранний постреанимационный период) допустимо более быстрое введение.

Раствор сода-буфер («Юрия-фарм»). В данном растворе к бикарбонату натрия добавлен диоксид углерода, что позволило довести pH раствора до показателя 7,3–7,8. Препарат предупреждает скачкооб-

разное ощелачивание и обеспечивает плавную коррекцию ацидоза при одновременном увеличении щелочных резервов крови.

Назначают взрослым внутривенно капельно со скоростью 1,5 ммоль/кг в час (3 мл кг/час), под контролем pH крови и показателей кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса.

В случае коррекции метаболического ацидоза дозирование определяется с учетом уровня расстройства баланса кислот и оснований. Доза рассчитывается по формуле:

Объем 0,5-молярного буферированного гидрокарбоната натрия 4,2% в мл = $(-BE) \cdot \text{масса тела больного (кг)} \cdot 0,3 \cdot 2$.

Максимальная доза препарата для взрослых – до 300 мл (при повышенной массе тела – 400 мл).

Назначению активных корректоров ацидоза должен сопутствовать интенсивный мониторинг показателей КОС.

Корректоры алкалоза и принципы коррекции

Необходимо отметить, что активная коррекция метаболического алкалоза, предполагающая непосредственное введение в кровь кислых эквивалентов, в настоящее время применяется крайне редко, хотя в 60–80-х гг. прошлого века внутривенные инфузии 0,1 N раствора соляной кислоты или сорбамина не были исключительным явлением.

На сегодняшний день нисколько не потеряло своей актуальности ставшее классическим высказывание Зигаард-Андерсена: «Лечить больного, а не нормализовывать его pH», – и наиболее предпочтительной считается мягкая тактика коррекции, предусматривающая воздействие на патогенетические механизмы формирования алкалоза, связанные с электролитным дисбалансом, – гипохлоремию и гипокалиемию.

Коррекцию алкалозов, связанных с гипокалиемией, необходимо проводить, используя инфузионные среды с высоким содержанием калия в соответствии с правилами коррекции гипокалиемии. При этом обязательным (за исключением случаев подтвержденной гипермагниемии) является введение препаратов магния, поскольку последний наряду с калием принимает активное участие в формировании алкалоза. Соответствующие инфузионные среды и принципы коррекции описаны выше.

При коррекции гипохлоремического варианта алкалоза необходимо учитывать, что большинство полиионных растворов являются изохлоремическими и для коррекции дефицита хлоридов с их помощью потребуются большие объемы вводимых жидкостей, что далеко не всегда возможно. Исключением из этого правила являются лишь два раствора: физиологический и стерофундин. Идеальной средой для коррекции гипохлоремического алкалоза является изотонический раствор натрия хлорида, в котором наиболее высока концентрация иона хлора (154 мэкв/л). Недостатком его является гипернатриемичность, и в случаях сопутствующей гипернатриемии препаратом выбора является изонатриемичный и гиперхлоремичный стерофундин (натрий – 140 мэкв/л, хлор – 127 мэкв/л) либо гипонатриемичный и изохлоремичный раствор дисоль.

3.4 Многоатомные спирты (волемические и неволемические аспекты)

Подобно классическим кристаллоидам, многоатомные спирты являются *полифункциональными инфузионными средами*. В данном разделе будут рассмотрены как волемические, так и иные механизмы их действия.

Спирты являются гидроксильными производными углеводов, в которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными группами (–ОН). В зависимости от числа входящих гидроксильных спирты делятся на *одноатомные, двухатомные и многоатомные*.

Шестиатомные спирты **маннитол** и **сорбитол** относятся к группе гекситов. Это спирты нормального строения (они не имеют разветвленных цепей), у которых число гидроксильных групп и количество углеродных атомов одинаковы и равны шести. Гекситы являются стереоизомерами – они имеют общую формулу $C_6H_{14}O_6$. Изомерия их обусловлена наличием в молекуле асимметрических атомов углерода.

В животном организме маннитол не обнаружен. Введенный внутривенно, маннитол почти *не подвергается метаболизму*, быстро покидает кровяное русло, распределяется в экстрацеллюлярном пространстве и выводится с мочой путем клубочковой фильтрации. Через 2 ч после введения в моче обнаруживается до 75 % введенного количества, в течение 9 ч выделяется 90 %. Незначительная часть подвергается реабсорбции, и *меньше 10 % утилизируется организмом*. Оставшийся в организме маннитол путем сложных ферментативных процессов постепенно превращается в глюкозу.

Механизм диуретического действия **маннитола** довольно хорошо изучен. Установлено, что, введенный внутривенно, маннитол свободно проникает только во внеклеточное пространство и не попадает в клетки. Вследствие этого между внеклеточным пространством и клетками на границе клеточного сектора возникает осмотический градиент. Под влиянием осмотических сил происходит дегидратация клеток и перемещение воды во внеклеточное пространство, а также в сосудистое русло. При этом наблюдается повышение осмотического давления плазмы почти вдвое, что обуславливает приток интерстициальной жидкости в кровеносное русло с последующим увеличением объема циркулирующей крови. В связи с этим маннитол активно применяется как осмотический диуретик.

Наиболее известной точкой клинического приложения маннитола является терапия отека головного мозга (ОГМ) и внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Он внесен в большинство протоколов оказания неотложной помощи при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Рекомендуемые дозы варьируют от 0,5 до 1,0 г/кг через 6 часов.

Однако в последнее время энтузиазм врачей в отношении маннитола несколько снизился, что связано с большим количеством осложнений и ограничений при его применении. Самым важным ограниче-

нием является осмолярность плазмы, которая не должна превышать 320 мОсм/л. Объем интерстициальной жидкости в головном мозге составляет 320–340 мл. В зонах с нарушенной проницаемостью ГЭБ этот объем увеличивается более чем на 50 %. Но маннитол действует только на «здоровый» мозг, т.е. оказывает дегидратирующий эффект преимущественно в зонах, где сохранен ГЭБ и возможно формирование осмотического градиента между капилляром и интерстициальным пространством. Маннитол в последнее время рекомендуют у больных с ВЧД, когда надо выиграть время для проведения хирургической декомпрессии и/или предотвратить/приостановить начинающуюся дислокацию мозга.

Рекомендуемая доза 0,5 г/кг при условии нормализации объема циркулирующей крови (ОЦК). При невосполненном ОЦК происходит резкое снижение ОЦК, сердечного выброса (СВ) и среднего артериального давления (САД). Компенсаторной реакцией сосудов мозга является вазодилатация, которая приводит к увеличению внутричерепного объема крови и ВЧД (Miller J.D., Rosner M.J., Becker D.P., 1984). Кроме того, маннитол повышает диурез и, как следствие, гематокрит, что снижает вазоконстрикцию (Kofke W.A.). Маннитол, проникая через ГЭБ, может накапливаться в тканях мозга и вызывать ребаунд-эффект (повышение ВЧД после первоначального снижения).

Однако наиболее частым осложнением применения маннитола являются гипотония, резкое снижение ОЦК (за счет диуретического эффекта), повышение гематокрита и ухудшение реологических свойств крови, гиперосмолярное состояние.

Сорбитол – бесцветные кристаллы сладкого вкуса, хорошо растворяется в воде. Установлено, что сорбитол, введенный в организм, включается в общий метаболизм. При этом не происходит увеличения содержания сахара в крови, благодаря этому сорбит известен как «сахар диабетиков».

При приеме сорбитола внутрь он медленно всасывается в кишечнике и с током крови поступает в печень – депо и место его обмена в организме. В печени под действием сорбитдегидрогеназы сорбитол превращается во фруктозу. В настоящее время установлено, что фруктоза, как и глюкоза, фосфорилируется под влиянием гексокиназы.

Сорбитол – не только энергетический продукт, он имеет ряд других ценных свойств: оказывает диуретическое действие, повышает всасываемость различных веществ в кишечнике, вызывает отчетливое сокращение желчного пузыря и, следовательно, обладает желчегонным действием. Благодаря этим свойствам и отсутствию токсичности сорбитол применяется в медицинской практике как самостоятельный препарат или как добавка к различным инфузионным растворам и, наконец, при получении некоторых комплексных препаратов.

Ксилит – бесцветные гигроскопические кристаллы. Ксилит обладает охлаждающим сладким вкусом. Наличие в молекуле ксилита пяти гидро-

кислых групп обуславливает его большую реакционную способность. Механизм усвоения введенного внутривенно в организм ксилита, видимо, такой же, как и при **естественном метаболизме**. Установлено, что ксилит в организме образуется при распаде моносахаридов (циклоновых кислот).

Благодаря своим свойствам и отсутствию токсического действия маннитол, сорбитол уже довольно давно используются в медицине. Для решения проблем инфузионной терапии как нельзя лучше подошли недорогие комплексные инфузионные препараты **реосорбилакт** и **сорбилакт**, созданные сотрудниками Института патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины на основе шестиатомного спирта сорбитола. Оба препарата содержат сорбитол, основные катионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), анион Cl^- и лактат-анион. Общая осмолярность реосорбилакта® в 3 раза превышает осмолярность плазмы крови (900 мОсоль/л), а сорбилакта® – в 5,5 (1670 мОсоль/л) раз. Благодаря гиперосмолярности реосорбилакт® и сорбилакт® вызывают поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Перемещение жидкости из межклеточного сектора во внутрисосудистый сопровождается увеличением ОЦК за счет увеличения объема плазмы. Благодаря мощному специфическому осмодиуретическому эффекту сорбитола, связанному с отсутствием у человека природных механизмов реабсорбции многоатомных спиртов в проксимальных почечных канальцах, отмечается выраженное диуретическое действие обоих препаратов, особенно сорбилакта. Помимо этого, сорбитол, частично метаболизируясь до фруктозы, способствует нормализации углеводного и энергетического обмена. Сорбитол стимулирует окисление жирных кислот по некетогенному пути метаболизма и способствует более легкому использованию кетонных тел в цикле Кребса. Это особенно благоприятно сказывается на улучшении функционального состояния гепатоцитов, в которых восстанавливается депо гликогена. Немаловажно, что сорбитол усиливает моторику кишечника за счет прямого воздействия на нервно-рецепторный аппарат кишечной стенки и усиления синтеза и секреции вилликинина, холецистокинина и витаминов группы В. Лактат-анион, содержащийся в обоих препаратах, способствует коррекции кислотно-основного равновесия плазмы, а также, участвуя в реакциях углеводно-энергетического обмена, восстанавливает и стимулирует функции клеток ретикулоэндотелиальной системы, печени и почек. Все это обуславливает спектр фармакологических свойств реосорбилакта и сорбилакта: противошоковое, энергетическое, дезинтоксикационное, диуретическое, стимулирующее перистальтику кишечника действие, коррекция метаболического ацидоза. Подводя первые **итоги клинического применения** указанных препаратов можно отметить целесообразность их использования в медицине критических состояний.

Наиболее детально клинические эффекты инфузионных сред с высоким содержанием сорбитола исследованы в травматологической и нейрохирургической клинике.

Комплекс противошоковых свойств **реосорбилакта и сорбилакта** обусловил пристальное внимание к ним при лечении пострадавших с политравмой. Исследования, проведенные в Украинском научно-практическом центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, показали, что включение препарата сорбилакт в схему противошоковой терапии позволяет уменьшить дозировки вводимых симпатомиметиков, сократить продолжительность их введения, раньше начать проведение энтерального питания, снизить выраженность синдрома транслокации кишечной флоры в раннем постшоковом периоде. Характерно, что уже в первые 72 часа от начала применения сорбилакта отмечается достоверное снижение частоты положительных ответов на наличие микробной флоры в моче, мокроте и крови пострадавших (более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой). Использование препарата реосорбилакт содействует улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции, что проявляется в оптимизации спланхического кровотока, нормализации pH внутри гастроинтестинального тракта и ускорении репарации клеток кишечной стенки. Это способствует предупреждению развития стрессорных повреждений желудка и кишечника (гастродуоденопатии, язвообразования, кровотечения), а также снижает частоту развития синдрома острого легочного повреждения (дистресс-синдром) и пневмонии. Сорбилакт и реосорбилакт особо эффективны при восстановлении энергетического обмена у пострадавших с тяжелой политравмой. Это проявляется в достоверном улучшении показателей нейтрофильного фагоцитоза (важнейшего звена неспецифического иммунитета) и как следствие – в снижении частоты развития инфекционных осложнений (с 86,6 до 45,1 %) и синдрома полиорганной недостаточности (с 63,3 до 25,5 %). Были разработаны следующие показания для применения **реосорбилакта и сорбилакта** при тяжелой политравме: лечение травматического шока, профилактика и лечение острой почечной и печеночно-почечной недостаточности, энергообеспечение при парентеральном питании, лечение послеоперационного пареза кишечника и подготовка гастроинтестинального тракта для раннего энтерального питания.

Особый интерес представляют данные по использованию препаратов на основе сорбитола в нейрохирургической клинике. Ведущим осложнением после операций на головном мозге, особенно по поводу его опухолей, является отек мозга. Для лечения отека мозга не применяются гипертонические растворы глюкозы, поскольку они способствуют усилению отека и лактат-ацидоза. Более предпочтительными являются осмодиуретики (маннит, мочевины, глицерин), однако при их использовании высока вероятность развития феномена «отдачи», или «рикошета», т.е. смены фазы быстрого снижения внутричерепного

давления фазой усиления мозгового кровотока. Для профилактики и лечения отека мозга после операций по поводу опухолей головного мозга на современном этапе препаратами выбора являются реосорбилакт и сорбилакт (Л.П. Чепкий и соавт., 2004, 2005). Доказано, что при использовании этих препаратов синдром «рикошета» выражен значительно меньше. По сравнению с маннитолом реосорбилакт и сорбилакт имеют и другие преимущества, связанные со способностью устранять метаболический ацидоз, поддерживать электролитный состав крови, обеспечивать энергетические потребности клеток (дополнительные противоотечные факторы). Кроме того, доказана эффективность применения сорбилакта не только после операций по поводу опухолей, но и после вмешательств по поводу гематом (черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт), воспалительных процессов (абсцесс мозга, серозный менингоэнцефалит), а также при консервативном лечении (ишемический инсульт вследствие тромбоза средней мозговой артерии) (Н.Е. Полищук и соавт., 2005).

Перспективно использование реосорбилакта и сорбилакта в интенсивной терапии септического шока у детей (М.А. Георгиянц, 2004.) и при лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией (О.В. Грищенко и соавт., 2004). Однако, с нашей точки зрения, при лечении беременных с преэклампсией в обязательном порядке необходимо учитывать осмолярность плазмы и в случае наличия гиперосмолярности избегать использовать гиперосмолярные растворы.

Сорбилакт рекомендован для применения как эффективный нефропротекторный препарат в профилактике и лечении острой почечной недостаточности (ОПН) (А.Ф. Возианов и соавт., 2004). Г.Г. Рошин и соавт. (2005 г.) в своих методических рекомендациях отнесли реосорбилакт и сорбилакт к препаратам выбора при лечении на догоспитальном этапе пострадавших с геморрагическим шоком. Реосорбилакт и сорбилакт являются препаратами выбора при хирургическом лечении онкологических больных за счет эффективного восполнения ОЦК, энергетических, реологических, ошелачивающих и дезинтоксикационных свойств данных инфузионных средств.

С учетом фармакодинамики реосорбилакта и сорбилакта они рекомендованы для применения в лечении больных с ишемическими заболеваниями нижних конечностей (В.А. Черняк, Ю.И. Кошевский, 2005) и в клинике внутренних болезней у больных с пневмонией (О.О. Рижко, 2004). Комплексные препараты на основе сорбитола могут с успехом использоваться в патогенетическом лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем (Н.И. Гуменюк, 2005) и в лечении аллергических заболеваний, в частности лекарственной аллергии (Н.Г. Горовенко и соавт., 2004).

Тем не менее необходимо учитывать, что в ряде стран Западной Европы отмечена четкая тенденция к ограничению (вплоть до полного исключения) использования сорбитола и фруктозы в любых инфузион-

ных растворах. Это связано с опасностью развития тяжелой печеночной и почечной недостаточности вследствие возможной врожденной непереносимости фруктозы (описаны тяжелые осложнения с летальным исходом).

Исследования по клиническому применению сорбилакта и реосорбилакта, проведенные в ведущих украинских клиниках хирургического, травматологического, терапевтического, онкологического, акушерского, педиатрического, инфекционного и других профилей, показали эффективность этих препаратов для проведения противошоковой и дезинтоксикационной терапии; доказали их широкие возможности в лечении заболеваний, сопровождающихся выраженными нарушениями микроциркуляции, коагуляции крови, энергетическими, метаболическими и другими расстройствами.

Ксилат, в состав которого входят, кроме ксилитола, натрия ацетат, натрия хлорид, кальция хлорид, калия хлорид, магния хлорид и вода для инъекций, является гиперосмолярным раствором с гемодинамическим и осмодиуретическим действием.

Общие свойства ксилитола

Ксилит (ксилитол, $C_5H_{12}O_5$) – пятиатомный спирт, относится к группе многоатомных спиртов и обладает рядом уникальных свойств. Он представляет собой промежуточный метаболит взаимопревращения L-ксилулозы и D-ксилулозы в организме человека и животных.

Ксилит является эффективным источником энергии, при его окислении выделяется 4,06 ккал/г. По сравнению с глюкозой, которая выделяет 32 экв АТФ, ксилит высвобождает 35 экв АТФ. При этом выработка реализуемой ксилитом энергии на 10 % больше, чем у глюкозы.

В отличие от глюкозы обмен ксилита не зависит от инсулина. Ксилит быстро и пассивно проникает в клетки, вследствие чего область распространения его в организме достигает 40 % массы тела, что в два раза превышает экстрацеллюлярное пространство. Около 85 % экзогенно поступающего ксилита метаболизируется в печени и только 15 % – в других тканях. Вторым после печени органом, перерабатывающим ксилит, являются почки. Миокард также усваивает ксилит. Среди тканей, выполняющих указанную функцию, следует отметить жировую (превращение ксилита в липиды), β -клетки поджелудочной железы, надпочечники и головной мозг. Способность усвоения внутривенно введенного ксилита составляет 0,5 г/кг в час.

Ксилит можно эффективно использовать для синтеза гликогена в печени у больных сахарным диабетом, поскольку, в отличие от образования последнего в мышцах, процесс протекает без участия инсулина.

Основными показаниями для внутривенного использования ксилита являются дезинтоксикация, улучшение микроциркуляции, коррекция кислотно-основного состояния, улучшение гемодинамики при травматическом, гемолитическом и ожоговом шоке, острой кровопотере, для предоперационной подготовки и в послеоперационный период,

для покрытия потребности в углеводах при нарушении утилизации глюкозы, диабетический кетоз и состояния, при которых у больных сахарным диабетом временно исключается возможность перорального приема пищи (оперативные вмешательства, острый панкреатит), а также гиперкатаболизм, гипергликемия и ацидоз, ассоциированные с тяжелыми формами острого панкреатита (панкреонекрозом), независимо от исходного наличия или отсутствия сахарного диабета.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО/ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

4.1 Волюмкоррекция острой гиповолемии.

Общие принципы

Главная цель инфузионной терапии острой гиповолемии – восстановление и поддержание доставки кислорода на уровне его тканевой потребности, изменившейся в результате критического состояния у конкретного пациента.

Следует ожидать положительного исхода при восстановлении параметров центральной гемодинамики и тканевого кровотока в течение первых 6 часов после острой кровопотери.

При поступлении в медицинское учреждение больного с клиническими симптомами геморрагического шока необходимо провести следующие мероприятия:

1. Врачу приемного покоя при наличии сознания у больного осуществить сбор анамнеза в максимально короткие сроки. Если больной без сознания, то по возможности анамнез собирается у сопровождающих либо врача скорой медицинской помощи.

2. Срочно вызвать в приемный покой врача анестезиолога-реаниматолога и медсестру-анестезиста.

3. Оценить уровень сознания, определить АД, ЧСС, SpO_2 (по возможности), цвет кожных покровов (повторять измерения каждые 5 минут). Провести оценку тяжести состояния больного по шкале SAPS II с определением ведущих клинических синдромов.

4. Обеспечить подачу увлажненного кислорода через носовые канюли со скоростью 3–4 л/мин. Если больной поступил с нарушением сознания, необходимо в приемном покое экстренно провести интуба-

цию трахеи и перевод на ИВЛ мешком типа Амбу или с помощью транспортного респиратора в режиме CMV, CPPV со следующими стартовыми параметрами: $F = 10\text{--}12$ дых/мин, $V_t = 8\text{--}10$ мл/кг, $I/E = 1/2$, $PEEP = 4\text{--}5$ см Н₂O, концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) – необходимая для поддержания $SpO_2 = 95\text{--}98$ %. При наличии капнографии, число аппаратных дыхательных циклов, в зависимости от клинической ситуации, увеличивают или уменьшают до уровня, при котором $PetCO_2 = 33\text{--}36$ мм рт.ст.

5. Обеспечить надежный венозный доступ (при необходимости – два и более). На первом этапе (учитывая временной фактор) целесообразно установить периферический катетер, а в дальнейшем провести катетеризацию центральной вены (подключичной, внутренней яремной или бедренной). Периферический катетер может рассматриваться как временное средство, так как длительная постановка катетеров в периферические сосуды является фактором инфицирования и развития катетер-ассоциированного сепсиса. После катетеризации центральной вены определить уровень центрального венозного давления (ЦВД). При этом, по рекомендациям американских и европейских ассоциаций врачей неотложных состояний, отсутствие центрального венозного доступа при шоке в течение 30 минут проведения ИТ является грубейшей ошибкой.

Установка ЦВК стала незаменимым инструментом при проведении анестезии и интенсивной терапии геморрагического шока, начиная со 2-й степени тяжести. Центральный венозный катетер имеет ряд преимуществ перед периферическим венозным доступом: возможность введения больших объемов инфузионных растворов и трансфузионных сред; быстрое разведение раствора кровью и предотвращение раздражения стенки вены благодаря быстрому кровотоку, что позволяет безопасно вводить препараты с раздражающим действием на венозную стенку (катехоламины, гипертонические растворы); возможность контролировать ЦВД, что является важнейшим элементом мониторинга при лечении ГШ; меньший риск инфицирования при адекватном уходе; надежность доступа (малая вероятность выпадения катетера из вены). Внедрение в клиническую практику ЦВК с несколькими портами позволяет осуществлять одновременное введение нескольких инфузионно-трансфузионных сред, измерение ЦВД.

6. Провести следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови, группа крови и резус-фактор.

7. Установить катетер в мочевого пузырь для контроля за почасовым диурезом.

8. Определить примерный объем кровопотери и начать внутривенное введение изотонических кристаллоидов и/или растворов ГЭК.

В предоперационном периоде объем инфузионной терапии, безусловно, зависит от выраженности геморрагического шока.

При геморрагическом шоке 1-й стадии перед эвакуацией в операционную проводят внутривенное струйное введение изотонических

кристаллоидов, а затем больного транспортируют в операционную на фоне продолжающейся струйной инфузии этих же препаратов.

При клинических проявлениях геморрагического шока 2-й и более стадии перед эвакуацией в операционную целесообразно провести струйную инфузию кристаллоидов в объеме не менее 10 мл/кг и потом осуществить перевод в операционную (безусловно, на фоне продолжающейся инфузионной терапии).

9. В операционной анестезиологическая бригада: при необходимости устанавливает дополнительный доступ (доступы) к 2–3 венам, одна из которых должна быть центральной. Обеспечивает непрерывный мониторинг за жизненно важными функциями организма (АД, ЧСС, ЭКГ, ЧДД, SpO₂, плетизмография, PetCO₂) с помощью многофункционального монитора. Оценивает уровень АД и ЦВД. Продолжает осуществлять гемодинамическую поддержку с помощью инфузионной терапии под контролем АД, ЧСС, ЦВД. На фоне продолжающегося кровотечения по возможности следует добиться повышения уровня систолического артериального давления до 90 мм рт.ст. и ЦВД до положительной величины (последнее удается не всегда в связи с необходимостью проведения оперативного вмешательства в экстренном порядке). Для коррекции гиповолемии, когда с помощью только кристаллоидов не удается добиться повышения АДс до 90 мм рт.ст., необходимо подключать ГЭК в дозе 5–10 мл/кг до обеспечения хирургического гемостаза. На фоне проводимой терапии осуществляется выбор анестезиологического пособия.

10. В операционной инфузионно-трансфузионная терапия проводится кристаллоидными растворами, ГЭК, СЗП, эритроцитарной массой. При этом учитывается объем инфузии, введенный в предоперационный период.

11. В целом при кровопотере более 30 % ОЦК объем переливания кристаллоидов может достигать 15 мл/кг, ГЭК – 10 мл/кг, СЗП – 10 мл/кг и эритроцитарной массы – 7–10 мл/кг.

12. При кровопотере, составляющей 50 % ОЦК, целесообразно использовать кристаллоиды в дозе до 20 мл/кг, препараты ГЭК в дозе до 20 мл/кг, СЗП в дозе до 15–20 мл/кг и эритроцитарной массы в дозе до 10 мл/кг.

13. Если объем кровопотери составляет 100 % ОЦК, то необходимо применять кристаллоиды в дозе до 25–30 мл/кг, препараты ГЭК в дозе до 20 мл/кг, СЗП в дозе до 15–20 мл/кг и эритроцитарной массы в дозе до 10 мл/кг.

14. Перед применением СЗП рекомендуется оценить в операционной активированное время свертывания крови (АВСК) и вид сгустка крови. Если сгусток крови рыхлый и при встряхивании пробирики быстро разрушается, как правило, это характеризует дефицит факторов свертывания, что требует срочного переливания СЗП.

15. Вышеуказанные объемы инфузионной терапии достаточно высоки, и в большинстве случаев, особенно при краткосрочных опера-

тивных вмешательствах, эта терапия продолжается в послеоперационном периоде. Также целесообразно пользоваться следующим правилом: темп инфузии должен опережать темп кровопотери на 700–1000 мл, что позволяет избежать гипотонии и поддерживать достаточный органный кровоток.

16. Критериями адекватности гемодинамической поддержки, включающей инфузионную терапию, являются: $АДср \geq 65$ мм рт.ст., ЦВД = 7–8 мм рт.ст., диурез более 0,5 мл/кг/час, $SpO_2 = 95–98$ %.

17. При сохранении артериальной гипотонии ($АДср < 65$ мм рт.ст.) на фоне остановленного кровотечения и восполненной кровопотери необходимо начать внутривенное введение вазоактивных препаратов.

18. При СИ 3,5 л/мин/м² показано введение допамина или норэпинефрина, при СИ менее 3,5 л/мин/м² показано введение добутамина (при снижении САД менее 70 мм рт.ст. в комбинации с допамином или норэпинефрином).

19. ГЭК с молекулярной массой 130 и степенью замещения 0,4 имеют преимущество вследствие уменьшения ими порозности эндотелия при синдроме капиллярной утечки и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз.

4.2 Терапия гемодинамической нестабильности (в соавторстве с В.Н. Стасюком)

4.2.1 Концепция цель-ориентированной инфузионной терапии (goal directed therapy)

Волемическое вмешательство – одна из наиболее заурядных терапевтических процедур в отделениях интенсивной терапии. Несомненно, в некоторых случаях (в таких, как кровотечение или тяжелая диарея) врачи-интенсивисты могут обоснованно полагаться на данные клинического обследования для выявления больных, имеющих положительную динамику от объемной нагрузки. Однако в более сложных, но не в более редких ситуациях (например, при септическом шоке) оценка клинических данных и показателей кардиальной преднагрузки, показала минимальную ценность в ответе на вопрос: **«Можем ли мы увеличить минутный объем сердца и улучшить гемодинамику путем назначения жидкости?»**

Введение жидкости часто используется для увеличения кардиальной преднагрузки и улучшения гемодинамики у пациентов с циркуляторным шоком. Однако МОС после волемической нагрузки увеличивается только у **приблизительно половины** таких пациентов, когда решение назначить жидкость базируется на данных клинического обследования и измерения давления наполнения сердца. Это означает, что до недавнего времени клиницисты не могли точно определить больных, у которых положительной динамики можно достичь путем введе-

ния жидкости, другими словами, **объем-чувствительных больных (fluid-responsive patients)**. Последние несколько лет концепция **объем-реактивности (fluid responsiveness)** стала популярной в Европе и Северной Америке, поскольку является прагматичным подходом к объемной терапии.

Есть четкие представления о нормальном ОЦК и о нормальных конечных диастолических объемах желудочков сердца у здоровых субъектов. Однако намного сложнее определить оптимальный уровень преднагрузки при патологии (например, вазодилатация, вызванная сепсисом). Таким образом, практический подход в определении объемной терапии состоит в определении пациентов, которые смогут преобразовать жидкостную нагрузку в значительное увеличение СВ и МОС. Конечно же, клинические цели введения жидкости обычно разные (повышение АД, увеличение диуреза и т.д.), но они могут быть достигнуты, только если сначала будет достигнут физиологический эффект (увеличение СВ и МОС в соответствии с механизмом Франка – Старлинга). **Иначе назначение жидкости бесполезно или даже потенциально опасно, поскольку может привести к отеку легких.**

Многие клинические исследования продемонстрировали, что ЦВД и ДЗЛК не всегда полезны в прогнозировании кардиального ответа на введение жидкости. Например, некоторые пациенты могут положительно отвечать на введение жидкости при повышенных ЦВД и ДЗЛК. ЦВД и ДЗЛК часто переоцениваются у больных на ИВЛ с ПАКВ, у пациентов с ауто-ПАКВ и с ХОЗЛ. Переоценка этих показателей также происходит у пациентов с абдоминальной гипертензией. Очевидно, что эти ситуации достаточно обычны у пациентов в критических состояниях, и это одна из причин, почему давление наполнения сердца не всегда точно прогнозирует кардиальный ответ на жидкостную терапию.

В последнее десятилетие многие клинические исследования продемонстрировали ценность **вариабельности ударного объема (stroke volume variation – SVV)**, вызванной механической вентиляцией, для предсказания объем-реактивности, то есть повышения МОС в ответ на инфузию жидкости. SVV в настоящее время автоматически вычисляемая и мониторируемая на минимально инвазивных мониторах МОС величина. Это очень облегчает управление объемом у больных в критических состояниях.

При механическом вдохе повышается внутрисердечное давление, что вызывает циклические колебания преднагрузки, которые могут быть преобразованы в циклические изменения ударного объема левого желудочка. SVV – это не индикатор волемического статуса и не маркер кардиальной преднагрузки, это скорее индикатор положения на кривой Франка – Старлинга. У больных на плоской части кривой SVV низкая (менее 12 %) и объемная нагрузка не приведет к существенному увеличению СВ. И наоборот, у пациентов на крутой части (чувствительных к циклическим изменениям преднагрузки, вызванным механической вентиляцией) SVV высокая (более 12 %) и объемная нагрузка приведет к существенному увеличению СВ.

Важно понять, что объем-реактивность сама по себе не означает потребности в жидкости. Большинство здоровых людей объем-реактивны. Перед использованием SVV необходимо решить, нуждается ли пациент в увеличении СВ и МОС. SVV не может однозначно ответить на этот вопрос. Чтобы ответить на него, необходимо учитывать данные клинического и лабораторно обследования (такие как гипотензия, олигурия, нарушения микроциркуляции, концентрация лактата и т.д.), которым, однако, не хватает чувствительности и специфичности для определения больных с недостаточным МОС. Сатурация венозной крови является золотым стандартом для определения глобальной адекватности транспорта кислорода, потребности в нем. Этот показатель может использоваться как триггер для принятия решения об увеличении МОС.

При определении SVV существуют некоторые ограничения. К ним относятся некоторые виды сердечных аритмий (фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия), малый ΔO , увеличение комплаенса грудной клетки, спонтанное дыхание. Кроме того этот показатель корректен только у пациентов со 100% механической вентилицией, т.е. ИВЛ в режиме CMV с ΔO не менее 8 мл/кг и фиксированной ЧД. Таким образом, при выявлении низкой SVV следует учитывать вероятность ложно-негативных показателей. Однако высокая SVV обычно означает, что больной будет объем-реактивным.

В ситуациях, когда невозможно использовать SVV, для контроля эффективности объемной нагрузки может быть использовано пробное введение 250 мл жидкости за короткий период времени с постоянным мониторингом УО и МОС. У больных с высоким риском объем-ассоциированных осложнений (например, при выраженной гипоксемии) может быть использован прием имитации эффекта жидкостной нагрузки путем пассивного подъема ноги и одновременной регистрации воздействия этого маневра на СВ и МОС. Пассивный подъем ноги на 45 градусов может эффективно перемещать венозную кровь бедра во внутригрудное пространство. У объем-реактивных больных это вызывает преходящее увеличение МОС. Клинические исследования подтвердили, что пациенты, отреагировавшие на прием пассивного поднятия ноги, будут реагировать на объемную нагрузку.

Таким образом, проведение цель-ориентированной терапии позволяет достичь оптимального соотношения доставки/потребления кислорода у больных в критических состояниях.

4.2.2 Выбор волюмкорректоров и препаратов циркуляторной поддержки

При наличии волюмреактивности у больного целесообразно назначение инфузии кристаллоидов и коллоидов до достижения супранормальных показателей центральной гемодинамики (СИ более 2,5 л/мин/м²).

При отсутствии реакции на волемическую нагрузку целесообразно назначение инотропных препаратов (добутамин, дофамин).

Объем и скорость инфузионной терапии должны быть такими, чтобы ДЗЛК не превышало величину коллоидно-осмотического давления плазмы (КОДпл.) (во избежание отека легких), а результат сопровождался увеличением СВ. Необходимо контроль показателей, характеризующих газообменную функцию легких, – PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, динамику рентгенологической картины.

Для инфузионной терапии применяют **кристаллоидные и коллоидные растворы**. Следует иметь в виду, что для адекватного поддержания венозного возврата и уровня преднагрузки требуются значительно большие объемы (в 2–4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что связано с особенностями распределения растворов между жидкостными секторами организма. Инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском развития отека тканей, их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов. В то же время кристаллоиды дешевле, не влияют на коагуляционный потенциал крови и не вызывают аллергических реакций. В связи с этим качественный состав инфузионной программы должен определяться особенностями состояния пациента: степенью гиповолемии, фазой синдрома ДВС, наличием периферических отеков и уровнем альбумина в плазме крови, тяжестью СОЛП. Более подробно вопросы дифференцированного применения коллоидов и кристаллоидов при острой гиповолемии рассмотрены в разделе 4.4.

Низкое перфузионное давление на фоне адекватной инфузионной терапии у больных этой категории требует немедленного применения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца (рис. 4.2.2.2). **Допамин и/или норэпинефрин** являются препаратами первого выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком (рис. 4.2.2.1).

Допамин повышает АД прежде всего за счет увеличения СВ с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозах до 10 мкг/кг/мин). В дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и

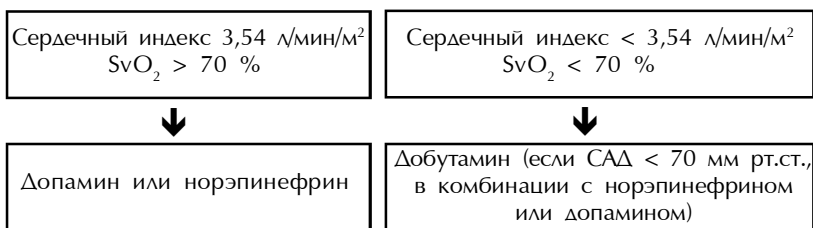


Рисунок 4.2.2.1 Алгоритм выбора адренергических препаратов (The American Journal of Surgery (2009))

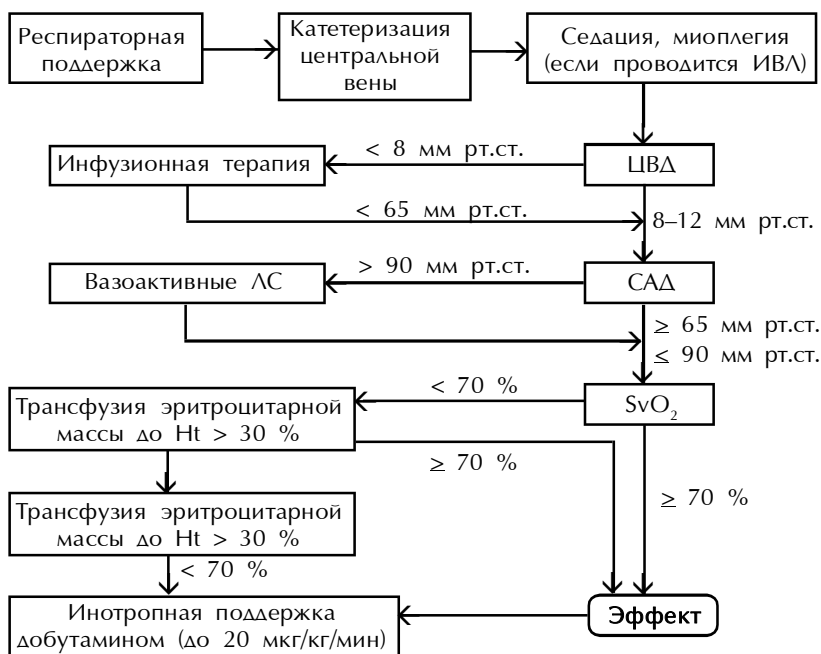


Рисунок 4.2.2.2 Алгоритм ранней цель-ориентированной терапии (The American Journal of Surgery (2009))

коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия.

Норэпинефрин (норадреналин) повышает АДср. и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Оптимизация системной гемодинамики под его действием ведет к улучшению функции почек без применения низких доз допамина.

Эпинефрин (адреналин) – препарат с наиболее выраженными гемодинамическими эффектами, обладает дозозависимым действием на ЧСС, АДср., СВ, работу левого желудочка, доставку и потребление кислорода. Однако его применение часто сопровождается тахикардиями, ухудшением спланхнического кровотока, гиперлактатемией. В связи с этим использование эпинефрина должно быть ограничено случаями полной рефрактерности к другим катехоламинам.

Добутамин является препаратом выбора для увеличения СВ, доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на бета-адренорецепторы добутамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению этих показателей.

Мезатон (фенилэфрин) – синтетический адреномиметический препарат. Является стимулятором α -адренорецепторов; мало влияет на β -рецепторы сердца. Вызывает сужение артериол и повышение артериального давления (с возможной рефлекторной брадикардией). По сравнению с норадреналином и адреналином повышает артериальное давление менее резко, но действует более длительно. Сердечный выброс под влиянием мезатона не увеличивается (может даже уменьшаться).

4.3 Профилактика постгеморрагических нарушений в хирургии

4.3.1 Аутодонорство и аутогемотрансфузии

Достоинствами лечебного мероприятия, включающего в себя получение у больных, которые являются для себя одновременно донорами и реципиентами, крови или ее компонентов (аутоэритроцитной массы или взвеси, плазмы свежезамороженной, тромбоцитного концентрата) и последующее возвращение (переливание) забранного (аутодонорство), являются отсутствие аллоиммунизации, исключение риска передачи инфекций, существенное уменьшение риска трансфузионных реакций, меньшая потребность в аллогенных компонентах крови, стимуляция эритропоэза, благодаря чему обеспечивается большая безопасность заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. Именно поэтому аутодонорство как лечебное трансфузиологическое мероприятие применяется все более часто.

Показания для аутодонорства. Основными показаниями для применения аутоотрансфузий переносчиков газов крови или плазмы являются:

- Сложные и объемные плановые хирургические операции с предполагаемой кровопотерей более 20 % объема циркулирующей крови (ортопедия, кардиохирургия, урология). У беременных женщин в третьем триместре при наличии показаний к плановому кесаревому сечению возможно проведение аутодонорской заготовки плазмы в объеме до 500 мл.
- Пациенты с редкой группой крови и невозможностью подбора адекватного количества донорских компонентов крови. Отказ пациентов от трансфузии аллогенных компонентов крови по религиозным мотивам при наличии показаний к трансфузии компонентов крови во время планового хирургического лечения.

Существуют следующие **методы проведения аутологичных трансфузий**:

1. Предоперационная заготовка аутокрови, или аутоэритроцитной массы, или взвеси, позволяющая собрать за 3–4 недели до планового хирургического вмешательства 3–4 дозы (до 1000–1200 мл аутокрови консервированной или 600–700 мл аутоэритроцитной массы); предоперационная нормоволемическая или гипervолемическая

гемодилюция, предполагающая заготовку 1–2 доз крови (600–800 мл) непосредственно до операции или начала анестезии с обязательным восполнением временной кровопотери солевыми растворами и плазмозаменителями с поддержанием нормоволемии или гиперволемии; интраоперационная реинфузия крови – сбор во время операции из операционной раны и полостей излившейся крови с обязательным последующим отмыванием и возвратом в русло крови реципиента аутокрови полостной, консервированной, фильтрованной для реинфузии. Такая же процедура возможна при использовании дренажной крови, получаемой в стерильных условиях при послеоперационном дренировании полостей тела. Критерии допуска к донации аутокомпонентов крови в целом те же, что и для обычных доноров. Как правило, аутоотрансфузии компонентов крови используются у лиц от 5 до 70 лет.

Предоперационная заготовка аутокомпонентов крови. Объем разовой кроводачи для лиц с массой тела более 50 кг не должен превышать 450 мл. При массе тела менее 50 кг объем кроводачи – не более 8 мл/кг массы тела. Лица с массой тела менее 10 кг к терапевтическому аутодонорству не допускаются. Количество антикоагулянтного раствора уменьшается пропорционально количеству эксфузируемой крови. Уровень гемоглобина у аутодонора перед каждой кроводачей не должен быть ниже 110 г/л, гематокрита – не ниже 33 %. В большинстве случаев программа аутодонорства предусматривает сбор, краткосрочное хранение и переливание цельной консервированной аутологичной крови и аутоэритроцитной массы или взвеси. Однако возможно аутодонорство плазмы, тромбоцитов. Аутоплазма свежезамороженная, получаемая из аутологичной крови, может быть заготовлена в терапевтически значимых количествах (500–1000 мл) в плановых условиях и с успехом применена при отягощенном кесаревом сечении в акушерстве, в сердечно-сосудистой хирургии и ортопедии. Аутологичный концентрат тромбоцитов и аутоплазма свежезамороженная могут быть использованы при операциях с искусственным кровообращением в сердечно-сосудистой хирургии, где нередко наблюдается тромбоцитопения в послеоперационном периоде. Заготовленный за 3–5 дней до операции аутотромбоцитный концентрат хранится при комнатной температуре (20–24 °C) в условиях постоянного перемешивания и переливаются во время операции или сразу после нее, что существенно уменьшает объем послеоперационной кровопотери.

2. Предоперационная гемодилюция. Достоинство подобного метода аутодонорства заключается в том, что во время операции пациент теряет кровь с меньшим содержанием эритроцитов, чем он имел до проведения гемодилюции. Последующая трансфузия несколькими часами ранее заготовленной цельной консервированной аутологичной крови, преимущественно после окончания основной хирургической кровопотери, позволяет быстро повысить концентрацию гемоглобина, коагуляционных факторов, уровень тромбоцитов и объем крови. Гемодилюция может быть изоволемической, при которой сохраняется и поддерживается

исходный (нормальный) объем циркулирующий крови, в котором лишь временно уменьшается объем и концентрация клеток крови. Возможна и гипervолемическая гемодилюция, при которой врач перед предстоящей массивной кровопотерей идет на увеличение внутрисосудистого циркулирующего объема крови выше нормы за счет избыточного переливания плазмозаменителей под контролем гемодинамики и центрального венозного давления, тем самым также снижая потерю эритроцитов во время операции.

Нормоволемическая гемодилюция проводится или до введения больного в наркоз, или после вводного наркоза, но до начала операции. В последнем случае аутокровь забирается оксигенированной, поскольку искусственная вентиляция легких, проводимая во время анестезии с FiO_2 больше воздуха и в режиме умеренной гипервентиляции, способствует повышению содержания кислорода в венозной крови. Эксфузированный объем крови восполняется солевыми растворами (3 мл на каждый мл изъятой крови) или коллоидами (1 мл на каждый миллилитр собираемой крови). Количество забираемой крови варьирует, но постгемодилюционный уровень гемоглобина не должен быть ниже 90–100 г/л, а уровень гематокрита – не менее 28 %. Кровь собирается в стандартные пластиковые контейнеры для крови, содержащие гемоконсервант. Ведется протокол гемодилюции, в котором фиксируется состояние больного, объем эксфузируемой крови, объем восполнения, состояние гемодинамики, время начала и окончания процедуры.

Гипervолемическая гемодилюция проводится по тем же принципам, что и нормоволемическая, но при этом поддерживают уровень гематокрита в пределах 23–25 %, используя для замещения эксфузируемой аутокрови растворы гидроксиэтилкрахмала или 5–10% альбумина. Не показана больным с выраженной коронарной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма сердца, гипертонией (систолическое АД более 180 мм рт.ст.), тяжелыми поражениями легких с респираторной недостаточностью, почек, печени, нарушениями в системе свертывания, при наличии очагов инфекции.

3. Интраоперационная реинфузия крови. Реинфузия крови, теряемой во время операции, предполагает аспирацию такой крови из операционной раны или полостей тела стерильным отсосом в стерильную емкость с последующим отмыванием, а затем возврат реципиенту во время операции или в срок, не превышающий 6 часов после начала сбора. Применение интраоперационной реинфузии крови показано только при тех обстоятельствах, когда предполагаемая кровопотеря превышает 20 % объема циркулирующей крови, что наблюдается в сердечно-сосудистой хирургии, торакальной хирургии, при разрыве, вызванном внематочной беременностью, в ортопедической хирургии, в травматологии. **Интраоперационная реинфузия крови противопоказана** при ее бактериальном загрязнении, попадании амниотической жидкости, при отсутствии возможности отмывания излившейся во время операции крови. Излившаяся в полости тела

кровь отличается по своему составу от циркулирующей крови. В ней снижено содержание тромбоцитов, фибриногена, 2,3-дифосфоглицерата, высок уровень свободного гемоглобина, имеются продукты деградации фибриногена. В какой-то степени эти недостатки нивелируются в процессе обязательного отмывания эритроцитов перед реинфузией. Созданы специальные приборы для проведения интраоперационного сбора и отмывания крови, теряемой во время операции, снабженные фотоэлектрическим и компьютерным устройством и позволяющие собирать и стабилизировать кровь, фракционировать ее на плазму и эритроциты, отмывать и фильтровать их перед трансфузией (cell savers).

4.3.2 Коррекция предоперационной анемии

Примерный алгоритм по выявлению, диагностике и коррекции лечения предоперационной анемии предоставлен на рис. 4.3.2.1.

4.3.3 Периоперационная коррекция системы гемостаза

Коррекция гемостаза при операциях должна решать две противоположные задачи: снижение риска тромбоэмболических осложнений с одной стороны и уменьшение интра- и послеоперационной кровопотери – с другой.

Если первую инъекцию низкомолекулярных гепаринов (НМГ) выполняют за 12 часов до операции, риск венозных тромбозов снижается на 25 %, но вероятность геморрагических осложнений увеличивается более чем в 1,7 раза. Важно подчеркнуть, что повышенная кровоточивость на фоне профилактических доз НМГ связана не только с антитромбин-зависимым подавлением фактора Ха, но и с другими механизмами, в том числе стимуляцией высвобождения тканевого активатора плазминогена (ТАП), т.е. активацией фибринолиза. Таким образом, побочные эффекты наиболее эффективных методов уменьшения кровопотери и профилактики тромбоэмболических осложнений (назначение НМГ) в значительной степени связаны с активацией фибринолиза. Учитывая это обстоятельство, применение ингибиторов фибринолиза представляется патогенетически оправданным именно для решения этой задачи.

Существует определенный алгоритм применения транексамовой кислоты и антитромботических препаратов:

- За 1 день до операции:
 - все больные прекращают прием (если принимали до этого) нестероидных противовоспалительных средств;
 - за 12 часов до операции выполняют последнюю инъекцию профилактической дозы НМГ (пациентам с массой 50–70 кг вводят 0,3 мл подкожно, при большей массе тела – 0,4 мл, при массе тела меньше 50 кг – 0,2 мл).
- В день операции утром отменяют прием аспирина.

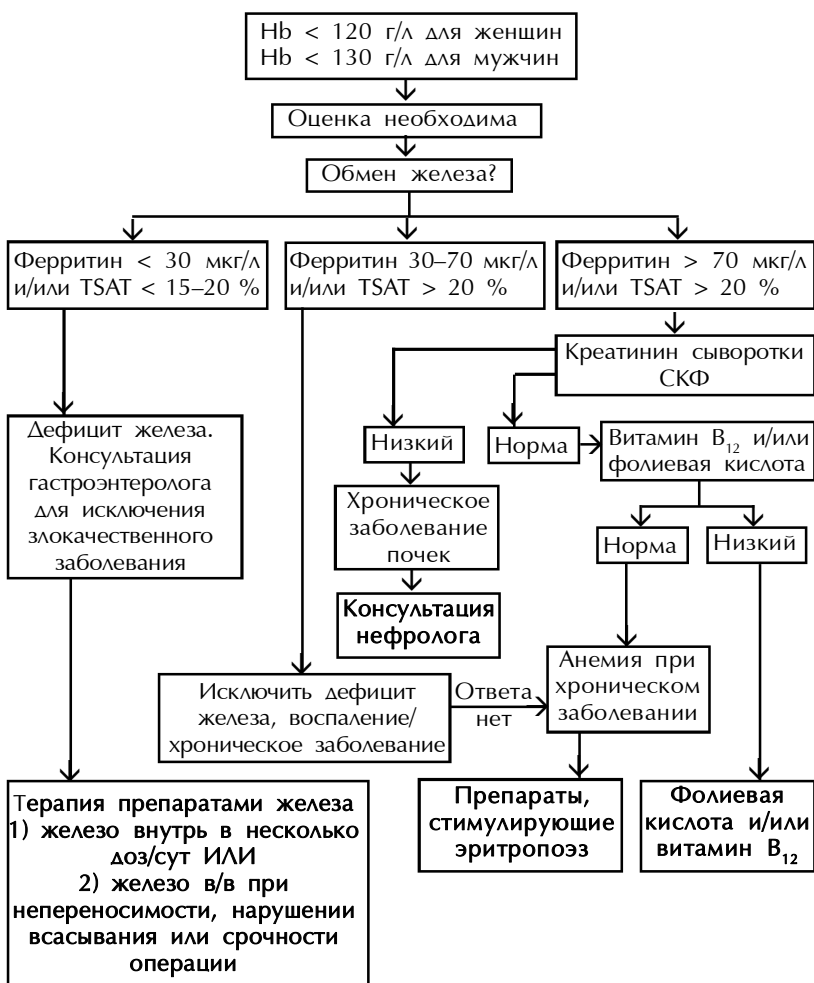


Рисунок 4.3.2.1 Алгоритм выявления, оценки и лечения предоперационной анемии при плановых оперативных вмешательствах (Scott W. Beattie et al. Risk associated with perioperative anemia in noncardiac surgery // Anesthesiology, 2009; 110: 574-81)

- Во время операции внутривенно медленно болюсно вводят раствор транексамовой кислоты для внутривенного введения в дозе 15 мг/кг.
- Через 12 часов после окончания операции при условии устойчивого гемостаза в области раны назначают подкожно НМГ в дозе 0,3 мл

(при массе тела более 70 кг – 0,4 мл, при массе тела меньше 50 кг – 0,2 мл), а в случае сохраняющейся кровоточивости введение НМГ откладывают до утра следующего дня и повторно внутривенно вводят раствор транексама в дозе 15 мг/кг.

- Утром на следующие сутки после операции:

- пациентам, прекратившим до операции прием аспирина или клопидогреля, назначают эти препараты;

- пациентам, прекратившим до операции прием варфарина, дают первую дозу препарата (первая доза варфарина после операции обычно в два раза превышает ту дозу, которая была для данного пациента стандартной поддерживающей дозой до операции) и контролируют МНО;

- всем пациентам продолжают выполнять подкожное введение профилактических доз НМГ в дозах, подбираемых с учетом веса пациента (через 3 дня после операции дозу увеличивают: 0,4 мл – при массе тела 50–70 кг, 0,6 мл – при большей массе тела, при массе тела меньше 50 кг – 0,3 мл);

- пациентам, получающим варфарин, НМГ отменяют после достижения стабильных целевых значений МНО (т.е. при определении МНО с периодичностью 1 раз в сутки будет получено подряд два одинаковых результата);

- остальным пациентам низкомолекулярные гепарины отменяют не ранее 14-х суток после операции при условии полного восстановления двигательной активности (прогулки не менее 4 часов в день) и отсутствии показаний к более длительному приему антикоагулянтов.

При использовании этих препаратов противопоказания следует определять отдельно к каждому из применяемых лекарственных средств или методик.

4.4 Коррекция постгеморрагических нарушений

4.4.1 Либеральный и рестриктивный принципы крововосполнения

Заместительной терапии острой кровопотери, ее возможностям и различным методикам ее коррекции посвящено огромное число работ во всех областях клинической медицины. Само по себе это свидетельствует как об актуальности проблемы, так и об отсутствии единого мнения о путях ее решения. То, что совсем недавно принималось за аксиому, на современном этапе не только вызывает сомнение, но и порой полностью отвергается. Например, концепция замещения по принципу «капля за каплю» и переливание цельной крови сегодня полностью оставлены, хотя в литературе прошлых лет приводятся десятки и сотни примеров о почти фантастических эффектах переливания цельной крови и массивных гемотрансфузий. Эволюция биотехнологий и достижения фарминдустрии сегодня позволяют все чаще говорить об ограничении трансфузии компонентов крови, порой

даже в случаях массивной кровопотери. Однако возможности использования последних достижений гемотрансфузиологии, к сожалению, ограничены в стационарах неотложной хирургии, хотя именно в них сосредоточивается основная масса пациентов с кровотечениями различной этиологии.

В большинстве случаев даже при выполнении обширных и травматичных хирургических вмешательств потеря крови происходит постепенно, что позволяет анестезиологу своевременно ее восполнять, избегая резких расстройств гемодинамики, грубых изменений состава циркулирующей крови и гомеостаза в целом. Медленно нарастающая потеря крови в объеме около 2,5–3,5 л (для взрослого человека это около 60–70 % ОЦК) заставляет анестезиолога сосредоточить особое внимание на объеме и составе инфузии, контроле и профилактике нарушений гемостаза и гемодинамики, т.е. прибегнуть к мерам интенсивной терапии. Даже при невысоком темпе кровопотери и непрерывном ее возмещении суммарная утрата 80–100 % ОЦК всегда опасна для жизни и требует высокопрофессионального лечения. Также угрожают жизни и требуют энергичных лечебных мероприятий случаи кровотечения со стремительной одномоментной утратой 30–40 % ОЦК, что бывает при повреждении крупного магистрального сосуда, сосудистого сплетения либо камеры сердца.

Идеология традиционного восполнения кровопотери, разработанная более 70 лет назад, основана на представлении о необходимости достижения показателей гемоглобина 100 г/л и более, гематокрита – 30 %, что определяет так называемый либеральный способ.

Либеральный способ устранения кровопотери подразумевает стандартные восполнения кровопотери – «капля за каплю», донорская кровь, прямое переливание крови. В настоящей медицинской деятельности этот способ устранения кровопотери запрещен.

Установлено отсутствие разницы в потреблении тканями кислорода при гемоглобине 100 г/л и 60 г/л – это означает, что либеральный способ не учитывает толерантности к анемии.

В соответствии с объемом кровопотери рекомендуют рассчитывать объем инфузии с использованием трансфузии препаратов крови. При этом обязательными составляющими инфузии при кровопотере более 15 % ОЦК является донорская эритроцитарная масса или другие эритроцитосодержащие среды, а также свежемороженая плазма.

Однако увеличение доставки кислорода с помощью донорских эритроцитов не улучшает способность тканей потреблять кислород, т.е. не предупреждает развитие тканевой гипоксии. Этому способствует и то, что хранение донорских эритроцитов сопровождается потерей 2,3-ДФГ и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево.

Так как доставка кислорода в нормальных условиях в 4 раза больше потребления, т.е. коэффициент экстракции (VO_2/DO_2) составляет не более 30 %, снижение содержания гемоглобина вплоть до 50 г/л оказывается достаточным для удовлетворения потребностей тканей в кисло-

роде. Даже при концентрации гемоглобина 30 г/л гемодилюция и ИВЛ позволяют сохранить доставку кислорода на уровне 70 % от потребляемого тканями. Поэтому потеря 50 % эритроцитов не является смертельно опасной, тогда как утрата 30 % объема циркулирующей крови опасна для жизни. Это объясняет одно из положений тактики восполнения кровопотери – быстрое восстановление объема циркулирующей крови за счет гемодилюции.

Рестриктивный вариант восстановления кровопотери учитывает толерантность к анемии и в отличие от либерального обеспечивает не только ликвидацию анемии-гипоксии, но и устраняет последствия кровопотери, повышая качество лечения. Это достигается благодаря современным возможностям дифференцированного выбора метода восстановления ОЦК с помощью гемодилюции и применения антиоксидантов и антигипоксантов, негемоглобиновых переносчиков кислорода. Гемотрансфузия при восполненном ОЦК проводится, когда концентрация гемоглобина снижается менее 70 г/л.

Острая кровопотеря приводит к гиповолемии и гипоксии. Гипоксия при кровотечении бывает как циркуляторной, так и гемической (анемической). Двойственность патогенеза нарушений кислородного режима организма при кровотечении обуславливает как тяжелые патофизиологические сдвиги, так и сложность их патогенетической коррекции. Циркуляторная гипоксия, связанная с падением сердечного выброса, приводит к снижению pO_2 в клетках, включению анаэробного пути метаболизма и развитию ацидоза. Особый практический интерес представляет наблюдающаяся с течением времени трансформация нарушений кислородного режима в постгеморрагическом периоде. Так, выходящая на первый план в период продолжающегося кровотечения циркуляторная гипоксия после остановки кровотечения и компенсации макроциркуляции постепенно сменяется гемической гипоксией в результате аутогемодилюции либо интенсивной инфузионной терапии. В последние годы особое внимание уделяется так называемой постинфузионной гемической гипоксии, определены ее роль в нарушениях кислородного режима организма и тяжелые патофизиологические последствия. Оптимальным уровнем гемодилюции на фоне введения инфузионных сред большинство авторов считают **гематокрит не ниже 30 %**. Однако принятая концепция лечения острой кровопотери по принципу «сначала восполняется объем циркулирующей крови, а затем ее качество» порой приводит к выраженной постинфузионной гемодилюции (гематокрит менее 30 %), что с точки зрения транспорта кислорода, несмотря на кажущуюся стабилизацию гемодинамики, приводит не только к прогрессированию гемической гипоксии, но и к рецидиву циркуляторной гипоксии и сердечной недостаточности, связанной с повышенной нагрузкой на миокард при неадекватном снабжении его кислородом.

4.4.2 Кровь, ее компоненты и препараты

Цельная консервированная донорская кровь и цельная консервированная аутокровь

Физиологические свойства

Цельная консервированная донорская кровь представляет собой неоднородную полидисперсную жидкость с взвешенными форменными элементами. Одна единица консервированной донорской крови (общий объем 510 мл), как правило, содержит 63 мл консерванта и около 450 мл донорской крови. Плотность крови 1,056–1,064 – у мужчин и 1,051–1,060 – у женщин. Нт цельной консервированной крови должен составлять 0,36–0,44 л/л (36–44 %).

Эритроцитарная масса

Эритроцитарная масса (ЭМ) – компонент крови, который состоит из эритроцитов (70–80 %) и плазмы (20–30 %) с примесью лейкоцитов и тромбоцитов (Нт – 65–80 %). По содержанию эритроцитов одна доза ЭМ (270 ± 20 мл) эквивалентна одной дозе (510 мл) крови.

Эритроцитарная взвесь (ЭВ) представляет собой ЭМ, ресуспендированную в специальном растворе натрия хлорида и гемоконсерванта, содержащего препараты желатина, и некоторые другие компоненты. Как правило, соотношение ЭМ и раствора составляет 1 : 1. ЭВ, приобретая более высокую текучесть и, соответственно, более высокие реологические свойства, одновременно имеет более низкое гематокритное число (40–50 %).

ЭВ, размороженная и отмытая, – метод замораживания и хранения эритроцитов при низких температурах (до 10 лет) позволяет получить после размораживания и отмывания от криопротектора (глицерола) функционально полноценные эритроциты. В замороженном состоянии эритроциты могут находиться до 10 лет.

Отмытую ЭМ применяют у пациентов, сенсибилизированных предыдущими гемотрансфузиями к плазменным факторам или антигенам лейкоцитов и тромбоцитов. Причиной большинства трансфузионных реакций негемолитического типа у больных, имевших в анамнезе множественные трансфузии компонентов крови, а также женщин, имевших беременности, являются изоантитела к антигенам лейкоцитов (в частности, HLA), которые, несомненно, снижают эффект не только перелитого компонента, но и всей лечебной процедуры. Отмывание ЭМ практически полностью устраняет плазму и элементы разрушенных клеток периферической крови, тромбоциты и резко снижает содержание лейкоцитов ($< 5 \times 10^9$).

Противопоказания

Противопоказания к применению ЭМ и ЭВ: массивная кровопотеря (более 40 % ОЦК), гипокоагуляционные состояния, тромбоэмболии различного генеза, приобретенная негемолитическая анемия.

Гемолиз аутокрови или ауто-ЭМ (ЭВ) (свободный Hb > 200 мг %) является противопоказанием для гемотрансфузии. Такую ЭМ перед гемотрансфузией необходимо отмыть.

Плазма свежемороженная (подробно см. 5.2.2)

СЗП обладает большой лечебной эффективностью при кровотечениях и кровотоочивости, вызванных дефицитом комплекса свертывающих факторов и коагулопатиями, и используется прежде всего с целью восполнения факторов коагуляции. С заместительной целью СЗП вводят струйно в больших объемах, обычно в сочетании со среднемолекулярными декстранами.

Подбор пары «донор – реципиент» производится по системе антигенов ABO. Плазма группы AB (IV) в экстренных случаях может переливаться больному с любой группой крови.

Обычно в трансфузии СЗП нет необходимости при условии, что протромбиновое время не превышает средний нормальный показатель более чем в 1,5 раза (> 18 с), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) не превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза ($> 50-60$ с), а активность фактора свертывания составляет менее 25 %.

Тромбоцитный концентрат (ТК)

Физиологические свойства

Тромбоциты – безъядерные клетки периферической крови – один из компонентов, необходимых для обеспечения гемостаза в норме и при кровотечениях. Физиологическая роль в организме определяется их количеством и функциональной активностью. Тромбоциты, хранящиеся при комнатной температуре, теряют способность к агрегации и не оказывают клинического гемостатического эффекта. Свойства тромбоцитов восстанавливаются через несколько часов после введения их в сосудистое русло. Поэтому в случаях, когда требуется немедленный гемостатический эффект, например при тяжелом геморрагическом синдроме, предпочтительнее использовать тромбоциты, хранящиеся при 4°C .

Фармакокинетика

Ежедневно 17 % от объема введенных тромбоцитов (< 3 % циркулирующего пула) используются для поддержания функции эндотелия здоровых людей и удаляются из циркуляции. Оставшиеся 83 % удаляются механизмом старения (Sh. Slichter, 1994).

Место в терапии

При легкой тромбоцитопении ($60-100 \times 10^9$ тромбоцитов/л) больные, как правило, не нуждаются в трансфузиях тромбоцитов при небольших операциях или травме.

При умеренной тромбоцитопении ($20-60 \times 10^9$ /л) оперативные вмешательства рекомендуется проводить с применением профилактических трансфузий тромбоцитов.

Больные с выраженной формой тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9$ /л) (это в основном пациенты с онкологической патологией) перед операцией нуждаются в специальной медикаментозной предоперационной гематологической коррекции гемостаза и трансфузиологической подготовке, включающей профилактическую и обычно, по мере необходимости, постоперативную трансфузию больших доз ($> 8-10$) ТК.

Стандартная терапевтическая доза содержит $4-5 \times 10^{11}$ донорских тромбоцитов. Ее введение взрослому больному весом в 70 кг увеличивает количество тромбоцитов на $5 \times 10^9/\text{л}$.

Общепринята практика переливания одной дозы ТК на 10 кг массы тела больного или четырех доз ТК на 1 м² поверхности его тела. Среднеэффективная доза ТК для тромбоцитопенического кровоточащего взрослого составляет 5–10 доз. Для детей – одна доза на 10 кг массы ребенка. Концентраты тромбоцитов вводят ежедневно или 2–3 раза в неделю. При спленомегалии, инфекционных осложнениях с гипертермией и сепсисом, ДВС-синдроме, массивных кровотечениях из ЖКТ потребность больного в количестве донорских тромбоцитов возрастает на 40–80 % от расчетной дозы.

Противопоказания

Противопоказана трансфузия тромбоцитов больным, сенсибилизированным к антигенам тромбоцитов и системы HLA, без соответствующего подбора пар «донор – реципиент» в иммунологических тестах. Не рекомендуется переливать ТК больным с иммунными (тромбоцитолитической) тромбоцитопениями и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (за исключением кровотечения, угрожающего жизни) профилактически после ИК или параллельно с массивной гемотрансфузией.

ТК масса неэффективна при идиопатической аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре и диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии, малоэффективна у пациентов с септициемией и гиперспленизмом.

Взаимодействие

Совместимы со всеми основными компонентами крови.

Применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности (подробно см. 5.2.1). Увеличение КОД плазмы при инфузии альбумина носит транзитный характер, вследствие капиллярной утечки происходит достаточно быстрый его переход в интерстиций (rebound syndrome). Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его утечки в интерстиций.

4.4.3 Применение плазмозаменителей

Введение кристаллоидных солевых растворов – обязательное условие трансфузионной терапии острой кровопотери. Кристаллоидные растворы раньше остальных стали применять для лечения кровопотери, они позволяют быстро и эффективно восполнить потери интерстициальной жидкости, увеличить объем циркулирующей плазмы, нормализовать водно-электролитный баланс. Однако, несмотря на то, что кристаллоиды обеспечивают доставку электролитов и воды, корректируют кислотно-щелочное состояние, 70 % введенных этих растворов покидают сосудистое русло в течение 2 часов, что требует увеличения в 3–4 раза объема их введения в сравнении с объемом кровопотери.

Растворы глюкозы являются кристаллоидными, но их не следует использовать в терапии острой кровопотери, так как при метаболизации глюкозы образуется много свободной воды, которая быстро покидает сосудистое русло, приводя к внутриклеточной гипергидратации. Возможная гипергликемия в условиях ишемии способна потенцировать повреждение ЦНС. Использование растворов глюкозы, в том числе как источника энергии, в условиях нарушения перфузии и оксигенации тканей приводит к накоплению лактата, что ведет к развитию энцефалопатии и способствует нарастанию ацидоза.

Особое место среди кристаллоидных плазмозамещающих растворов занимает 7,5% гипертонический раствор натрия хлорида. С использованием этого раствора связана концепция малообъемной заместительной терапии (small volume resuscitation). В то же время недостатками метода малообъемной инфузии являются недолговременное повышение осмолярности плазмы. Метод противопоказан при дегидратации тяжелой степени; гиперосмолярных состояниях; гипокалиемии и гипернатриемии; опасности развития гемолиза и гипокоагуляционного состояния.

Без применения *коллоидных плазмозаменителей* в терапии острой кровопотери и шока различного генеза трудно представить современную ИТ геморрагического шока. В течение последних десятилетий на первое место по эффективности среди коллоидных плазмозаменителей вышли растворы сбалансированных гидроксипропилькрахмалов (ГЭК) со значительно лучшей переносимостью (в сравнении с декстранами и ГЭК предыдущих поколений), низкой частотой аллергических реакций и выраженными положительными гемодинамическими эффектами: 6% и 10% растворы ГЭК с молекулярной массой 130 000 и степенью замещения 0,42. Растворы на основе желатина имеют низкий (0,8) в сравнении с крахмалами (1,0) волемический коэффициент, поэтому для стабилизации показателей гемодинамики и удовлетворительного уровня артериального давления у многих больных требуется поддержка симпатомиметиками, а медленное повышение преднагрузки требует дополнительной инфузионной терапии.

Особого внимания заслуживают препараты *многоатомных спиртов*, применение которых позиционируется многими авторами как реанимация малыми объемами. По нашему мнению, этот термин более корректно применять в отношении гипертонических растворов NaCl и гипертонических растворов ГЭК. Однако известный спектр фармакологических свойств реосорбилакта и сорбилакта (противошоковое, энергетическое, дезинтоксикационное, диуретическое, стимулирующее перистальтику кишечника действие, нейтрализация метаболического ацидоза) позволяет их использовать в схемах противошоковых мероприятий. Комплекс противошоковых свойств реосорбилакта и сорбилакта обусловил пристальное внимание к ним при лечении пострадавших с политравмой.

Исследования, проведенные в Украинском научно-практическом центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, показали, что включение препарата сорбилакт в схему противошоковой

терапии позволяет уменьшить дозировки вводимых симпатомиметиков, сократить продолжительность их введения, раньше начать проведение энтерального питания, снизить выраженность синдрома транслокации кишечной флоры в раннем постшоковом периоде.

На основании этого были разработаны следующие показания для применения реосорбилакта и сорбилакта при тяжелой политравме: лечение травматического шока, профилактика и лечение острой почечной и печеночно-почечной недостаточности, энергообеспечение при парентеральном питании, лечение послеоперационного пареза кишечника и подготовка гастроинтестинального тракта для раннего энтерального питания.

Также интересны данные проф. А.А. Хижняка и его коллег (Харьковский национальный медицинский университет) об использовании отечественного многокомпонентного инфузионного препарата «Ксилат», в состав которого входит, кроме ксилитола, натрия ацетат, натрия хлорид, кальция хлорид, калия хлорид, магния хлорид и вода для инъекций. «Ксилат» является гиперосмолярным раствором с гемодинамическим и осмодиуретическим действием.

Целесообразность применения «Ксилата» при травматическом шоке обусловлена гиперосмолярностью раствора с выраженным гемодинамическим эффектом, что способствует перераспределению эндогенной воды из внесосудистого во внутрисосудистый сектор и профилактике отека головного мозга, быстрым метаболизмом ксилитола, препятствующим его накоплению в интерстициальном пространстве, коррекцией метаболического ацидоза подщелачивающими свойствами натрия ацетата, восстановлением микроциркуляторных расстройств, а также дезинтоксикационными и энергетическими свойствами. При травматическом шоке «Ксилат» вводят внутривенно капельно по 600–1000 мл однократно и повторно в течение суток со скоростью 50–70 капель в минуту, то есть 2,1–3,0 мл/кг/час или 150–200 мл/час. При этом максимальная доза для взрослых составляет 2100 мл в сутки (1,5 г/кг ксилита в сутки). Максимальная скорость инфузии 210 мл/час (70 капель в минуту), что соответствует 0,15 г/кг ксилита в час.

При острой кровопотере взрослым назначают по 1000–1400 мл (до 20 мл/кг), начиная по возможности введение на догоспитальном этапе. В практической деятельности отделения политравмы ХГКБСНМП применялась следующая схема инфузионно-трансфузионной терапии с применением «Ксилата» при острой кровопотере (табл. 4.4.3.1).

Таблица 4.4.3.1

Кровопотеря, мл	Неколлоиды, мл/кг		Коллоиды, мл/кг	Препараты крови, мл/кг
	«Ксилат», мл/кг	Другие, мл/кг		
До 1000	5–10	10–30	6–9 мл/кг	–
1000–1500	10–15	15–25	7–10	–
Более 1500	до 20	до 30	15–20	8–10

4.4.4 Перфторорганические переносчики кислорода

Многочисленные негативные последствия гемотрансфузий и возможность инфицирования вирусами гепатита, ВИЧ делают очень заманчивым создание плазмозаменителя с функцией переноса кислорода, что позволило бы отказаться от гемотрансфузий в принципе. Первые сообщения о создании так называемой голубой крови появились около 40 лет назад, когда в США, Японии и Германии были начаты работы по получению искусственного кровезаменителя на основе перфторорганических соединений (ПФОС). Первую эмульсию на основе ПФОС получил в 1967 г. Sloviter. Интенсивное использование ПФОС – перфторуглеродов – в биологии и медицине началось в 70-х годах прошлого столетия. Эти соединения обладают рядом необычных свойств, среди которых наиболее привлекательны химическая инертность и способность растворять большие количества газов – до 50 об. % кислорода и до 190 об. % углекислого газа при нормальном барометрическом давлении.

Существуют принципиальные преимущества искусственных кровезаменителей на основе эмульсии ПФОС перед донорской кровью:

- отсутствие групповой, подгрупповой несовместимости и других нежелательных факторов;
- отсутствие иммунологического конфликта;
- отсутствие опасности передачи инфекционных агентов;
- длительная циркуляция в кровеносном русле пациента с сохранением газотранспортной функции;
- отсутствие ухудшения газотранспортной функции при длительном хранении;
- возможность организации массового производства.

Применение перфторуглеродов в биологических экспериментах началось по инициативе Ф.Ф. Белоярцева. В настоящее время доступна смесь ПФОС под торговой маркой «Перфторан».

«Перфторан» – прозрачная эмульсия с голубоватым оттенком (отсюда и придуманное журналистами название – «голубая кровь»). рН препарата составляет 7,2–7,8. «Перфторан» – кровезаменитель с газотранспортной функцией, обладающий гемодинамическими, реологическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными, диуретическими и сорбционными свойствами, предназначен для возмещения острой и хронической гиповолемии при травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии; для устранения нарушений микроциркуляции и периферического кровообращения (изменение тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическое состояние, инфекции, нарушения мозгового кровообращения, жировая эмболия); а также применяется при регионарной перфузии, лаваже легких, для промывания гнойных ран брюшной и других полостей; для противоишемической

защиты донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента).

«Перфторан» вводят внутривенно струйно и капельно, учитывая индивидуальную чувствительность больного к различным трансфузионным средам. Для определения чувствительности проводят биологическую пробу. При острой и хронической гиповолемии «Перфторан» вводят внутривенно капельно или струйно в дозе от 5 до 30 мл/кг. Эффективность препарата максимальна, если во время или после инфузии в течение суток больной вдыхает смесь газов, обогащенную кислородом (40–60 %).

Однако ряд факторов, прежде всего чисто биологических, сдерживает широкое клиническое применение «Перфторана». Физико-химические характеристики допускают использование ПФОС лишь в состоянии эмульсии, что снижает растворимость в них кислорода в 5 раз. Растворимость кислорода в эмульсии ПФОС прямо зависит от парциального давления кислорода. Для адекватного насыщения эмульсии ПФОС в плазме крови необходима длительная вентиляция легких 100 % кислородом, что чревато отеком альвеолярно-капиллярной мембраны и разрушением сурфактанта. Использование «Перфторана» нередко сопровождается серьезными аллергическими реакциями. При острой кровопотере препарат рекомендуется вводить в дозе 5–30 мл/кг. Эффект будет максимальным, если пациент в течение последующих 24 ч дышит газовой смесью с 40–60 % кислорода. В результате в организме из-за увеличения pO_2 нарушается процесс отдачи кислорода на тканевом уровне, что, естественно, ухудшает тканевой метаболизм.

«Перфторан» несовместим в одной системе с оксиэтилкарахмалом и декстранами (полиглюкин, реополиглюкин). При необходимости эти растворы вводят после окончания введения «Перфторана».

4.4.5 Классификация острой кровопотери. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии

Определение объема кровопотери (табл. 4.4.5.1) служит отправной точкой для определения трансфузиологической тактики (табл. 4.4.5.2).

Максимальные безопасные дозировки синтетических КОР (мл/кг массы тела в сутки): ГЭК 200/0,5 6% – 33 мл/кг, ГЭК 200/0,5 10% – 20 мл/кг, ГЭК 130/0,4 – 50 мл/кг, модифицированный желатин – 200 мл/кг.

В случае гипотензии на фоне быстрой кровопотери целесообразно использование гиперонкотических гиперосмотических растворов (Гипер-ХАЕС, Гемостабил) в дозе 3–5 мл/кг.

Показаниями для дополнительных трансфузий являются:

- эритроцитной массы – снижение Hb менее 70–90 г/л или Ht менее 25 %, а также тахикардия, не объяснимая другими причинами, снижение показателей оксигенации (без признаков легочной недостаточности);

Таблица 4.4.5.1 Классификация острой кровопотери (ВОЗ, 2001 г.)

Показатель	Степень тяжести кровопотери			
	I	II	III	IV
ЧСС, в 1 мин	< 100	> 100	> 120	> 140
АД	N	N	↓	↓↓
Пульсовое давление	N или ↑	↓	↓	↓↓
Почасовой диурез, мл	> 30	20–30	5–15	Анурия
Уровень сознания	Легкое возбуждение	Возбуждение	Спутанное	Прекома
Частота дыхания, в 1 мин	N	20–30	30–40	> 45
Тест заполнения капилляров	Норма	Замедленный	Очень замедленный	Заполнение отсутствует
Объем кровопотери у взрослого пациента массой 70 кг, мл (% ОЦК)	< 750 (< 15)	750–1500 (15–30)	1500–2000 (30–40)	> 2000 (> 40)

- СЗП – снижение протромбинового индекса менее 60 %, снижение фибриногена менее 0,8 г/л, удлинение ТВ и АЧТВ более чем в 1,8 раза от контрольных показателей;
- альбумина – снижение общего белка менее 52 г/л или альбумина менее 25 г/л при отсутствии признаков капиллярной утечки;
- тромбоцитной массы – снижение числа тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или же снижение индуцированной агрегации тромбоцитов в половину от нормы.

Доза и скорость введения препаратов определяются объемом и темпом кровопотери.

Таблица 4.4.5.2 Алгоритм этапного восполнения острой интраоперационной кровопотери (с добавлениями из *Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря, 2001*)

Объем кровопотери	Объем ИТТ	Структура ИТТ
До 10 % ОЦК (до 500 мл)	До 200–250 % кровопотери	Кристаллоиды ¹
10–30 % ОЦК (до 1500 мл)	До 130–150 % кровопотери	Коллоиды : кристаллоиды ²
30–50 % ОЦК (до 2500 мл)	До 130–150 % кровопотери	Коллоиды : кристаллоиды Эритроциты 2 дозы ³ СЗП 10–20 мл/кг
До 100 % ОЦК (до 5000 мл)	До 130 % кровопотери	Коллоиды : кристаллоиды Эритроциты : СЗП – 1 : 3
Свыше 100 % ОЦК (более 5000 мл)	До 130 % кровопотери	СЗП : кристаллоиды Эритроциты Альбумин Тромбоциты (при наличии показаний)

¹Сбалансированные солевые растворы.

²Соотношение коллоидов и кристаллоидов зависит от объемного коэффициента коллоидного раствора (декстраны, ГЭК – 1 : 1,5–2, модифицированные желатины – 1 : 1–1,5).

³Эритроцитсодержащие трансфузионные среды (эритромаасса, размороженные эритроциты, ЭМОЛТ).

ГЛАВА 5

МЕТАБОЛИЗМ, НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ИНФУЗИОННАЯ НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА (ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ)

Метаболизм – набор химических реакций, которые протекают в живом организме для поддержания жизнедеятельности (собственно, метаболизм – это и есть жизнедеятельность с точки зрения биохимии). К метаболизму относятся все реакции, в результате которых строятся структурные элементы клеток и тканей, и процессы, в которых из содержащихся в клетках веществ извлекается энергия. Иногда для удобства рассматривают по отдельности две стороны метаболизма – **анаболизм (ассимиляция) и катаболизм (диссимиляция), т.е. процессы созидания органических веществ и процессы их разрушения.** Анаболические процессы обычно связаны с затратой энергии и приводят к образованию сложных молекул из более простых, катаболические же сопровождаются высвобождением энергии и заканчиваются образованием таких конечных продуктов (отходов) метаболизма, как мочевина, диоксид углерода, аммиак и вода. Об интенсивности метаболизма судят на основании измерения основного обмена. Метаболизм представляет собой высокоинтегрированный и целенаправленный процесс, в котором участвует много ферментативных систем и который обеспечен сложнейшей регуляцией на разных уровнях. Метаболизм выполняет 4 основные специфические функции:

- извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию высокоэнергетических соединений в количестве, достаточном для обеспечения всех энергетических потребностей клетки и всего организма;
- образование из экзогенных веществ (или получение в готовом виде) промежуточных соединений, являющихся предшественниками макромолекулярных компонентов в клетке;

- синтез белков, нуклеиновых кислот, углеводов, липидов и других клеточных компонентов из этих предшественников;

- синтез и разрушение специальных биомолекул, образование и распад которых связаны с выполнением различных специфических функций данной клетки.

Многие пациенты хирургических отделений и отделений интенсивной терапии нуждаются в коррекции белково-энергетической недостаточности. Адекватная нутритивная поддержка, представленная различными сочетаниями методик парентерального и энтерального питания, является на настоящем этапе развития медицины наиболее эффективным методом коррекции расстройств белкового и энергетического обмена при критических состояниях. Последствия белково-энергетической недостаточности у больных различного профиля достаточно хорошо изучены. Например, у больных хирургического профиля к ним относят:

- развитие ранних и поздних послеоперационных раневых осложнений;
- инфекционные нозокомиальные осложнения (пневмония, уроинфекция, синуситы);
- увеличение времени заживления послеоперационной раны;
- выраженный дискомфорт и боль после операции;
- нарушение структуры и функции желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде;
- формирование в ближайшем послеоперационном периоде синдрома вторичной полиорганной дисфункции;
- увеличение длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде;
- рост медикаментозной нагрузки на пациента за счет антибиотиков, препаратов крови, анальгетиков, расходных и перевязочных материалов;
- увеличение длительности пребывания больных в отделениях интенсивной терапии и в хирургическом стационаре;
- повторную госпитализацию вследствие возникших осложнений;
- существенное увеличение затрат на лечение больного.

Осознание важности нутритивной поддержки привело к тому, что питание (полное или частичное) является важной частью современных инфузионно-трансфузионных программ. Это требует от врача ясного понимания базисных вопросов клинической нутрициологии.

5.1 Обмен белков, азотистый баланс

Белки пищи под действием ферментов желудочного, поджелудочного и кишечного соков расщепляются до аминокислот, которые в тонком кишечнике всасываются в кровь, разносятся ею и становятся доступными для клеток организма. Из аминокислот в клетках разного типа синтезируются свойственные им белки. Аминокислоты, не использованные для синтеза белков организма, а также часть белков,

входящих в состав клеток и тканей, подвергаются распаду с высвобождением энергии. Конечные продукты расщепления белков – азотсодержащие (мочевина, креатинин, аммиак, мочевая кислота) и неазотсодержащие (вода, углекислый газ). Около 80 % катаболического азота выделяется с мочой, остальное количество – с калом и через кожу. Белки в организме не откладываются в запас. У взрослого человека общее количество синтезируемых белков равно количеству расщепляемых (**нейтральный азотистый баланс**). Когда потребление азота превышает потери, говорят о **положительном азотистом балансе**. Положительный азотистый баланс должен обеспечиваться у детей и подростков, при беременности, тяжелых заболеваниях, сопровождающихся гиперкатаболизмом. Его также необходимо поддерживать в период выздоровления от болезней и травм, при которых наблюдались потери азота. **Отрицательный азотистый баланс** свидетельствует о том, что потери азота превышают его потребление. Отрицательный азотистый баланс наблюдается в случаях усиленного распада тканей даже при нормальном потреблении белка (азота). Длительный отрицательный азотистый баланс приводит к потере массы тела, в первую очередь мышечной метаболически активной массы тела, и несет серьезную угрозу жизни.

Положительный баланс свидетельствует об анаболическом нутритивном статусе, тогда как отрицательный баланс – о катаболическом. Одной из важнейших задач нутритивной поддержки является перевод катаболического статуса в анаболический.

5.2 Обмен углеводов

Сложные углеводы в пищеварительном тракте под действием ферментов слюны, поджелудочного и кишечного соков расщепляются до глюкозы, которая всасывается в тонком кишечнике в кровь. В печени ее избыток откладывается в виде нерастворимого в воде (как и крахмал в растительной клетке) запасного материала – гликогена. При необходимости он снова превращается в растворимую глюкозу, поступающую в кровь. Углеводы – главный источник энергии в организме. Суточная потребность в них у взрослого человека составляет около 500 г. Основным источником углеводов являются продукты растительного происхождения (картофель, хлеб, фрукты и др.). Конечные продукты расщепления глюкозы в клетках – вода и углекислый газ. При избытке потребления углеводы превращаются в жиры, откладываемые в запас, при недостатке они образуются из белков и жиров.

5.3 Обмен жиров

Жиры пищи под действием ферментов желудочного, поджелудочного и кишечного соков (при участии желчи) расщепляются на глицерин и жирные кислоты (последние подвергаются омылению). Из гли-

церина и жирных кислот в эпителиальных клетках ворсинок тонкого кишечника синтезируется жир, свойственный организму человека. Жир в виде эмульсии поступает в лимфу, а вместе с ней – в общий кровоток. Суточная потребность в жирах в среднем составляет 100 г. Избыточное количество жира откладывается в соединительнотканной жировой клетчатке и между внутренними органами. При необходимости эти жиры используются как источник энергии для клеток организма. При расщеплении 1 г жира выделяется наибольшее количество энергии – 38,9 кДж. Конечными продуктами распада жиров являются вода и углекислый газ. Жиры могут синтезироваться из углеводов и белков.

5.4 Метаболический мониторинг

5.4.1 Потребность в энергии

1 ккал приблизительно равна 4 кДж. Энергоемкость углеводов (глюкозы) – около 4 ккал/г. Энергоемкость жиров – около 9 ккал/г.

Наиболее часто в клинической практике используются расчетные методы определения энергопотребности, осуществляемые по следующему алгоритму.

Расчет основного обмена. Наиболее распространенным методом определения основного обмена является применение уравнения Харриса – Бенедикта, основанного на антропометрических данных пациента (пол, возраст, вес и рост):

мужчины: $ОО \text{ (ккал/сут)} = 66,47 + (13,75 \times \text{вес (кг)}) + (5,0 \times \text{рост (см)}) - (6,76 \times \text{возраст (годы)})$,

женщины: $ОО \text{ (ккал/сут)} = 655,1 + (9,56 \times \text{вес (кг)}) + (1,85 \times \text{рост (см)}) - (4,68 \times \text{возраст (годы)})$.

Для определения истинного расхода энергии (ИРЭ) необходимо введение поправочных коэффициентов (факторов активности, повреждения и температуры, табл. 5.4.1.1):

$$ИРЭ = ОО \times ФА \times ФП \times ТФ,$$

где ИРЭ – истинный расход энергии, ОО – основной обмен, определяемый по уравнению Харриса – Бенедикта.

Однако возможны существенные отклонения данных расчетных уравнений и реальных показателей метаболизма.

Более точным в клинической практике методом является проведение непрямой калориметрии. Суть метода сводится к расчету респираторного коэффициента (RQ), отношения выделенной углекислоты к потребленному организмом кислороду за единицу времени (VCO_2/VO_2) – величины, характеризующей процессы окисления энергетических субстратов в организме.

Таблица 5.4.1.1 Факторы увеличения энергетических затрат у пациентов в критическом состоянии (Б.А. Барышев, О.В. Горун, 2002)

Фактор активности		Фактор повреждений	
Постельный режим	1,1	Пациент без осложнений	1,0
Полупостельный режим	1,2	После операций	1,1
Ходячий пациент	1,3	Перелом нижних конечностей	1,2
Температурный фактор		Сепсис	1,3
38 °C 39 °C 40 °C 41 °C	1,1 1,2 1,3 1,4	Перитонит	1,4
		Политравма + реабилитация	1,5
		Политравма + сепсис	1,6
		Ожоги 30–50 %	1,7
		Ожоги 50–70 %	1,8
		Ожоги 70–90 %	1,9

5.4.2 Потребность в белке

1 г азота = 6,25 г белка, а в 1 г белка содержится около 0,15 г азота.

Азотистый баланс = N поступление – N потери = (поступающий белок 0,16) – (азот мочевины (моча) + 4 г (кал/кожа)).

Потребность в белке здорового человека изменяется в зависимости от возраста, пола, физиологического состояния (беременность, кормление грудью), уровня физической активности. Суточная физиологическая потребность в белке у взрослых составляет приблизительно 0,75–1 г/кг массы тела. Реальную потребность пациента в белке можно определить несколькими способами:

1) по массе больного: от 1–2 г/кг/сут;

2) по отношению небелковых калорий к азоту. При оптимальном питании отношение небелковых калорий составляет около 150 на 1 г азота. При этом потребность в белке вычисляют путем деления общего количества потребляемых калорий на 150, что определяет число граммов требуемого азота. Полученную величину затем перемножают на 6,25, чтобы получить количество требуемого белка;

3) по уровню азота суточной мочи.

Определяют количество азота, выделившегося с мочой в течение суток. К нему прибавляют 6 г (4 г – потеря белка через кожу, волосы, стул и 2 г – для достижения положительного баланса азота).

Затем общее число умножают на 6,25.

Наиболее часто используется метод, основанный на определении количества выделенной мочевины, азот которой составляет примерно 80 % от общего азота мочи.

Азот мочевины определяется путем умножения суточной мочевины в граммах на коэффициент 0,466; а общее количество азота – умножением еще на 1,25.

Определение дозы аминокислот (при парентеральном питании)

Для обеспечения потребности организма в азоте применяют водные растворы L-аминокислот из расчета: 6,25 г аминокислот = 1 г азота, так чтобы добиться **положительного азотистого баланса** (поступление азота превышает его потери). При этом суточная доза вводимых аминокислот не должна превышать рекомендованные (табл. 5.4.2.1), во избежание побочных эффектов (непереносимости, потере аминокислот через почки и др.). Следует помнить, что в острой фазе катаболизма положительный азотистый баланс не всегда достижим.

Таблица 5.4.2.1 Суточная потеря азота у взрослых в различных клинических ситуациях (Б.А. Барышев, О.В. Горун, 2002)

Клинические ситуации	Потеря азота		Потеря белка
	г/сут	%	г/кг/сут
Норма (при весе тела 70 кг)	11	100	1,0
Малое хирургическое вмешательство	12–14	110–115	1,1–1,15
Тяжелая операция	14–17	125–155	1,25–1,55
Сепсис	20–30	180–270	1,8–2,7
Политравма	15–25	135–230	1,35–2,3
Повреждения головы	20–30	180–270	1,8–2,7
Тяжелые ожоги	30–40	270–360	2,7–3,6

5.5 Гиперметаболизм

Гиперметаболизм (син.: гиперкатаболизм, аутоканнибализм) – суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. Это неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждение различной этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм – катаболизм», резким увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, росте реальной энергопотребности и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к «обычным» нутриентам. Синдром гиперметаболизма – неотъемлемая составляющая критических состояний. Результатом формирования синдрома является развитие резистентной к стандартной нутритивной терапии тяжелой белково-энергетической недостаточности вследствие постоянного преобладания катаболического типа реакций преобразования основных питательных веществ.

Синдром гиперметаболизма характеризуется двумя глобальными физиологическими особенностями:

- сочетание **гиперпотребности** организма в различных субстратах с **толерантностью тканей** к этим же субстратам;
- **увеличение скорости обмена веществ в два и более раза** по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO_2 .

Изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа

Метаболизм углеводов

- Толерантность клеток к глюкозе.
- Возрастает скорость продукции глюкозы гепатоцитами.
- Мобилизация аминокислот из миоцитов и висцеральных клеток для глюконеогенеза.
- Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза.

Метаболизм белков

- Перераспределение протеинов для глюконеогенеза, синтез острофазовых белков, цитокинов. Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций – отрицательный азотистый баланс.

Метаболизм липидов

- Активация липолиза.
- Снижение утилизации жирных кислот и ТАГ тканями.
- Снижение активности липопротеинлипазы.

При гиперметаболизме происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакций и регенерации тканей. Увеличение потребления O_2 и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот. Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфическая органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией.

5.6 Нутритивная недостаточность

Нутритивная недостаточность – это дисбаланс между потребностями организма в питательных веществах и количеством поступающих нутриентов. Нутритивная недостаточность зависит не только от количества потребляемых питательных веществ, но и от изменений потребностей организма в связи с заболеванием, а также усвояемости нутриентов (например, при гиперметаболическом синдроме).

Оценка нутритивного статуса производится по следующим параметрам.

Клинические параметры (потеря более 10 % в расчете от идеальной массы). Расчет идеальной массы тела (ИМТ) наиболее часто проводят по следующим формулам.

Формула Брока: ИМТ (кг) = рост (см) – 100.

Индекс массы тела Кетле = масса тела фактическая (кг)/длина тела (м)²:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

где m – масса тела в килограммах;

h – рост в метрах.

Таблица 5.6.1 Оценка нутритивного статуса по индексу Кетле

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы
16,5–18,49	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5–24,99	Норма
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30–34,99	Ожирение первой степени
35–39,99	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Лабораторные параметры: концентрации альбумина и трансферрина в сыворотке крови, а также выраженность лимфопении.

Для определения степени и выраженности белково-энергетической недостаточности могут применяться следующие критерии (табл. 5.6.2).

Таблица 5.6.2 Критерии диагностики степени нутритивной недостаточности

Степени нутритивной недостаточности	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин	35–30 г/л	30–25 г/л	Менее 25 г/л
Трансферрин	2,0–1,8	1,8–1,6	Менее 1,6
Лимфоциты	1800–1500	1500–800	Менее 800

5.7 Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка – это комплекс мероприятий, направленных на коррекцию нутритивной недостаточности. Методами нутритивной поддержки является введение питательных смесей через зонд (энтеральное питание), инфузионная коррекция нутритивной недостаточности (парентеральное питание) и их комбинация.

Адекватное **энтеральное питание** – очень важная часть нутритивной поддержки у пациентов в критических состояниях. При отсутствии энтерального питания происходит атрофия не только слизистой кишечника, но и так называемой **ассоциируемой с кишечником лимфоидной ткани** (**gut-associated lymphoid tissue – GALT**). По поводу времени начала энтерального питания существует множество рекомендаций. На наш взгляд, наиболее емкой является рекомендация, часто встречаемая в англоязычной литературе:

«If gut works – use it!» – «Если кишка работает – используй ее!»

При различной патологии зондовое питание не всегда возможно (в частности, вследствие пареза кишечника). В связи с этим возникает необходимость в полном или частичном парентеральном питании.

Главными задачами нутритивной поддержки являются:

- Обеспечение организма донаторами энергии (углеводы и липиды) и пластического материала (аминокислоты).

- Поддержание активной белковой массы.
- Восстановление имеющихся потерь.
- Коррекция гиперметаболических (катаболических) расстройств.

Показания к нутритивной поддержке:

1. Патогенетические:

- Невозможность полноценного перорального питания.
- Метаболические – выраженный гиперметаболизм и катаболизм: политравма, ожоги, перитонит, сепсис, полиорганная недостаточность.
- Комбинированные.

2. Клинические:

- Дефицит массы тела более 10 % от идеальной массы тела.
- Индекс массы тела менее 20 кг/м².
- Гипопротеинемия менее 60 г/л или гипоальбуминемия менее 30 г/л.

Средняя потребность пациента ОИТ в основных нутриентах (может отличаться в конкретных условиях):

- Белок = 1,5–2 г/кг/сутки.
- Липиды = 1–1,5 г/кг/сутки.
- Углеводы = 5 г/кг/сутки.
- Энергия = 35–45 ккал/кг/сутки.
- Соотношение небелковые калории/азот = 100–150 : 1.

Мониторинг эффективности нутритивной поддержки:

- Общий белок сыворотки крови – 1 раз в 3–5 дней.
- Альбумин сыворотки крови – 1 раз в 3–5 дней.
- Гемоглобин – 1 раз в 3–5 дней.

- Лимфоциты периферической крови – 1 раз в 3–5 дней.
- Масса тела и индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) – 1 раз в 5 дней.

5.8 Парентеральное питание

Парентеральное питание (ПП) – способ обеспечения больного питательными веществами путем внутривенного их введения. Цель, которую преследует ПП, – обеспечение необходимого количества калорий и аминокислот с помощью инфузии аминокислот, углеводов и жиров.

Аминокислоты, в первую очередь L-аминокислоты, направляются преимущественно на синтез белка, в то время как углеводы и жиры предоставляют необходимое количество энергии для жизненных процессов.

Показания к применению парентерального питания:

- Невозможность полноценного энтерального (в том числе зондового) питания.
- Менингококкемия, энцефалит, сепсис, черепно-мозговая травма в катаболической фазе процесса.
- Дистрофия и кахексия.
- Длительная неукротимая рвота любого происхождения.
- Длительное и глубокое бессознательное состояние с расстроенным механизмом глотания.
- Стойкий парез кишечника при невозможности энтерального питания – невозможность приема пищи через рот при пороках развития и травмах челюстно-лицевой области и глотки, если невозможно ввести зонд в желудок.
- После операций на ЖКТ, при противопоказаниях к энтеральному питанию.

Самая краткая формула, определяющая показания к ПП, – **«семь дней или снижение веса на 7 %»**, т.е. применение ПП показано, когда больной в течение семи суток не может питаться энтерально, или потеря веса с момента поступления в стационар составляет 7 %. Однако больные, поступившие в стационар в критическом состоянии или с выраженным дефицитом веса (больше 10 % от нормы), нуждаются в ПП уже с 1–2-х суток наступления критического состояния, ибо ПП ограничивает катаболические реакции, нормализует обмен веществ, повышает резистентность организма.

В зависимости от патологического состояния используется полное парентеральное питание (ППП), частичное парентеральное питание (ЧПП) или вспомогательное парентеральное питание (ВПП).

Пациенты, которым показано полное парентеральное питание:

- больные, не способные нормально принимать или усваивать пищу;
- больные, которые временно (по тем или иным причинам) не могут принимать пищу и требуют проведения ППП (послеоперационные, посттравматические больные, септические состояния);
- больные, страдающие болезнью Крона, кишечными свищами и панкреатитом;

В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и соавт.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В монографии представлены современные теории и данные отечественных и зарубежных ученых о течении инфекционного процесса как общего патологического процесса. Выделены особенности, присущие медицине критических состояний. Рассмотрены современные представления о формировании антибиотикорезистентности, а также приведены варианты выбора антибактериальной терапии при той или иной патологии.

Весь собранный мировой опыт был применен в работе ДОКТОМО, где уже в течение 10 лет работает система бактериального мониторинга.

Монография рассчитана на врачей — анестезиологов, хирургов, травматологов, урологов, акушеров — гинекологов, врачей медицины неотложных состояний, терапевтов, врачей семейной медицины.

Объем книги 392 с.



ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

Книгу можно приобрести
в фирменных магазинах
медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

ХАРЬКОВ, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04,
+380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01

КИЕВ, 01032, ул. Ярославская, 39
(ст. метро «Конtrakтовая площадь»)
Телефоны: +380 (44) 463-76-96,
+380 (50) 916-69-44, +380 (67) 481-81-17

ДОНЕЦК, 83003, пр. Ильича, 16,
ДонНМУ им. М. Горького, корпус № 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45

БУКВАМЕД
медицинская литература
www.bookvamed.com.ua

РОЗЧИНИ АМІНОКИСЛОТ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ



Інфезол® 40 Інфезол® 100

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарська форма. Розчини для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для парентерального харчування. Код АТС B05B A10. **Показання.** Парентеральне харчування для профілактики і лікування втрат організмом білка та для забезпечення рідиною, наприклад, після операцій, кровотеч, опіків. Поповнення або усунення дефіциту білка, що виникає внаслідок підвищеної в ньому потреби, підвищених його витрат або порушення надходження білка в процесі травлення, всмоктування та виведення. **Протипоказання.** Тяжкі ураження печінки, порушення амінокислотного обміну, лактат-ацидоз, черепно-мозкова травма, гіпергідратація, інтоксикація метанолом, підвищена чутливість до дисульфідів натрію. Дітячий вік до 2 років. Гіперкаліємія, шок, ацидоз, тяжка ниркова недостатність (при відсутності достатнього діурезу). Відносно протипоказання – серцева недостатність. **Побічні реакції.** У поодиноких випадках – нудота, блювання, пропасниця, головний біль, підвищення температури тіла, подразнення стінок вени, особливо при швидкому вливанні. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.
Р.П. № UA/0192/01/01, UA/0192/01/02

- больные с затянувшейся комой, когда невозможно осуществить кормление через зонд;
- больные с выраженным гиперметаболизмом или значительными потерями белка, например больные с травмами, ожогами (даже в случае, когда невозможно осуществлять обычное питание);
- онкологические больные (анорексия и воспаление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта как последствие химиотерапии и лучевого лечения);
- истощенные больные перед предстоящим хирургическим лечением;
- больные с психической анорексией.

Показания для частичного парентерального питания:

- ожоги;
- сепсис;
- гнойно-септические осложнения травм;
- онкологические заболевания;
- выраженный катаболизм в раннем периоде после больших внебрюшных операций;
- язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- патология органов гепатобилиарной системы с функциональной недостаточностью печени;
- различные формы колита;
- острые кишечные инфекции (дизентерия, брюшной тиф);
- гипертермия;
- хронические воспалительные процессы (абсцессы легкого, остеомиелиты и др.);
- выраженные эндо- и экзотоксикозы;
- хроническая почечная недостаточность;
- тяжелые заболевания системы крови;
- химио- и радиотерапия.

Противопоказания для проведения парентерального питания

Абсолютными противопоказаниями к ПП являются все случаи, когда компоненты ПП противопоказаны для внутривенного введения. Гемодинамические нарушения не являются противопоказаниями. К проведению ПП приступают после их коррекции.

5.8.1 Растворы для парентерального питания

На фармацевтическом рынке Украины представлены 12 основных растворов для **белкового парентерального питания** (табл. 5.8.1.1).

Препараты «Аминоплазмаль», «Инфезол», «Аминосол-Нео Е» 10% содержат аминокислоты в сочетании с электролитами. Препараты «Аминовен», «Аминостерил N-Геп», «Нефротект», «Аминоплазмаль ГЕПА» электролитов не содержат. Препараты «Аминосол» и «Гепасол» содержат аминокислоты, электролиты и витамины группы В. Некоторые растворы («Аминовен», «Аминосол-Нео 10%») имеют в своем составе

Таблица 5.8.1.1 Препараты для белкового парентерального питания, зарегистрированные в Украине

Название препарата	Фирма-производитель	Форма выпуска	Теоретическая осмолярность, мосмоль/л	Энергетическая ценность, ккал/л	Общее содержание аминокислот, г/л	Общее содержание азота, г/л
«Аминол 8%»	«Юрия-Фарм»	Бут. 200 мл, 400 мл	891	–	67,04	10,2
«Аминоплазмаль Е 10%»	B.Braun	Фл. 500 мл, 1000 мл	1030	–	100,0	16,0
«Аминоплазмаль ГЕПА 10%»	B.Braun	Фл. 500 мл, 1000 мл	875	400	100,0	15,3
«Аминосол-Нео 10%»	Hemofarm	Фл. 500 мл	990	400	100,0	16,2
«Аминосол-Нео Е 10%»	Hemofarm	Фл. 500 мл	1100	400	100,0	16,4
«Аминосол-Нео 15%»	Hemofarm	Фл. 500 мл	1400	600	150,0	25,7
«Аминостерил N-ГЕПА 8%»	Fresenius Kabi	Фл. 500 мл	770	–	80,0	12,9
«Аминовен 10%»	Fresenius Kabi	Фл. 500 мл	990	400	100	16,2
«Аминовен 15%»	Fresenius Kabi	Фл. 500 мл	1505	600	150	25,7
«Нефротект 10%»	Fresenius Kabi	Фл. 250 мл 500 мл	935	–	100	16,3
«Гепасол-Нео 8%»	Hemofarm	Фл. 500 мл	770	320	80	12,9
«Инфезол 40 (4%)»	Berlin-Chemie AG (Menarini Group)	Фл. 100 мл, 250 мл	–	370,4	40,0	–

аминокислоту таурин, которая содержится в органах и тканях организма, становится незаменимой при стрессе и является мембраностабилизатором и антиоксидантом.

В состав некоторых препаратов («Гепасол-Нео 8%», «Аминосол-Нео Е 10%») входят аспарагиновая, глютаминовая и яблочная кислоты, которые в процессе биохимического превращения за счет дезаминирования и переаминирования участвуют в высвобождении аммиака, его обезвреживании и синтезе мочевины. Консервантами и стабилизаторами в аминокислотных препаратах могут служить многоатомные спирты сорбитол и ксилитол, являющиеся одновременно и энергетическими компонентами. Нужно отметить, что ряд европейских стран более 10 лет не применяют растворы аминокислот в комбинации с многоатомными спиртами. Что касается использования витаминов, то если в 90-х годах прошлого века добавление витаминов как биологически активных веществ в аминокислотных растворах практиковалось, то сейчас наблюдается тенденция к использованию чистых растворов аминокислот: без витаминов и консервантов, часто без электролитов. Сохранить биологическую активность витаминов в растворе аминокислот, как показывает практика, проблематично. Используются только те стабилизаторы (яблочная, лимонная, аскорбиновая кислоты), которые принимают участие в метаболизме (цикл Кребса и т.п.). Использование консервантов, подобных дисульфиту натрия, должно вызывать настороженность из-за негативного влияния на обмен веществ и систему дыхания (аллергические реакции, приступы удушья). В некоторых клинических ситуациях использование раствора аминокислот с электролитами может иметь неудобства (необходимость перерасчетов вводимых электролитов) или риск усугубления нарушений электролитного баланса. По этим причинам препараты с приставками «гепато-» и «нефро-», а также растворы, применяемые в неонатологии, не имеют электролитов в своем составе.

Дозировка. Аминокислотные растворы вводят внутривенно в дозе 20 мл/кг в сутки. Скорость введения – 1 мл/кг в час (25 капель/мин). «Гепасол-Нео 8%» вводят в дозе 500 мл/сутки со скоростью 40 капель/мин. Основное правило: осмолярность поступающего в периферическую вену раствора должна быть менее 1000 мосмоль/л. Осмолярность аминокислотных растворов можно адаптировать, вводя их в одну вену вместе с 5–10% растворами глюкозы. При введении растворов с равной скоростью их общая осмолярность будет равна среднему арифметическому их осмолярностей. Пример: при одновременной инфузии через общую канюлю «Аминосол-Нео 15%» и 5% глюкозы осмолярность вводимого раствора составит: $(1400 + 277) / 2 = 838,5$ мосмоль/л. Рекомендательная скорость инфузии – 40 капель в минуту.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Побочные эффекты. Редко реакции гиперчувствительности. При превышении скорости введения могут отмечаться явления непереносимости.

симости (озноб, тошнота, гиперемия кожи), а также потеря аминокислот через почки и нарушение аминокислотного баланса.

Взаимодействия. Нельзя смешивать аминокислотные растворы с другими лекарственными препаратами. Не рекомендуется одновременное назначение спиронолактона, ловастатина, тиопентала натрия. Аминокислотные растворы при совместном применении снижают активность доксициклина, тетрациклина, эритромицина, линкомицина. «Инфезол», в состав которого введен в качестве стабилизатора антиоксидант натрия дисульфит, способен инактивировать витамин В₁.

При полном парентеральном питании следует также применять препараты, обеспечивающие энергетические потребности организма – **жировые эмульсии и растворы углеводов.**

В Украине зарегистрированы препараты «Липофундин» (B. Braun) и «Интралипид» (Fresenius Kabi) – жировые эмульсии для парентерального питания 10% и 20%, флаконы по 500 и 100 мл.

Жировые эмульсии наряду с высокой энергетической ценностью (38 кДж/г или 9 ккал/г) являются поставщиками высших ненасыщенных жирных кислот – линолевой, линоленовой, арахидоновой, принимающих участие в построении и функционировании клеточных мембран. Такие препараты представляют собой мелкодисперсные устойчивые эмульсии, основным компонентом которых является, как правило, соевое масло, эмульгатором – фосфолипиды яичного желтка (яичный лецитин), снижающие поверхностное натяжение на границе воды и масла и способствующие образованию частиц, величина которых не превышает 3 мкм. Такая степень эмульгирования надежно предупреждает развитие эмболии. Дисперсионной средой жировых эмульсий для парентерального питания являются водные растворы глицерина, обеспечивающие осмолярность препарата и его устойчивость. В качестве антиоксиданта, предупреждающего окисление жиров при хранении и стерилизации, используют токоферол.

Показания. Обеспечение организма необходимым количеством энергии и незаменимыми жирными кислотами.

Дозировка. Средняя суточная потребность в жирах для взрослого обеспечивается 10–20 мл 10% или 5–10 мл 20% эмульсии на 1 кг массы тела. При полном парентеральном питании продолжительность применения препарата обычно составляет 1–2 недели.

Взаимодействия. Препараты вводят через отдельные системы для переливания.

Для парентерального восполнения энергетических потребностей организма наряду с жировыми эмульсиями используют также изотонический (5%) и гипертонические (10–40%) растворы глюкозы. Калорийность углеводных растворов должна составлять не менее 40 % от общей калорийности. Для более быстрого и полного усвоения глюкозы иногда одновременно вводят инсулин (4–5 ЕД под кожу).

Противопоказания. Выраженное нарушение липидного обмена, тяжелое поражение печени, декомпенсированный сахарный диабет,

тяжелая форма почечной недостаточности, панкреонекроз, повышенная чувствительность к компонентам препарата. При появлении во время инфузии озноба, боли за грудиной и в области поясницы, цианоза, одышки введение раствора глюкозы следует прекратить.

Существуют также **системы полного парентерального питания типа «три в одном»**. В Украине они представлены препаратами «Кабивен центральный» и «Кабивен периферический» (Fresenius Kabi); «Оликолиномель» (Baxter) и «Нутрифлекс» (B. Braun). Системы «три в одном» являются наиболее рекомендуемыми для проведения полного парентерального питания всеми международными руководствами по причине эффективности, безопасности и удобства. К таким системам предъявляются строгие требования к сбалансированности по калоражу и количеству азота, что выражается в требуемых процентных соотношениях. Сбалансированность систем «три в одном» напрямую влияет на уровень синтеза белка, переносимость, риск развития побочных эффектов.

В комплексе парентерального питания отдельное место занимает введение аминокислоты глутамин, которая является незаменимой у тяжелых больных. Препарат дипептидов глутамина для парентерального введения представлен на рынке Украины препаратом «Дипептивен».

При использовании парентерального питания нужно руководствоваться последними на сегодняшний день европейскими рекомендациями – ESPEN (2009).

Полное и неполное парентеральное питание является «нишей» для использования многоатомных спиртов, в частности **«Ксилата®»**. В связи с недостатком инсулина у больных, находящихся в критическом состоянии, большие количества глюкозы будут метаболизироваться в лактат, усиливая при этом лактат-ацидоз. Единственным выходом из данной ситуации является применение **«Ксилата®»**, основу которого составляет ксилит, метаболизм которого проходит без участия инсулина. Таким образом, в качестве основного донатора энергии вместо глюкозы единственным вариантом является «Ксилат®» в дозе 10–15 мл/кг/сут.

В заключение раздела, посвященного нутритивной поддержке, приводим высказывание, приписываемое основоположнику искусственного питания Вретлинду: «Неспособность врача обеспечить питание больного должна расцениваться как решение уморить его голодом. Решение, для которого в большинстве случаев было бы трудно подобрать оправдание».

ГЛАВА 6

ИНТОКСИКАЦИЯ И ИНФУЗИОННАЯ ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

6.1 Синдром эндогенной интоксикации

Интоксикация рассматривается как нарушение жизнедеятельности, вызванное токсическими веществами, проникшими в организм извне (экзогенная интоксикация) или образовавшимися в нем (эндогенная интоксикация).

Одним из достижений современной теоретической медицины, которое выводит представления о патогенезе многих болезней, их осложнений и неблагоприятных исходов на качественно новый уровень, является концепция синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ).

В настоящее время этой проблеме посвящено множество публикаций отечественных и зарубежных авторов. Еще два-три десятилетия назад данный синдром считался непрямым составляющим индуцированных микроорганизмами тяжелых воспалительных процессов, а в последние годы возникла четкая направленность к универсализации СЭИ. Сейчас считается общепризнанным, что явления интоксикации сопровождают заболевания и осложнения, связанные с повышенным распадом тканей, усиленными процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, снижением процессов микроциркуляции. Независимо от этиологического фактора симптомы интоксикации имеют общие черты и клинические проявления. Практически идентичен и механизм развития этих симптомов, начиная от нарушений в первичном очаге поражения тканей вплоть до генерализации процесса и его завершения. Общность патогенеза клинических проявлений и дает возможность говорить о наличии специфического синдрома эндогенной интоксикации, который не только сопутствует многим заболеваниям и осложнениям, но и сам по себе является важным фактором в патогенезе и во многих случаях предопределяет их неблагоприятный

исход. Так, по данным В.Г. Чаленко (1990), при анализе причин неблагоприятных исходов приблизительно у 8000 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и более 3000 пострадавших с повреждениями груди и живота 90–95 % летальных исходов было так или иначе связано с эндогенной интоксикацией.

«Синдром эндогенной интоксикации – это клинический комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленный накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов – продуктов естественного обмена в аномально высоких концентрациях, медиаторов воспаления, экзо- и эндотоксинов, продуктов клеточной и белковой деградации и др.» (В.К. Гостишев, 1995).

Этиологические факторы эндотоксикоза:

1. Травмы (механическая, химическая, термическая).
2. Длительная ишемия (артериальные тромбозы и тромбозы, позиционный синдром, синдром рециркуляции).
3. Тяжелая местная и общая хирургическая инфекция.
4. Острые хирургические заболевания брюшной полости.
5. Оперативные вмешательства.
6. Массивные гемотрансфузии.
7. Злокачественные опухоли.
8. Заболевания печени.
9. Заболевания почек.
10. Заболевания эндокринной системы.
11. Заболевания системы крови.
12. Инфекционные заболевания.

Очаги эндотоксикоза:

1. Очаги деструкции тканей при травме (механической, химической, термической и др.).
2. Очаги ишемии.
3. Очаги воспаления.
4. Все ткани организма в условиях гипоксии.
5. Все ткани организма в условиях катаболизма.
6. Патологически функционирующие органы эндокринной системы.
7. ЖКТ при нарушении эвакуаторной функции и кровообращения.
8. Очаги естественной флоры микрофлоры в организме.

ЭИ является непременным и определяющим звеном **шока любой этиологии**, септического процесса, ожоговой и травматической болезни, в том числе закрытой черепно-мозговой и операционной травмы, уремии, онкологических процессов.

Причины развития синдрома условно делятся на несколько групп:

1. Деструктивные процессы, в результате которых в организме накапливается избыточное количество промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, оказывающих токсическое действие (панкреонекроз, синдром длительного сдавления, обширные травмы, ожоги, опухоли).

2. *Нарушение функционального состояния физиологических систем* организма, предназначенных для связывания, инактивации и выведения как естественных метаболитов, так и патологических токсических продуктов.

3. *Повреждение барьерных систем* и образований, которые в нормальных условиях препятствуют проникновению токсических веществ в межклеточную жидкость и клетки.

4. *Первичные нарушения обмена веществ*, связанные с недостаточным поступлением в организм продуктов, необходимых для осуществления нормальных анаболических процессов, или эндокринные и другие нарушения, приводящие к повышенному катаболизму и извращению биосинтетических процессов.

В условиях патологии СЭИ обычно является следствием не одной из указанных причин, а их комплекса.

В последние годы имеется тенденция к универсализации синдрома ЭИ. Механизмы возникновения ЭИ различного генеза однотипны: среди источников интоксикации основное внимание уделяется очагам воспалительной деструкции, ишемизированным тканям, зонам естественной вегетации микрофлоры в организме.

Ряд авторов выделяют три компонента ЭИ: микробиологический, биохимический и иммунологический. Определяющим патогенетическим механизмом ЭИ различного генеза (Fry, цит. по Н.П. Макаровой, И.Н. Коницовой, 1995) является генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое каскадным высвобождением биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов, в частности макрофагов; преобладание вследствие различных причин катаболических процессов; нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями, приводящее к накоплению недоокисленных продуктов обмена, в том числе маркера анаэробного метаболизма – лактата.

R.S. Bone (1995, 1996) на первое место ставит генерализованное поражение эндотелия и нарушение регуляции системы гемостаза с преимущественной активацией коагуляционных механизмов и специфическим и неспецифическим угнетением системы естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза.

Учитывая вышесказанное, следует подчеркнуть неспецифичность синдрома ЭИ, возникающего при столь различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и тяжести заболеваний. Сложность заключается в том, что хорошо известная классическая триада клинических симптомов выраженной ЭИ (тахикардия, тахипноэ и гипертермия) не всегда встречается при легких и среднетяжелых состояниях.

Таким образом, эндогенную интоксикацию можно определить как неспецифический по большинству клинко-биохимических проявлений синдром несоответствия между образованием и выведением как продуктов нормального обмена, так и веществ нарушенного метаболизма.

Оценка степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации строится на клинических и лабораторных данных.

В настоящее время существует много способов выявления эндогенной интоксикации с помощью гематологических, биохимических, биофизических, микробиологических, иммунологических методов и методов биологического тестирования.

К биохимическим показателям относят исследования:

- 1) компонентов и медиаторов воспаления;
- 2) метаболитов, характеризующих виды обмена и функции жизненно важных органов;
- 3) компонентов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты;
- 4) традиционных показателей эндогенной интоксикации – креатинина, мочевины, индикана, мочевой кислоты;
- 5) веществ низкой и средней молекулярной массы (ВСНММ).

Методы определения веществ со свойствами эндогенных токсинов

1. Гематологические:

- НСТ-тест (отражает активацию пероксидазных систем нейтрофилов);
- лизосомально-катионный тест (определение катионных белков гранулоцитов);
- дегенеративные изменения лейкоцитов (токсигенная зернистость, включения Кнэзкова – Деле, зерна Амато, гиперсегментация ядер и др.);
- угнетение миграции и спонтанный лизис лейкоцитов;
- гемолитическая устойчивость эритроцитов;
- способность к транспорту веществ низкой и средней молекулярной массы.

2. Биохимические и биофизические:

- вещества средней молекулярной массы (ВСММ) в биологических жидкостях и олигопептические фракции (ОП); компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (АОС);
- хемилюминесценция биологических жидкостей и гомогенатов; электронный парамагнитный резонанс (ЭПР); магнитно-резонансная томография (МРТ);
- легкие углеводороды в выдыхаемом воздухе; компоненты медиаторов воспаления (биогенные амины, калликrein-кининовая система, некоторые классы простагландинов (ПГ) и др.);
- метаболиты, характеризующие виды обмена и функции жизненно важных органов.

3. Микробиологические и иммунологические:

- бактериальные токсины (лимюлюс-тест – определение бактериальных липополисахаридов (ЛПС), иммунологические методы выявления бактериальных антигенов);
- динамика микрофлоры ротовой полости, зева и кожи;

- определение компонентов комплемента;
 - интегральная оценка выраженности иммуносупрессии.
4. Расчетные критерии:
- лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ);
 - клинические и лабораторные индексы (Марчука, Шугаева, Габриэлян, Малаховой, Гринева и др.).

Синдром эндогенной интоксикации в клинической медицине.

Исходя из современной трактовки СЭИ, можно сделать вывод о том, что данный синдром не является прерогативой только врачей медицины неотложных состояний, а в большей мере как раз затрагивает интересы врачей терапевтических и хирургических специальностей. Именно своевременная коррекция СЭИ позволяет добиться положительного эффекта при лечении системных заболеваний, анемий, хронических панкреатитов, хронических воспалительных заболеваний, не говоря уже о терапии перитонита, сепсиса, ожогов и др.

В работах В.Н. Титова (2004) высказывается мнение, что при асептическом воспалении эндогенными патогенами являются молекулы белка, которые вышли из цитозоля в межклеточную среду, лимфоток и кровь при нарушении целостности мембран клеток разных органов (в частности, при инфаркте миокарда, системной красной волчанке и ревматоидном артрите это креатинкиназа, ЛДГ, миоглобин и тропонины), а также аутоиммунные комплексы, сформированные во внутрисосудистом пуле, и макромолекулы белка, физиологичные компоненты сыворотки крови, которые имеют афизиологичную конформацию (пространственную, стерическую форму молекулы). Инициаторами воспаления при атеросклерозе, по-видимому, являются модифицированные в ходе окислительного стресса (физиологично денатурированные) липидтранспортные макромолекулы – липопротеины. Практически при любой патологии и любом неблагоприятном (стрессовом) воздействии на организм активируются процессы свободнорадикального окисления, что приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам. При гемолитической анемии и усилении спонтанного гемолиза эндогенным патогеном становится комплекс «гаптоглобин + гемоглобин сыворотки крови».

Среди широкого круга метаболитов, обладающих способностью оказывать эндотоксическое действие, заслуживает внимания группа веществ, которые образуются в результате распада белков в кишечнике под действием патогенной микрофлоры, а именно фенолы, индолы, аммиак, меркаптаны. Сюда же относятся токсины, являющиеся продуктами распада гельминтов при гельминтозах; токсины микробов, например грамотрицательных бактерий, которые являются продуцентами эндотоксинов.

6.2 Лечение токсикоза

1. Санация очага эндотоксикоза (хирургическая санация, антибиотикотерапия, устранение общей или локальной гипоксии, лечение пареза кишечника и дренирование желудочно-кишечного тракта, непрямое электрохимическое окисление, фотогемотерапия).
2. Стимуляция и коррекция недостаточности естественных механизмов детоксикации.
3. Ингибция биологического действия эндотоксинов (антигистаминные препараты, антитоксические сыворотки, ингибиторы протеаз, ингибиторы ПОЛ, непрямое электрохимическое окисление крови, фотогемотерапия).
4. Уменьшение токсичности крови, лимфы и других жидкостных сред организма (экстракорпоральная и интракорпоральная гемокоррекция – детоксикация).
5. Интенсивная патогенетическая и симптоматическая терапия нарушений гемодинамики, гомеостаза, метаболизма, острой дыхательной, почечной, печеночной недостаточности, энцефалопатии медикаментозными средствами, трансфузионной терапией и т.д.

Независимо от того, в каком периоде эндо- или экзотоксикоза поступил на лечение пациент, медицинская помощь предусматривает проведение 3 групп лечебных мероприятий.

1-я группа – оценка (при поступлении больного) состояния жизненно важных функций организма и их протекция по жизненным показаниям.

2-я группа – методы детоксикационной терапии:

- выведение токсинов из пищеварительного тракта;
- выведение токсинов из кровяного русла.

3-я группа – ситуационная и корректирующая терапия:

- обеспечение адекватного венозного доступа к периферическим и/или центральным сосудам.

Методы детоксикационной терапии

К настоящему времени обоснованно возникло целое направление в медицине – детоксикационная терапия, которая объединила в себе различные способы лечения токсикоза. *Детоксикация* – это комплекс мероприятий, направленных на прекращение влияния ядов и их ускоренную элиминацию из организма. При этом известные методы детоксикационной терапии условно разделяют на две группы – *консервативные* и *радикальные*. С помощью различных методов детоксикационной терапии можно осуществить максимально точное воспроизведение основных физико-химических и структурных принципов естественных механизмов обезвреживания, что, в свою очередь, является залогом эффективного лечения токсемии, облегчает течение и улучшает прогноз заболевания.

Между консервативными и радикальными методами детоксикации существуют принципиальные различия, понимание которых позволяет

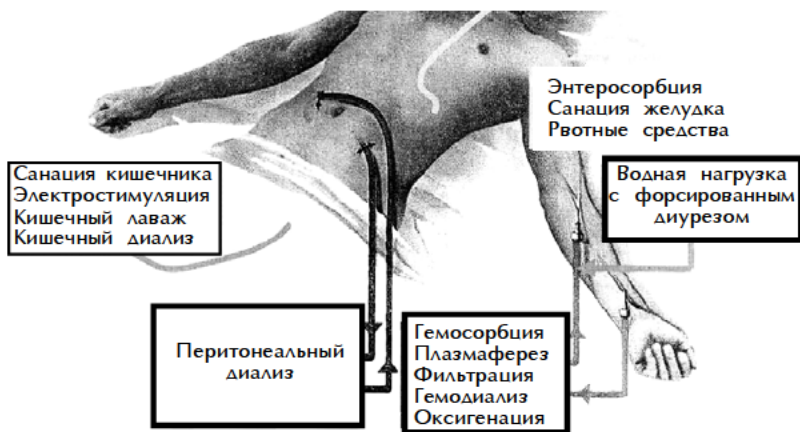


Рисунок 6.2.1 Методы детоксикации (из книги «Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков», 2007 / Черный В.И., Шейман Б.С., Гребняк Н.П., Колесников А.Н., Федоренко А.Ю.)

дифференцированно подойти к их назначению, выбору и сочетанному использованию в клинической практике.

Важным представляется наличие селективных свойств у консервативных и радикальных методов детоксикации, которые, моделируя функции тех или иных физиологических систем, обладают способностью оказывать преимущественное влияние на содержание и повреждающую активность токсинов с определенным размером молекул (частиц).

Использование консервативных методов детоксикации, независимо от механизма обезвреживания, находящегося в основе лечебного воздействия, на конечном этапе должно предусматривать функциональную состоятельность и наличие резервных возможностей естественных систем элиминации (например, ускоренное выведение токсинов через почки и мочевыводящую систему путем проведения водной нагрузки с форсированным диурезом).

Основной принцип использования консервативных методов детоксикации

Выведение из кровяного русла токсинов. Наличие клинической манифестации интоксикации уже предполагает проникновение токсинов из пищеварительного тракта в кровяное русло, развитие экзо- и эндотоксикоза с функциональной недостаточностью органов ретенции. Для многих клиницистов тяжелое течение токсикоза явилось основанием рассматривать детоксикационную терапию как одну из важных составляющих патогенетического лечения больных с различной патологией. При этом до настоящего времени отсутствует единое мнение

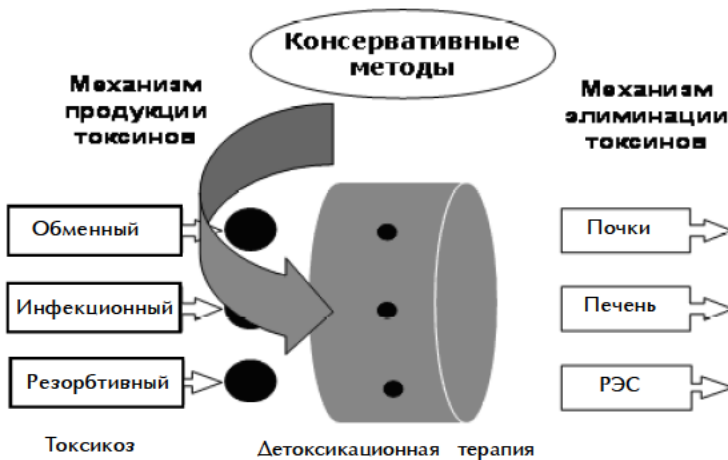


Рисунок 6.2.2 Консервативные методы детоксикации (из книги «Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков», 2007 / Черний В.И., Шейман Б.С., Гребняк Н.П., Колесников А.Н., Федоренко А.Ю.)

в решении вопросов о назначении и выборе методов детоксикационной терапии для этой категории больных. Успех лечения во многом зависит от опыта клинициста и правильно принятого решения.

6.2.1 Инфузионная детоксикация

Среди консервативных методов детоксикации наибольшее распространение получил метод инфузионно-трансфузионной терапии. Инфузионная терапия является одним из наиболее простых и доступных методов интракорпоральной детоксикации, которая может быть с успехом применена на начальном (догоспитальном) этапе оказания помощи, а также в процессе транспортировки пострадавшего в ближайшее ЛПУ. В основе лечебного эффекта этого метода лежит разведение крови (гемодилюция) с помощью различных инфузионных сред, что позволяет восстановить ОЦК, устранить дефицит центральной и периферической гемодинамики, ликвидировать нарушения микроциркуляции, снизить концентрацию токсиканта во внутрисосудистых и внеклеточных секторах. При этом с помощью диуретических препаратов ускорить процесс выведения токсикантов через систему мочеотделения.

Основные механизмы детоксикационного эффекта метода реализуются в 3 направлениях:

1. Создание гемодилюции в кровяном русле, что обуславливает разрыв непрочных связей белок-ассоциированных токсинов с разме-

рами молекул 10–200 нм (или молекулярной массой 500–5000 Да) и менее 10 нм (или молекулярной массой менее 500 Да) и тем самым замешает (протектирует, облегчает, воспроизводит) некоторые начальные этапы обезвреживания ксенобиотиков в печени и почках (естественные биотрансформационные реакции).

2. Увеличение сосудистой оводненности кровяного русла, что обуславливает возникновение компенсаторных реакций, стимулирующих процессы мочеобразования и мочеотделения, и приводит к ускоренной элиминации гидрофильных токсинов и токсинов с размерами молекул менее 10 нм (или молекулярной массой менее 500 Да) из организма через мочевыводящую систему.

3. Восстановление нормальных параметров сосудистой оводненности микроциркуляторного сектора (при наличии исходного дефицита), что обуславливает ускорение процессов перераспределения токсинов из тканей в кровяное русло и последующую их ускоренную элиминацию из организма.

Исходя из вышеизложенного, можно выделить следующие условия эффективной и безопасной инфузионной детоксикации:

1. Расчетный объем инфузии парентерально вводимых жидкостей должен быть достаточным для достижения эффекта гемодилюции.

2. Необходимо учитывать, что эффект гемодилюции достигается не одномоментным введением расчетного объема жидкости, а в интервале 2–3 часов и поддерживается продолжением инфузии растворов на протяжении от 6 до 24 часов. Таким образом, при определении суточного расчетного объема жидкости, необходимой для достижения и удержания параметров гемодилюции, кроме возрастных параметров ОЦК больного, необходимо учитывать физиологическую потребность пациента в жидкости, объем которой должен войти в суточный протокол водной нагрузки на больного.

3. При наличии исходного дефицита жидкости (дегидратация различной степени) для достижения и удержания параметров гемодилюции в определенном временном интервале, кроме ОЦК больного и его физиологической потребности в жидкости, необходимо учитывать наличие исходного эксикоза и его степень. Объемы жидкости, которые необходимы для ликвидации имеющегося дефицита, составляя: при легкой степени дегидратации – 5 %, при средней – 10 % и при тяжелой – 15–20 % от массы тела.

4. Водовыведительная функция почек обуславливает физиологическое выведение жидкости из организма через мочевыводящие пути. В условиях нормогидратации расчетные объемы диуреза зависят в первую очередь от возраста и массы тела. На протяжении суток в процессе проведения водной нагрузки у пациента происходит физиологическая потеря жидкости, объем которой влияет на параметры сосудистой оводненности.

6.2.2 Форсированный диурез

В зависимости от степени выраженности токсикоза этот метод детоксикации может проводиться энтеральным (легкая или средняя степень тяжести токсикоза) или парентеральным (тяжелая степень токсикоза) путем.

Энтеральная зондовая водная нагрузка с форсированным диурезом. Для энтерального пути введения используют 5% растворы глюкозы, 0,9% изотонический раствор натрия хлорида, солевые растворы. Скорость энтерального введения растворов должна составлять 14–16 мл/кг в час. Для стимуляции диуреза применяют таблетированные или инъекционные формы салуретиков (торасемид, лазикс, фуросемид) в возрастной дозе. Для стимуляции диуреза в настоящее время целесообразно использовать высокоактивный диуретик торасемид (Торсид, Трифас) в дозе 20–40 мг в сутки. В начальный период ОПН можно вводить до 80 мг торасемида в сутки однократно. Благодаря длительному периоду полувыведения диуретический эффект сохраняется при внутривенном введении в течение 8 часов, при пероральном – 12 часов. При отсутствии эффекта от приема диуретиков их необходимо отменить.

Торсид – новый препарат группы торасемида. Он имеет преимущества перед наиболее часто применяемым фуросемидом: установлена более высокая безопасность препарата, особенно при длительном применении (меньшая выраженность калий- и магний-уретического эффекта), отсутствие эффекта «рикошета» – задержки натрия и воды в организме после проведения диуретической терапии. Возникает как ответная реакция на выведение натрия из организма в связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (рис. 6.2.2.1).

Торсид является метаболически нейтральным, так как не влияет на обмен глюкозы и липидов, также не влияет на баланс электролитов (особенно на уровень кальция крови). Торасемидом возможно проводить эффективную диуретическую терапию у пациентов с сопутствующей патологией (сахарный диабет, гиперлипидемия). Биодоступность препарата практически не снижается при хронической сердечной недостаточности. При хронической почечной недостаточности и при



Рисунок 6.2.2.1 Эффект «рикошета» петлевых диуретиков короткого действия

хронической печеночной недостаточности фармакокинетические свойства препарата не изменяются.

Длительность водной нагрузки соответствует продолжительности острого периода отравления.

Парентеральная водная нагрузка с форсированным диурезом. Для парентерального введения используют растворы глюкозы (5–10–20%), 0,9% изотонический раствор натрия хлорида, солевые растворы (р-р Рингера, Ионостерил, Стерофундин, Трисоль и др.) и растворы многоатомных спиртов (Реосорбилакт, Сорбилакт). При необходимости достижения объемкорректирующего эффекта применяют растворы желатинотолы (Гелофузин), гидроксизилкрахмалов (Венофундин, Волювен, Рефортан, Геккодез и др.). Растворы альбумина, декстранов (Реополиглюкин, Полиглюкин) и поливинилпирролидона (Неогемодез и др.) в последнее время применяют редко. Скорость парентерального введения растворов должна составлять 5–10–20 мл/кг в 1 час в зависимости от степени выраженности токсикоза и тяжести общего состояния. Длительность водной нагрузки соответствует продолжительности острого периода отравления. Для стимуляции диуреза применяют инъекционные формы салуретиков (торасемид, фуросемид) в возрастной дозе.

Форсированный диурез (ФД) является по своей сути сочетанием детоксикационной инфузионной терапии (гемодилюции, гидратации с использованием коллоидных детоксикационных и кристаллоидных плазморасширителей) и мочегонных (диуретических) средств.

Идеологической основой эффективного и безопасного применения водной нагрузки с ФД является понимание, с одной стороны, механизмов лечебного эффекта этого метода, с другой – физиологических и патофизиологических реакций, которые может демонстрировать организм при проведении данного вида лечения.

Таким образом, основными составляющими, которые определяют суточный расчетный объем инфузии парентерально вводимых растворов для достижения и удержания детоксикационного эффекта гемодилюции, являются возрастные параметры ОЦК больного, суточная физиологическая потребность в жидкости, наличие исходного эксикоза и его степень. При этом оптимальными параметрами, определяющими на практике суточные объемы водной нагрузки и темпы ее проведения (скорость инфузии), являются такие, обеспечивающие достижение и удержание эффекта гемодилюции в режиме компенсаторных возможностей организма конкретного пациента, что в целом предопределяет безопасность самого метода. Наиболее важными из этих параметров являются следующие:

1. Расчетный суточный объем жидкости, необходимой для достижения и удержания эффекта гемодилюции, распределяется из расчета 70 % – в первые 6 часов и 30 % – в последующие 18 часов.

2. Скорость инфузии парентерально вводимых жидкостей должна быть такой, которая не вызывает превышения уровня возрастных параметров ЦВД более чем на 20 %.

3. Уровень ЦВД при проведении водной нагрузки необходимо контролировать каждые 4–6 часов, что позволяет интегрально оценивать компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой системы и оперативно реагировать на появление предвестников патологических реакций.

4. Превышение указанного значения ЦВД обуславливает необходимость применения салуретиков, препаратов α -литического и кардиотропного действия, кратность введения которых и доза будет зависеть от уровня ЦВД и ответной реакции почек.

5. Скорость инфузии парентерально вводимых жидкостей должна быть такой, которая не вызывает увеличения массы тела (при отсутствии исходного дефицита).

6. При наличии исходного экзикоза скорость инфузии парентерально вводимых жидкостей должна быть такой, которая вызывает увеличение массы тела не более чем на 1 % в час, но не более 5 % за сутки.

7. При отсутствии возможности контроля массы тела необходимо мониторирование почасового диуреза и других возможных потерь жидкости.

Обязательным условием проведения ФД является отсутствие глубоких некробиотических изменений фильтрационной мембраны и канальцевого эпителия почек, сохранение адекватной гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы на избыточную водную нагрузку, острую гиперволемию и гемодилюцию.

Показания для проведения водной нагрузки с ФД:

- отравления гидрофильными ядами при наличии клинико-лабораторных признаков интоксикации;
- отравления неизвестными ядами при наличии клинико-лабораторных признаков интоксикации;
- синдром эндогенной интоксикации (соматогенная стадия экзогенных отравлений) при наличии клинико-лабораторных признаков интоксикации.

Абсолютные противопоказания для проведения водной нагрузки с ФД:

- почечная недостаточность;
- нарушения сердечно-сосудистой системы (острая сердечно-сосудистая недостаточность II–III степени, коллапс, шок, отек легких);
- отек головного мозга.

Относительные противопоказания для проведения водной нагрузки с ФД:

- токсический агент секретируется, но не фильтруется почками (гиперкалиемия);
- накопление в кровяном русле высокомолекулярных (> 5000 Да) или крупноразмерных (> 200 нм) токсинов, которые не могут фильтроваться через почки.

Осложнения метода водной нагрузки с ФД:

- дизэлектролитемия (нарушение электролитного баланса – гипокалиемия, гипохлоремия в результате форсированного выведения жидкости из организма);

- гипергидратация (острая левожелудочковая недостаточность – отек легких как следствие введения больших объемов жидкости либо применения осмотических диуретиков на фоне предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, декомпенсации кровообращения);
- тромбоз вен (вследствие повреждения интимы сосудов высокоосмотическими растворами – мочевиной);
- острая почечная недостаточность (вследствие длительного, более 3 суток, применения осмотических диуретиков).

Перечисленные выше осложнения обусловлены во многом неправильной оценкой состояния пострадавшего в аспекте наличия у него показаний и противопоказаний к применению метода водной нагрузки с ФД либо несоблюдением правил проведения самой методики.

Основные принципы проведения парентеральной водной нагрузки с форсированным диурезом:

1. Определение показаний и противопоказаний к проведению операции форсированного диуреза.
2. Обеспечение адекватного венозного доступа (пункция и катетеризация центральной вены – подключичной или яремной) для парентерального введения необходимых расчетных объемов жидкости и контроля центрального венозного давления.
3. Катетеризация мочевого пузыря для определения параметров почасового диуреза.
4. Определение гематокрита.
5. Определение концентрации электролитов плазмы крови (калий, натрий, кальций, магний, хлор) 1 раз в сутки.
6. Определение концентраций токсического агента в крови и моче.
7. Мониторный контроль соответствия объемов инфузированных и выделенных жидкостей (объемы инфузии и почасового диуреза). Объемы почасового диуреза во время лечения должны превышать возрастные нормативы в 2–3 раза.
8. Величина относительной плотности (ρ) мочи во время лечения должна быть ниже уровня 1008.
9. Контроль суточного баланса жидкости (задержка жидкости в организме пострадавшего не должна превышать значения 1,5–2,0 % от массы тела).
10. В первые часы отравления при проведении водной нагрузки сниженный почасовой диурез может быть обусловлен явлениями гиповолемии на фоне дегидратации пострадавшего (например, на фоне явлений острого гастроэнтероколита при отравлениях ядовитыми грибами и пр.).
11. Мониторирование показателя кислотности крови и мочи (удержание pH мочи не ниже 7,5–8,0). Кислотность мочи является показателем, определяющим качество проводимого кислотного (pH мочи – менее 6,5) или щелочного диуреза (pH мочи – 7,5–8,0) при отрав-

лениях различными ядами (в зависимости от констант ионизации слабых оснований или кислот).

12. Применение диуретиков:

- с целью стимуляции диуреза применяют маннит, торасемид, фуросемид;
- салуретики применять осторожно при отравлениях неизвестными ядами вследствие возможного нефротоксического действия.

13. Повторное введение диуретиков показано в следующих ситуациях:

- сохранение признаков отравления на фоне проводимого форсированного диуреза;
- снижение почасового диуреза до нормальных возрастных величин;
- относительная плотность мочи 1018–1020.

14. Отсутствие эффекта на повторное введение диуретиков в виде усиления диуреза является противопоказанием к дальнейшему их использованию.

15. Коррекция дизэлектролитемии:

- 7,5% раствор калия хлорида в дозе 1–2 мл на каждые 100 мл инфузионного носителя (раствор ГИК);
- в пересчете на 1 литр выделенной мочи показано введение 1 грамма калия;
- 10% раствор кальция хлорида в дозе 0,2 мл/кг;
- в пересчете на 10 литров выделенной мочи – 10 мл 10% раствора кальция хлорида;
- дефицит натрия устраняется введением плазморасширителей и раствора натрия гидрокарбоната (NaHCO_3) (раствор «Сода» и «Сода-буфер»).

16. При коррекции дизэлектролитемии показан ЭКГ-мониторинг.

Тяжесть состояния пациента определяет методику проведения форсированного диуреза (характер введения жидкости – пероральная или парентеральная водная нагрузка, необходимость применения диуретиков).

Проведение операции форсированного диуреза сопровождается потерей электролитов, поэтому важной является задача по осуществлению коррекции развивающихся нарушений водно-электролитного баланса.

Методика проведения водной нагрузки с форсированным диурезом при тяжелых отравлениях включает в себя три периода.

Первый период:

- восстановление ОЦК;
- определение реакции сердечно-сосудистой системы;
- определение функционального состояния почек;
- исключение преданурической стадии острой почечной недостаточности.

Примечание: регидратацию (по показаниям) на первом этапе рекомендуется завершить в/в введением волюмкорригирующего препарата

(гелофузин, р-ры ГЭК III поколения в дозе 8–12 мл/кг). Необходим контроль кислотности крови, мочи (рН мочи не ниже 7,5–8).

Второй период: активация (форсирование) диуреза в результате применения мочегонных средств.

Примечание: проведение ФД сопровождается усиленным выведением воды и осмотически активных веществ. По данным литературы, при усилении диуреза до 4–5 мл/кг/час концентрации калия и натрия в моче перестают зависеть от последующего нарастания темпа диуреза: клиренс K^+ возрастает в 10 раз, Na^+ – в 30–50 раз. Потери калия увеличиваются – в 2,5, а натрия – в 10 раз.

Третий период: коррекция дизэлектrolитемии (дизэлектremии), восстановление энергообеспечения организма пострадавшего, парентеральное введение комплекса витаминов.

Таблица 6.2.2.1 Ориентировочная схема проведения форсированного диуреза (В.М. Сидельников с соавт., 1983).

Объем водной нагрузки и диуретиков	Этап лечения		
	Первый	Второй	Третий
Объем жидкости (часть от общего количества)	1/4	1/2	1/4
15% раствор маннита (г/кг)	0,5	1	Коррекция дизэлектrolитемии
Фуросемид (мг/кг)	1	2	–

Препараты для проведения дезинтоксикации

Таким образом, базисными препаратами для дезинтоксикации являются практически все препараты с волеимическим и волюкорригирующим механизмом действия. Основой для интенсивной терапии является методика их использования и конкретная клиническая картина экзо- или эндоинтоксикации. Однако есть группы препаратов, которые позиционировались как частично или полностью предназначенные для детоксикации.

1. На современном этапе развития медицины основными препаратами для интракорпоральной детоксикации наряду со стандартными р-рами Рингера, 0,9% – $NaCl$ и 10% – глюкозы являются сбалансированные полиионные кристаллоиды (Ионостерил, Стерофундин, Трисоль, Дисоль, Хлосоль и др.), сбалансированные волюкорригирующие растворы (Тетраспан), ГЭК (предпочтительно III поколения – Венофундин, Волювен как имеющие меньшее ограничение по суточной дозе), препараты желатиноля (Гелофузин) и при отсутствии явлений печеночной недостаточности – препараты многоатомных спиртов (Реосорбилакт, Сорбилакт).

2. Достаточно часто как метод детоксикации применяется «ощелачивание» плазмы. С этой целью используют раствор «Сода» или «Сода-Буфер».

Средние дозы 4% раствора натрия гидрокарбоната составляют 0,2–0,6 г/кг/сут (5–15 мл/кг/сут), аскорбиновой кислоты – до 2 г (20 мл 10% раствора). Адекватность и коррекция доз указанных препаратов оценивается по достижении необходимой кислотности мочи: 7,5–8 при щелочном и 6,5 и менее при кислотном диурезе. При возможности определения КОС доза гидрокарбоната натрия устанавливается в соответствии с показателем сдвига буферных оснований (ВЕ). Проблему ошелачивания крови с помощью препаратов соды нельзя отнести к разряду решенных. Часто отмечают неэффективность использования натрия бикарбоната, несмотря на введение его в больших расчетных дозах, для повышения pH крови. Это объясняется способностью препарата, связывая ионы H^+ , образовывать угольную кислоту, которая распадается на двуокись углерода и воду. Двуокись углерода обычно выводится легкими, но может также диффундировать в клетки, где при участии воды образуются ионы водорода, вызывая внутриклеточный ацидоз. Усугубление расстройств кислотно-основного состояния является главным дефектом лечения препаратом и требует поиска других растворов оснований, лишенных этих недостатков.

Описанных отрицательных качеств лишен раствор «Сода-Буфер» 4,2% производства фирмы «Юрия-Фарм». Если pH 4% раствора соды равняется 8,0–8,1, т.е. намного превышает физиологическую константу ($pH = 7,4$), то pH 4,2% раствора «Сода-Буфер» составляет 7,3–7,4, что соответствует физиологической константе. Суть идеи заключается в том, чтобы вместо основного раствора бикарбоната натрия использовать для коррекции ацидоза раствор бикарбоната той же концентрации, но забуферированный уголекислотой до pH, равного 7,3–7,4. То есть активными компонентами препарата «Сода-Буфер» являются составляющие бикарбонатного буфера: гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$) и угольная кислота (H_2CO_3), которая распадается на H_2O и CO_2 .

3. Исторически сложилось, что препаратами для дезинтоксикационной терапии считаются препараты декстранов и поливинилпирролидона (Полиглюкин, Реополикин, Гемодез и Неогемодез). Низкомолекулярные препараты ПВП относятся к синтетическим полимерам. Основными продуктами для их синтеза служат ацетилен и аммиак. Низкомолекулярная фракция ПВП обладает рядом свойств, приближающих ее к белкам. Высокая адсорбционная способность является основным из них. Механизм дезинтоксикационного действия основан на способности низкомолекулярного ПВП связывать токсины непосредственно в кровеносном русле, нейтрализовать их и выводить из организма.

До середины 1990-х гг. за рубежом, а в странах СНГ – даже дольше применялись препараты, содержащие поливинилпирролидоны массой 12600 ± 2700 («Гемодез»). Среди побочных действий этих препаратов отмечали проявления гиперчувствительности – затруднение дыхания, ощущение нехватки воздуха, покраснение лица, снижение артериального давления. К середине 1990-х гг. многочисленные исследования показали, что высокомолекулярный поливинилпирроли-

дон при многократном введении вызывает **поливинилпирролидоновый тезауризмоз**, связанный с накоплением синтетического полимера в клетках РЭС, проявляющийся тяжелыми повреждениями иммунной системы.

Декстраны не вызывают болезней накопления, так как в отличие от поливинилпирролидона при накоплении в клетках РЭС они постепенно подвергаются расщеплению (кислая альфа-глюкозидаза) до декстрозы. Тем не менее очень серьезным недостатком декстранов, особенно с высокой молекулярной массой, является способность вызывать антителиообразование. Этим объясняется достаточно частые (у 60–70 % пациентов) аллергические реакции, вплоть до анафилаксии, на повторные введения препаратов. Для предупреждения этого был разработан препарат Декстран-1000 (Антеглокин, Гаптен-декстран и т.д.), имеющий свойства гаптена, который взаимодействует с антидекстрановым иммуноглобулином G (IgG) без образования устойчивых связей, что не сопровождается образованием иммунных комплексов. Декстран-1000, который в дозе 20 мл вводится перед инфузиями декстрановых препаратов, позволяет снизить частоту тяжелых анафилактических реакций с 1 : 5000 до 1 : 85000 случаев на число инфузий.

Другим тяжелым осложнением использования декстранов, резко суживающим показания к его применению, является так называемый «декстрановый синдром» (повреждение легких, почек и гипокоагуляция), протекающий по типу ДВС-синдрома, в основе которого лежит токсическое действие препарата на эндотелий сосудов.

Таким образом, в последнее время применение препаратов этих групп резко ограничено.

6.2.3 Энтеросорбция

Достаточно эффективным дополнением детоксикационной инфузионно-трансфузионной терапии является энтеросорбция.

Энтеросорбция – вид сорбционной детоксикации, при котором сорбенты вводятся перорально в пищеварительный канал и, проходя через различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поглощают токсические вещества и метаболиты различной природы.

Энтеросорбенты – лечебные препараты различной структуры и состава, осуществляющие такое поглощение в ЖКТ путем адсорбции, ионообмена и комплексообразования.

Энтеросорбенты обладают свойством не проникать через слизистую желудочно-кишечного тракта, они не имеют системной фармакокинетики, но могут изменять ее у других лекарств, поэтому при нарушении барьерной функции слизистой кишечника при воспалительном процессе назначенный сорбент (как мощный поглотитель) препятствует выходу в кровоток продуктов кишечного метаболизма.

По химической структуре энтеросорбенты можно разделить на несколько групп:

Таблица 6.2.3.1 Сравнительные характеристики некоторых энтеросорбентов (www.webapteka.ru)

Препарат	Активная поверхность	Показания	Противопоказания	Побочные действия
Активир. уголь	1,5 м ² /г	Дезинтоксикация при экзо- и эндогенных интоксикациях; пищевая интоксикация; метеоризм; для уменьшения газообразования при подготовке к рентгенологическим и эндоскопическим исследованиям; atopический дерматит; аллергические заболевания	Язвенные поражения ЖКТ, желудочные кровотечения, одновременное назначение антиоксидантных веществ, эффект которых развивается после всасывания (метионин и др.), гиперчувствительность	Диспепсия, запоры или диарея; при длительном применении – гиповитаминоз, снижение всасывания из ЖКТ питательных веществ (жиров, белков), гормонов. При гемоперфузии через активированный уголь – тромбоз эмболии, геморрагии, гипогликемия, гипокальциемия, гипотермия, снижение АД
Полифепан	16–20 м ² /г	Общая интоксикация организма; заболевания ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающиеся интоксикацией; печеночная недостаточность; ожирение; аллергические реакции; atopический дерматит, псориаз и др.	Индивидуальная непереносимость препарата. Нежелательно использовать препарат при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при атонии кишечника	Слабость, ощущение тяжести в эпигастральной области, задержка стула
Смекта	100 м ² /г	Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит; диарея (аллергического, лекарственного генеза, нарушение режима питания и качественного состава пищи)	Гиперчувствительность, кишечная непроходимость	Запоры, аллергические реакции

Препарат	Активная поверхность	Показания	Противопоказания	Побочные действия
Энтеросгель	150 м ² /г	Интоксикации различного генеза: ХГН (в т.ч. гломерулонефрит, пиелонефрит); гнойно-септические состояния, атопические и аллергические заболевания (в т.ч. бронхиальная астма, дерматит, диатез), радиационные поражения; диарея; пищевая и алкогольная интоксикации; токсико-инфекционные поражения печени, цирроз печени; гипер- или гипохлоридный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колиты	Гиперчувствительность.	При тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности – отвращение к препарату после 2–3-кратного приема. Усиление тошноты, метеоризма
Полисорб МП	300 м ² /г	Кишечные инфекции (дизентерия и др.), пищевые и алкогольные отравления; хроническая почечная недостаточность; токсикозы беременных; воспаления десен; сахарный диабет; кожные заболевания и др.	Гиперчувствительность	Аллергические реакции

- углеродные энтеросорбенты (карболонг, карбовит, карбосфер, сферический карбонит насыщенный – СКН, масс-фрактальные углеродные сорбенты, антрален и др.);
- энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов (холестирамин,olestипол, холезивилам и др.);
- кремнийсодержащие энтеросорбенты (энтеросгель, полисорб, силлард, белая глина, смекта и др.);
- природные органические на основе пищевых волокон, гидролизованного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов (микрористаллическая целлюлоза – МКЦ, полифепан, мультисорб, экстралакт, альгисорб, зостерин, микотон и др.);

- комбинированные энтеросорбенты, имеющие в составе два и более типов вышеуказанных сорбентов (углерод-минеральный энтеросорбент СУМС, ульtrasorb и др.).

Общие правила и особенности приема

Если ставится цель вывести максимальное количество ингредиентов из организма через кишечник, то энтеросорбенты назначаются за 40–60 мин до приема пищи и лекарственных средств. Этот период необходим для того, чтобы сорбент вступил в реакцию с содержимым желудка и эвакуировался частично в кишечник, где продолжится процесс взаимодействия адсорбирующего препарата и компонентов содержимого. В том случае, если стоит задача адсорбировать часть аллергенов или других вредных веществ, поступающих в организм с пищей, целесообразен прием сорбентов во время еды. Необходимо учитывать, что в такой ситуации сорбционная емкость препаратов истощится быстрее за счет связывания компонентов пищи.

Одновременное назначение лекарственных средств и энтеросорбентов неприемлемо, так как препараты, сорбируясь, не окажут своего лечебного действия. Поэтому интервал между приемом сорбента и другими медикаментами должен быть не менее 1–1,5 часа. При отравлениях, напротив, энтеросорбент необходимо применять как можно раньше при первых признаках нарушения состояния. Исключение составляют полиферментные препараты, которые могут приниматься вместе с сорбентами в повышенной дозировке.

Чаще всего энтеросорбенты назначаются 3–4 раза в сутки – утром до завтрака, в перерывах между приемом пищи и перед сном. Для большинства сорбентов суточная доза составляет 0,3–1 г/кг массы тела. При длительном приеме энтеросорбентов необходимо выделить три этапа терапии – начальный, базисный и конечный.

ГЛАВА 7

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

7.1 Понятие органопротекции

В отличие от традиционных инфузионных сред, применяемых для коррекции волемического и водно-электролитного статуса и используемых в основном в рамках интенсивной терапии, в последние два десятилетия достаточно активно разрабатываются инфузионные среды неклассического типа, обладающие органопротективными эффектами и находящие широкое применение не только в интенсивной терапии, но и в других областях медицины. При этом появляется необходимость разграничения понятий инфузионной среды, инфузионного препарата и инфузионного протектора.

Под инфузионной терапией в целом понимают внутрисосудистое введение значительных объемов жидкостей в течение значительного времени. В англоязычной литературе этому понятию соответствует «Fluid Therapy» – жидкостная терапия.

Что понимать под «значительным количеством»? С какого числа песчинок начинается куча? Разумеется, конкретных цифр, с помощью которых разграничивают инъекцию и инфузию, не существует. Интуитивно представляется, что для взрослого человека условная граница должна находиться в области 50 мл жидкости. Однако, в нашем понимании, в качестве критерия более важной является сама идея и цель процесса: инъекция – это введение **раствора препарата, обладающего фармакологическими эффектами**, а инфузия – введение **только раствора** с целью восстановления объема и состава жидкостных пространств организма. С этой точки зрения становится совершенно очевидным различие между инфузионными средами (например, Волювен или раствор Дарроу) и инфузионными препаратами (например, Авелокс, Инфулган или раствор аминокaproновой кислоты). Другими

словами, инфузионный препарат имеет свой рецептор в макро- или микроорганизме, а инфузионная среда – нет.

Более сложным является определение (и понимание) сущности органопротекции. Несмотря на чрезвычайно широкую распространенность этого термина (Google дает десятки тысяч ссылок по запросам «органопротекция», «церебропротекция», «кардиопротекция» и т.д.), общепринятого его определения на сегодняшний день не существует.

В нашем понимании органопротекторы – это вещества, не связывающиеся с рецепторами (высокоорганизованными специфическими белками органов и тканей), однако обладающие способностью оказывать влияние на метаболические процессы и за счет этого уменьшать или предупреждать процессы повреждения в соответствующих структурах организма (например: бета-2-блокатор бисопролол является истинным фармакологическим препаратом, а неонин (креатинфосфат) – кардиопротектором). С этой точки зрения данные инфузионные субстраты в классическом понимании не являются ни средами, ни препаратами и должны быть выделены в отдельную группу **инфузионных органопротекторов**. Примерами медикаментов такого типа могут служить актовегин или латрен.

У ряда препаратов, помимо их основного действия, имеются дополнительные протекторные свойства (например, многие статины обладают ангиопротекторной активностью, сартаны – кардио- и нефропротекторным действием, аминоклазаль-гепа или гепасол оказывают дополнительное протективное влияние на гепатоциты).

В данном разделе мы сочли необходимым исключить из рассмотрения хорошо известные инфузионные антимикробные и противогрибковые средства, ингибиторы протеолиза и т.д. и сосредоточить внимание на подробном анализе препаратов для инфузионной эндотелиопротекции и препаратов, обладающих противоболевой и антигипертермической активностью.

7.2 Физиология и патофизиология эндотелия

Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов – имеет общую площадь около 900 м² и вес около 1 кг. Основные функции эндотелия и механизмы их реализации представлены в табл. 7.2.1.

Тромборегуляторная функция эндотелия: все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбообразовании, можно, в известной степени условно, разделить на две группы – *тромбогенные и атромбогенные*.

Тромбогенные факторы:

- индукторы адгезии и агрегации тромбоцитов (фактор фон Виллебранда (vWF), фактор активации тромбоцитов (PAF), аденозин-дифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан А₂ (TXA₂));
- ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2).

Таблица 7.2.1 Основные функции эндотелия и механизмы, с помощью которых эндотелий осуществляет эти функции (Петришев Н.Н., Власов Т.Д., 2003)

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, Pgl ₂ , t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин II и др. факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	PAI-1, PAI-2, фактор фон Виллебранда, тканевый тромбопластин и др. факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM, VCAM и др. молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	NO, Pgl ₂ , EDHF, эндотелин-1 и др. факторы
Регуляция роста эндотелия сосудов	VEGF, ангиостатины и др. факторы

Атромбогенные факторы:

- дезагреганты (простациклин, оксид азота и др.);
- антикоагулянты – ингибиторы образования тромбина (ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тромбомодулин, протеогликианы и др.);
- активаторы фибринолиза (тканевый активатор плазминогена – t-PA).

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секретция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов.

Эндотелиальные тромборегуляторы – *vWF, PAF, АДФ, ТХА₂, PGI₂, NO* – влияют на тромбообразование на раннем этапе, еще до образования тромбина, и поэтому их относят к **группе ранних тромборегуляторов**.

Атромбогенные вещества сосудистой стенки, ингибирующие тромбогенез, инактивирующие прокоагулянты, активирующие фибринолиз, можно отнести к группе **поздних тромборегуляторов**. Принципиально важно для физиологических состояний то, что и ранние, и поздне тромборегуляторы, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, но ограничивают процесс тромбообразования: **в этом и заключается значение тромборезистентности**.

Гемодинамические факторы и секретия тромборегуляторов

На процесс тромбообразования огромное влияние оказывают эндотелиальные вазодилататоры и вазоконстрикторы.

К **вазодилаторам** относят оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор *EDHF* (сложный комплекс химических соединений, природа которого не полностью расшифрована), *простациклин*,

пуриновые основания (АТФ, АДФ и др., источниками которых являются тромбоциты, эндотелиоциты, нейроны), *эндогенные каннабиноиды* (анандомид и 2-арахидонилглицерин), *натрийуретические пептиды* *NP* (ANP – пептид А, образующийся в кардиомиоцитах предсердий, BNP – пептид В, синтезирующийся в нейронах головного мозга, и CNP – пептид С, синтезирующийся в эндотелии), *адреномедуллин*, монооксид углерода СО (образуется преимущественно в эндотелии сосудов мозга), продукты активации *калликреин-кининовой системы* (брадикинин и каллидин). Перечисленные вазодилататоры способствуют снижению системного артериального давления при шоках различного генеза и могут принимать участие в местных сосудистых реакциях, поддерживая вазодилатацию при воспалении.

К **вазоконстрикторам** относят: *эндотелины (ЭТ) 1, 2, 3* (вазоконстрикция, вызванная действием эндотелина, может быть причиной развития ишемии, поскольку не всегда купируется воздействием вазодилататоров, включая оксид азота), *20-гидроксиэйкозотриеновая кислота (20-HETE)* – продукт метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути, под воздействием системы цитохрома Р-450 и W-гидроксилазы), *ангиотензин II (AT-II)* (образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и является *наиболее сильным вазоконстриктором*, с выраженным уменьшением тромборезистентности сосудов (путем стимуляции выработки ингибитора активатора плазминогена, PAI-I), что **способствует предрасположенности к тромботическим осложнениям**), *тромбоксан A_2* .

Кроме того, эндотелиальные клетки постоянно испытывают воздействие гемодинамических факторов: пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, напряжение и изгибы в связи с пульсацией. Имеются убедительные доказательства влияния **гемодинамических** факторов на тромбогенные свойства и тромборезистентность сосудов. Так, известно, что в зонах высокого давления выше тромбопластиновая и антиагрегантная активность сосудов, при перемещении фрагмента вен в артерию продукция t-PA и PGI_2 увеличивается, скорость тока крови в венах влияет на размеры тромба и т.д.

Наибольшее значение придается **напряжению сдвига** (сила, стремящаяся вызвать деформацию вещества путем сдвига вдоль плоскости, параллельной приложенному усилию), который зависит от скорости кровотока и вязкости. Градиент сдвига больше, чем сама по себе его величина, влияет на реакции эндотелия: в регионах с высоким и низким напряжением сдвига **градиент сдвига** может быть одинаковым.

При **увеличении** напряжения сдвига развиваются быстрые (< 1 мин) реакции (выделение NO, PGI_2) и медленные (1–6 часов) реакции (увеличение образования NO-синтазы, t-PA, ТФ, тромбомодулина и других факторов). В механизме быстрых реакций большое значение имеют активация **калиевых** каналов (в течение миллисекунд), гиперполяризация мембраны эндотелиоцита, увеличение содержания инозитолтрифосфата, диацилглицерола, изменение Ca^{2+} , активация G-белков. Мед-

ленные реакции являются ген-опосредованными и отражают увеличение синтеза тромборегуляторов (t-PA, PAI-1), а также NOS, ответственной за синтез оксида азота.

В реальных условиях кровотока эндотелий одновременно испытывает воздействие гемодинамических и других факторов, которые модулируют эффекты друг друга. Так, например, под влиянием L-1 и TNF- α в эндотелии вен и артерий происходит экспрессия TF, но при больших скоростях сдвига (**т.е. только в артериях**) одновременно усиливается продукция ингибитора TF и тромбомодулина. Следовательно, при одном и том же воздействии **вероятность тромбоза вен значительно больше**. При сдвиговом напряжении 15–20 дин/см² секреция t-PA увеличивается, а PAI-1 – не изменяется. Повышение скорости сдвига (особенно в стенозированных сосудах) ведет к увеличению продукции NO и PGI₂; при уменьшении скорости сдвига (застойные явления в венозном русле) уменьшается секреция эндотелина.

Таким образом, воздействие на гемодинамические параметры в сосудах как инфузионной терапией (для поддержания целевых значений СВ, ОПСС, САД и ЦВД), так и препаратами специального назначения (вазодилататоры, вазоконстрикторы) будет оказывать более серьезное воздействие на эндотелий, чем предполагается протоколом ИТТ.

Различие гидродинамических характеристик в сосудах разной принадлежности, калибра и локализации определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности. **Увеличение продукции и выделения тромбогенных веществ – неспецифическая реакция на повреждение эндотелия.** При некоторых патологических процессах эта реакция сопровождается депрессией атромбогенных механизмов.

Участие эндотелия в процессах воспаления и его роль в активации системы гемостаза

На эндотелии представлены Р- и Е-селектины, которые связываются с сialiрированными гликопротеинами мембраны лейкоцитов. L-селектин, расположенный исключительно на лейкоцитах, связывается с гликопротеинами мембраны эндотелия.

Другая группа эндотелиальных молекул адгезии – межклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1) и сосудистая клеточная молекула адгезии (VCAM-1, vascular cellular adhesion molecule-1) из суперсемейства иммуноглобулинов связываются с интегринами мембраны лейкоцитов. Основными рецепторами ICAM-1 на лейкоцитах являются β_2 -интегрины.

Основной проблемой нарушенной органной гемодинамики является нарушение проходимости сосудов разного калибра. В этом процессе нарушение роллинга (прокатывания) форменных элементов является точкой приложения для воздействия на нее инфузионной терапией и специфическими препаратами.

В нормальных условиях на эндотелии представлена в небольшом количестве конститутивная молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование маргинального пула лейкоцитов в венозных сосудах желудочно-кишечного тракта, легких и других органов. Стимуляция эндотелия или его повреждение приводят к дополнительной экспрессии молекул адгезии – селектинов, ICAM-1 и VCAM-1.

Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии:

- 1) *стадия роллинга* (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия);
- 2) *стадия плотной адгезии* (остановки лейкоцитов).

Эти стадии связаны с различными адгезивными молекулами, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различны. Под действием Р- и Е-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия – роллинг. Причем Р-селектин обеспечивает начальную стадию – прокатывание вдоль поверхности эндотелия, так называемый, *быстрый роллинг* лейкоцитов, скорость которого начинается замедляться при экспрессии Е-селектина. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует *полной остановке лейкоцитов* для обеспечения их последующего *диапедеза* в ткани.

7.3 Общие принципы терапии эндотелиальной дисфункции

Учитывая, что дисфункция эндотелия предшествует процессам тромбообразования, последовательность мероприятий профилактики и коррекции нарушений в системе гемостаза можно представить следующим образом.

Профилактическое направление:

1. Предупреждение повреждения поверхности эндотелия: по возможности, прекращение действия этиологического фактора, способного вызвать деструкцию эндотелия. Мероприятия этой группы чрезвычайно разнообразны и должны обеспечивать адекватную защиту от конкретного повреждающего агента. Например, при циркуляторной гипоксии – инфузионная терапия с инотропной поддержкой, при гипоксической гипоксии – протезирование вентиляционной функции легких, санация трахеобронхиального дерева и т.д.

2. Применение эндотелиопротективных средств, способных уменьшить степень повреждения эндотелиоцита при воздействии неблагоприятных факторов:

- а) донаторы оксида азота (Тивортин);
- б) повышение тонуса сосудов венозной системы (L-лизина эсцинат);
- в) улучшение реологии (Реосорбилакт, Латрен);
- в) восстановление целостности поврежденных участков эндотелия (растворы гидроксиптилкрахмалов (Гекодез, Венофундин, Волювен и др.).

Лечебные мероприятия при развившейся эндотелиальной дисфункции:

1. Заместительная терапия (свежзамороженная плазма, рекомбинантные препараты активированного протеина С и др.).
2. Применение препаратов, уменьшающих экспрессию молекул адгезии (L-аргинин (Тивортин), адреноблокаторы и др.).
3. Коррекция атерогенной дислипидемии (статины и др.).
4. Дезагреганты (НПВП, пентоксифиллин (Латрен) и др.).
5. Прямые антикоагулянты (фракционированные и нефракционированные гепарины).

7.3.1 Инфузионные среды, применяемые в терапии эндотелиальной дисфункции

7.3.1.1 Донаторы оксида азота – L-аргинин (Тивортин)

Состав: 100 мл раствора для инъекций содержат 4,2 г аргинина гидрохлорида (20 ммоль аргинина и 20 ммоль хлоридов).

Фармакодинамика. Аргинин (α -амино- δ -гуанидиновалериановая кислота) – условно незаменимая аминокислота. Является активным клеточным регулятором многочисленных функций организма (промежуточного обмена и процессов энергообеспечения; поддержания гормонального баланса; синтеза пролина, полиамина, агматина; фибриногенолиза, сперматогенеза; увеличивает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, проявляет мембранодеполяризующее действие; является одним из основных субстратов в цикле синтеза мочевины в печени).

В критическом состоянии организма проявляет важные протекторные эффекты: антигипоксический, мембраностабилизирующий, цитопротекторный, антиоксидантный, антирадикальный, дезинтоксикационный.

Проявляет гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активности, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах. Гипоаммониемический эффект препарата реализуется путем активации превращения аммиака в мочевину.

Аргинин является субстратом для NO-синтазы – фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии VCAM-1 и MCP-1, предотвращая таким образом образование и развитие атеросклеротических бляшек, подавляет синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Также подавляет синтез асимметрического диметиларгинина – мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Препарат стимулирует деятельность вилочковой железы, которая продуцирует Т-клетки, регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки. Проявляет кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия.

Показания. Гиперхолестеринемия; атеросклероз сосудов сердца и головного мозга, периферических сосудов, в том числе с проявлениями перемежающейся хромоты; диабетическая ангиопатия; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; состояния после острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения; миокардиопатия; хроническая сердечная недостаточность; стенокардия.

Хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия.

Острые и хронические гепатиты разной этиологии, гипераммониемия. Гипоксические состояния.

Астенические состояния в процессе реконвалесценции, в том числе после инфекционных заболеваний и оперативных вмешательств.

Метаболический алкалоз.

Снижение функции вилочковой железы.

Задержка развития плода и преэклампсия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату. Тяжелые нарушения функции почек, гиперхлоремический ацидоз; аллергические реакции в анамнезе; применение калийсберегающих диуретиков, а также спиронолактона. Дети до 3 лет.

Осложнения: почечная недостаточность, гипогликемия, метаболический ацидоз.

Способ применения и дозы. Препарат вводится внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10–15 мин, потом скорость введения можно увеличить до 30 капель в минуту. Суточная доза препарата – 100 мл раствора.

При тяжелых нарушениях кровообращения в центральных и периферических сосудах, при выраженных явлениях интоксикации, гипоксии, астенических состояниях доза препарата может быть увеличена до 200 мл в сутки.

Максимальная скорость введения инфузионного раствора не должна превышать 20 ммоль/час.

Детям в возрасте до 12 лет доза препарата составляет 5–10 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Для лечения метаболического алкалоза доза может быть рассчитана на следующим образом:

$$\frac{\text{аргинина гидрохлорид (ммоль)}}{\text{избыток щелочи (Ве) (ммоль/л)}} \times 0,3 \times \text{масса тела (кг)}.$$

Введение следует начинать с половины рассчитанной дозы. Возможная дополнительная коррекция должна проводиться после получения результатов обновленного кислотно-щелочного баланса.

Современные исследования эффективности аргинина как донатора оксида азота

Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией. A.J. Maxwell и соавторы (2000) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 43 пациентов в возрасте 57 ± 10 лет с гиперхолестеринемией и нарушением дилатации артерий, обусловленной кровотоком (flow-mediated dilation – FMD), установили позитивные изменения ЭЗВД при пероральном приеме $6\text{--}21$ г/сут L-аргинина. Вазодилататорная функция эндотелия улучшилась с $6,5 \pm 3$ до 10 ± 5 %. В исследовании H. Kawano и соавторов (2002) у 17 мужчин (средний возраст – 41,7 года) с гиперхолестеринемией после инфузии в течение 1 ч 30 г L-аргинина выявлено увеличение дилатации артерий, обусловленной кровотоком ($3,92 \pm 0,58$ до $7,27 \pm 0,53$ %; $p < 0,01$), и снижение концентрации маркеров липидной перекисидации – веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid reactive substances – TBARS) ($7,74 \pm 0,46$ до $5,71 \pm 0,35$ нмоль/мл; $p < 0,01$). S.G. West и соавторы (2005) в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 16 пациентов среднего возраста с гиперхолестеринемией показали, что пероральный прием 12 г/сут L-аргинина в течение 3 нед. способствовал снижению диастолического АД (ΔАД) на $1,9$ мм рт. ст., уровня гомоцистеина в плазме крови на 2 мкмоль/л и увеличению периода напряжения желудочков на $3,4$ мс. Применение 1,5 г L-аргинина с симвастатином в дозе 20 мг/сут в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов с гиперхолестеринемией обусловило значительное снижение уровня триглицеридов по сравнению с группой, принимавшей только симвастатин (на $140,5 \pm 149,2$ и $56,1 \pm 85$ мг/дл соответственно; $p = 0,048$) (F. Schulze и соавт., 2009).

Оксисленный холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышает экспрессию аргиназы и снижает уровень eNOS в эндотелиоцитах, приводя к уменьшению продукции NO. Улучшение эндотелиальной функции и снижение окисления ЛПНП у 31 пациента со стабильной ИБС на фоне перорального приема 10 г/сут L-аргинина в течение 4 нед. установлено в рандомизированном перекрестном исследовании W.H. Yin и соавторами (2005). T. Lauer и соавторы (2008) показали увеличение минимального диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте с $0,98 \pm 0,06$ до $1,14 \pm 0,07$ мм ($p < 0,05$) без воздействия на другие сегменты у пациентов с ИБС при применении инфузии 150 мкмоль/мин L-аргинина. Кровоток в постстенотическом сегменте увеличился на 24 ± 3 %. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) A.B. Созыкин и соавторы (2000) установили существенное улучшение эндотелиальной функции ($5,0 \pm 2,9$ до $7,8 \pm 4,1$ %), переносимости физической нагрузки и снижение

агрегации тромбоцитов (у 17 пациентов из 20) в группе, получавшей 15 г/сут L-аргинина в течение 10 дней. A. Pallosi и соавторы (2004), обследовав 13 пациентов с микрососудистой стенокардией, принимавших 2 г L-аргинина 3 раза в сутки в течение 4 нед. отметили снижение ФК стенокардии, систолического АД (САД) в покое, улучшение качества жизни, повышение концентрации L-аргинина, cГМФ, соотношения L-аргинин/ADMA.

A. Jablenska и соавторы (2004), обследовав 32 пациента с атеросклеротическим поражением периферических артерий II и III стадии по Fontaine, установили существенное повышение уровня NO и общего антиоксидантного статуса (total antioxidant status – TAS) в связи с приемом в течение 28 дней L-аргинина в дозе 2 или 4 г 3 раза в сутки. В рандомизированном исследовании R.K. Ока и соавторов (2005) с участием 80 пациентов с поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой, принимавших L-аргинин в дозе 3, 6 или 9 г/сут в 3 приема в течение 12 нед., выявлена тенденция к увеличению скорости ходьбы. Больше увеличение дистанции ходьбы отмечено в группе, получавшей L-аргинин в дозе 3 г/сут. Препарат хорошо переносился, значительных неблагоприятных эффектов не отмечалось.

Старение и различные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии также ассоциированы с оксидативным стрессом и нарушением эндотелиальной функции. У лиц пожилого возраста с ССЗ отмечается ослабление дилатации плечевой артерии, обусловленной кровотоком, и снижение биодоступности NO. S.M. Bode-Buger и соавторы (2003) в проспективном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 12 здоровых волонтеров в возрасте $73,8 \pm 2,7$ года показали, что при пероральном приеме в течение 14 дней L-аргинина в дозе 8 г 2 раза в сутки значительно увеличивается (на $5,7 \pm 1,2$ %) дилатация артерии, обусловленная кровотоком, и нормализуется соотношение L-аргинин/ADMA ($p < 0,05$). M.P. Schlaich и соавторы (2007), обследовав 23 мужчин молодого возраста (средний возраст – 30 ± 5 лет) группы высокого риска в отношении развития сердечно-сосудистой патологии (нарушение липидного обмена и повышенное АД), установили увеличение почечного плазмотока (на $123 \pm 64,4$ мл/мин в сравнении с $75,6 \pm 60,2$ мл/мин в контрольной группе) после инфузии 100 мг/кг L-аргинина.

Курение снижает содержание NO за счет усиления оксидативного стресса, а также повышает адгезию моноцитов и восприимчивость ЛПНП к окислению. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании с участием 12 здоровых курильщиков G. Siasos и соавторы (2009) установили, что прием 7 г L-аргинина 3 раза в сутки предотвращает индуцированное курением увеличение скорости распространения пульсовой волны между предплечьем и правой лодыжкой и индекса аугментации, а также снижает уровень sICAM-1 (растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1) в сыворотке крови.

Не менее интересен отечественный опыт применения L-аргинина: в Национальном научном центре «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины В.А. Слободским (2009) проведено исследование эффектов раствора L-аргинина аспартата для перорального применения – тивортина аспартата у 38 амбулаторных пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Препарат применяли по 15 мл (1,71 г) 2 раза в сутки в течение 2 мес. в дополнение к традиционной терапии. Результаты исследования показали улучшение функции эндотелия, толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов. Применение препарата достоверно улучшило ЭЗВД ($3,35 \pm 0,48$ до $6,24 \pm 0,41$; $p < 0,01$); увеличилось время до начала развития электрокардиографических признаков ишемии и/или начала возникновения боли при проведении проб с дозированной физической нагрузкой ($7,18 \pm 0,64$ до $9,62 \pm 0,61$ мин; $p < 0,05$); отмечено увеличение на 34 % суммарной выполняемой работы ($p < 0,05$). Применение нитроглицерина уменьшилось с $3,61 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,24$ таблетки в сутки ($p < 0,01$).

Влияние на надпочечную гемодинамику перорального приема 15 г/сут L-аргинина в течение 5 дней оценено в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 17 пациентов в возрасте 56 ± 12 лет с хронической застойной сердечной недостаточностью (CH) II–III ФК по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) G. Watanabe и соавторами (2000). Установлено повышение суточной экскреции α ГМФ ($0,8 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 1,1$ мкмоль/сут; $p < 0,01$) и суточного клиренса креатинина (125 ± 42 до 150 ± 43 мл/мин; $p < 0,05$), а также снижение уровня эндотелина в плазме крови ($3,1 \pm 0,8$ до $2,5 \pm 0,6$ пг/мл; $p < 0,05$). Кроме того, отмечалось относительное повышение мочевой экскреции натрия и скорости клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку раствором NaCl по сравнению с группой плацебо (47 ± 12 % по сравнению с 34 ± 9 % и 44 ± 31 % по сравнению с 22 ± 29 % соответственно; $p < 0,05$).

В исследовании E.A. Bocchi и соавторов (2000) с участием 7 пациентов (возраст – 39 ± 8 лет) с тяжелой формой застойной СН внутривенное введение L-аргинина (в средней дозе $30,4 \pm 1,9$ г) обусловило снижение частоты сердечных сокращений (88 ± 15 до 80 ± 16 уд/мин; $p < 0,005$), среднего системного АД (84 ± 17 до 70 ± 18 мм рт.ст.; $p < 0,007$) и системного сосудистого сопротивления (24 ± 8 до 15 ± 6 ед. Вуда; $p < 0,003$); увеличение минутного сердечного выброса ($3,4 \pm 0,7$ до $4,1 \pm 0,8$ л/мин; $p < 0,009$) и систолического объема крови (40 ± 9 до 54 ± 14 мл; $p < 0,008$). B. Bednarz и соавторы (2004) установили повышение способности переносить физическую нагрузку (99 ± 103 по сравнению с 70 ± 99 с в группе плацебо) у пациентов (21 участник) с хронической застойной СН II–III ФК по NYHA после перорального приема 9 г/сут L-аргинина в течение 7 дней.

Улучшение вызванной потоком крови ЭЗВД при приеме 6 г L-аргинина установлено J.P. Lekakis и соавторами (2002) в проспективном рандомизированном двойном слепом испытании с участием 35 пациентов с АГ. Прием L-аргинина значительно улучшил дилатацию плечевой артерии, обусловленную кровотоком ($5,9 \pm 5,4$ % по сравнению с $1,7 \pm 3,4$ %; $p = 0,008$).

Биодоступность NO снижается при инфаркте миокарда. В. Bednarz и соавторы (2005) в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 792 пациентов (средний возраст – 64 года, 551 участник мужского пола), начавших через 24 ч после возникновения ИМ с элевацией сегмента ST пероральный прием L-аргинина в дозе 3 г 3 раза в сутки курсом 30 дней, выявили позитивную тенденцию в отношении возникновения значительных клинических событий (у 24 % пациентов в сравнении с 27 % группы плацебо). Терапия L-аргинином хорошо переносилась.

У пациентов с острым коронарным синдромом отмечается активация периферических Т-лимфоцитов, повышение уровня белков острой фазы и усиление оксидативного стресса. J. George и соавторы (2004), исследовав пациентов с нестабильной стенокардией, подвергшихся перкутанному коронарному вмешательству (ПКВ) со стентированием, выявили снижение системного роста активации периферических Т-лимфоцитов и маркеров оксидативного стресса, вызванного повреждением сосудистой стенки при проведении ПКВ, через 1 мес. терапии L-аргинином в дозе 6 г/сут, начатой сразу же после установления стента. Р. Lucotti и соавторы (2009) в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 64 подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ) пациентов с ССЗ без СД 2-го типа установили снижение уровня ADMA ($p < 0,01$), показателей ЭД наряду с повышением уровня цГМФ ($p < 0,01$), соотношения L-аргинин/ADMA ($p < 0,0001$) при пероральном приеме в течение 6 мес. L-аргинина в дозе 6,4 г/сут. Также отмечалось повышение индекса чувствительности к инсулину ($p < 0,05$) и уровня адипонектина ($p < 0,01$), снижение уровней ИЛ-6 и MCP-1.

Одной из возможных причин неудач терапевтического ангиогенеза и клеточной терапии считается ЭД и снижение биодоступности NO. У пациентов с ИБС с одновременным поражением 3 сосудов и тяжелым диффузным поражением левой передней нисходящей артерии, подвергшихся АКШ, М. Ruel и соавторы (2008) выявили улучшение перфузии и сократимости передней стенки миокарда наряду с тенденцией к меньшему возникновению перфузионных дефектов после курса 10 инъекций сосудистого эндотелиального фактора роста в сочетании с пероральным приемом в течение 3 мес. L-аргинина в дозе 6 г/сут.

Эффект применения L-аргинина относительно реактивности церебральных сосудов на CO_2 исследован С. Zimmermann и R.L. Haberl (2003), установившими существенное повышение вазомоторной реактивности (с 42 ± 8 до 52 ± 14 %; $p = 0,005$) после инфузии 30 г L-аргинина у 22 пациентов с факторами риска ССЗ и нарушением вазомоторной

реактивности ($< 50\%$) при отсутствии экстра- или интракраниальных стенозов. В исследовании 2004 г. С. Zimmermann и соавторы установили увеличение средней скорости кровотока на $28 \pm 10\%$ по сравнению с $22 \pm 10\%$ в группе контроля после инфузии 30 г L-аргинина у 55 пациентов (средний возраст – $63 \pm 8,5$ года) с факторами риска ССЗ. Причем у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе выявлен более сильный ответ на L-аргинин по сравнению с пациентами без предшествующих цереброваскулярных событий. М. Okamoto и соавторы (2001), обследовав 20 пациентов пожилого возраста (средний возраст – $70,2 \pm 2,8$ года), установили снижение среднего АД и увеличение скорости мозгового кровотока после внутривенной инфузии 500 мг/кг L-аргинина монохлорида в течение 30 мин.

В последнее время проведено несколько исследований эффективности L-аргинина при наследственных синдромах, сопровождающихся развитием инсульта. Так, Y. Toribe и соавторы (2007) при внутривенном применении L-аргинина ($0,5$ г/кг массы тела) через 5 ч после начала эпилептического статуса у пациентки с синдромом MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes – митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) установили уменьшение патологических энцефалографических изменений, укорочение длительности эпилептического статуса; отмечалось быстрое клиническое восстановление с меньшим периодом госпитализации. F. Moutaouakil и соавторы (2009) сообщают о полном и быстром исчезновении инсультоподобных эпизодов у ребенка в возрасте 12 лет с синдромом MELAS после перорального применения L-аргинина в дозе $0,4$ мг/кг массы тела в сутки.

N. Nagaya и соавторы (2001) установили позитивный эффект L-аргинина на гемодинамику и способность переносить физическую нагрузку у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, принимавших перорально L-аргинин $0,5$ г/10 кг массы тела 3 раза в сутки, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (19 участников). Установлено значительное повышение концентрации L-цитруллина в плазме крови, указывающее на усиление продукции NO, снижение на 9% среднего легочного артериального давления (53 ± 4 до 48 ± 4 мм рт.ст.; $p < 0,05$) и на 16% – резистентности легочных сосудов ($14,8 \pm 1,5$ до $12,4 \pm 1,4$ ед. Вуда; $p < 0,05$), а также умеренное снижение системного АД (92 ± 4 до 87 ± 3 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Применение L-аргинина в течение 1 нед. привело к незначительному повышению максимального потребления кислорода (831 ± 88 до 896 ± 92 мл/мин; $p < 0,05$) и значительному снижению наклона кривой зависимости минутной вентиляции от продукции углекислого газа (VE/VCO_2 slope) (43 ± 4 до 37 ± 3 ; $p < 0,05$).

Эффективность применения L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких исследованиях. F. Facchinetti и соавторы (2007), обследовав 28 пациенток с преэклампсией и 46 пациенток с гестационной гипертензией, рандомизированных в группы

плацебо или внутривенного введения 20 г/сут L-аргинина в течение 5 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут в течение 2 нед. выявили значительное снижение САД и ДАД через 6 дней после лечения в группе, получавшей L-аргинин. Также отмечена тенденция к пролонгированию беременности. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 61 беременной с преэклампсией, получавшей стандартизированную диету с пониженным содержанием азота и L-аргинин 3 г/сут в течение 3 нед. в дополнение к стандартной терапии, K. Rytlewski и соавторы (2005) установили значительное снижение уровней САД (до $134,2 \pm 2,9$ по сравнению с исходным уровнем $143,1 \pm 2,8$ мм рт.ст.; $p < 0,01$), ДАД (до $81,6 \pm 1,7$ по сравнению с исходным уровнем $86,5 \pm 0,9$ мм рт.ст.; $p < 0,01$), среднего АД (до $101,8 \pm 1,5$ по сравнению с исходным уровнем $108,0 \pm 1,2$ мм рт.ст.; $p < 0,01$) на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) и уровня L-цитрулина в плазме крови. I. Neri и соавторы (2006) отметили снижение САД и ДАД после внутривенного введения 20 г L-аргинина 62 беременным (возраст – 16–45 лет) на сроке 24–36 нед. с гестационной гипертензией (32,2 % получали антигипертензивное лечение до начала исследования). L-аргинин хорошо переносился.

L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием 83 беременных с преэклампсией K. Rytlewski и соавторы (2006) установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии у пациенток, получавших в дополнение к стандартной терапии L-аргинин 3 г/сут, начиная с 3-й недели терапии. Терапия L-аргонином способствовала существенному повышению индекса пульсации средней мозговой артерии и цереброплацентарного коэффициента. Продолжительность беременности и оценка новорожденных по шкале Апгар также была выше в группе лечения. N. Zhang и соавторы (2007), исследовав 25 беременных с гестационной гипертензией и внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП), получавших L-аргинин в дополнение к стандартной терапии, установили заметное снижение систолидиастолического соотношения, пульсового индекса и индекса резистентности. Содержание NO в крови матери и плода было значительно выше, чем в группе, получавшей только стандартную терапию. Масса тела новорожденных от матерей, получавших L-аргинин, была на уровне контрольной группы ($2,9 \pm 0,3$ по сравнению с $3,0 \pm 0,3$ кг; $p = 0,18$) и существенно выше, чем в группе стандартной терапии ($2,7 \pm 0,3$ кг; $p = 0,006$). Эти данные дополняют результаты исследования P. Sieroszewski и соавторов (2004), назначавших перорально 3 г/сут L-аргинина в течение 20 дней 78 беременным с установленной ВЗРП: в группе получавших L-аргинин отмечалась большая масса тела новорожденного (средняя масса тела – 2823 г по сравнению с 2495 г в группе не применявших L-аргинин; $p = 0,027$), доля новорожденных с задержкой внутриутробного развития была меньше

(29 % по сравнению с 73 % в группе не получавших лечение L-аргинином). Х.М. Xiao и Л.Р. Li (2005), обследовав 30 беременных с асимметричной формой ВЗРП, установили, что применение L-аргинина в дополнение к стандартной терапии обусловило значительное повышение уровня NO_2^- и NO_3^- в сыворотке крови матери ($p < 0,01$) и массы тела новорожденного ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациенток, получавших только стандартную терапию.

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения свойств L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии.

7.3.1.2 Производные ксантина (Латрен, пентоксифиллин)

Состав: пентоксифиллин, растворенный в растворе Рингера лактатном. 100 мл раствора содержат 50 мг пентоксифиллина.

Преимущества: готовая лекарственная форма, изготовленная с использованием современных технологий фармацевтического производства, благодаря чему исключены технические ошибки или инфицирование раствора при изготовлении его *ex tempore*.

Фармакодинамика. Активный компонент препарата – пентоксифиллин, периферический вазодилатор из группы пуринов. Ингибирует фосфодиэстеразу, повышает содержание циклического 3,5-АМФ в гладкомышечных клетках сосудов (вазодилатация, снижение ОПСС), тромбоцитах (снижение агрегации) и АТФ в эритроцитах (снижение агрегации, увеличение эластичности), головном мозге (улучшение биоэлектрической деятельности центральной нервной системы). Раствор Рингера лактатный нормализует электролитный состав плазмы крови.

Благодаря снижению постнагрузки возрастает систолический и минутный объем сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Расширение коронарных артерий сопровождается антиангинальным эффектом. Расширяя сосуды легких, препарат улучшает оксигенацию крови.

Показания. Нарушения периферического кровообращения: перемежающаяся хромота, диабетическая ангиопатия, облитерирующий эндартериит, синдром и болезнь Рейно. Нарушения трофики тканей: посттромботический синдром, варикозное расширение вен, трофические язвы голени, гангрена, отморожения. Нарушения мозгового кровообращения; ишемический инсульт. Церебральный атеросклероз: головокружение, головная боль, нарушения памяти, нарушения сна. Дисциркуляторная энцефалопатия. Нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза. Дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха с постепенным снижением слуха.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным ксантина. Острый инфаркт миокарда. Порфирия, массивные кровотечения на момент назначения препарата или имевшие место накануне его назначения, геморрагический инсульт, крово-

излияние в сетчатку глаза. Аритмии, тяжелый атеросклероз коронарных или мозговых артерий, неконтролируемая артериальная гипотензия. Печеночная и/или почечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью.

Способ применения и дозы. Применяют внутривенно. Рекомендуемый режим дозирования взрослым и детям старше 12 лет: 200 мл (100 мг пентоксифиллина) вводят капельно в течение 90–180 мин, в дальнейшем доза препарата при струйном внутривенном введении может быть увеличена до 200–300 мг (400–500 мл). Максимальная суточная доза – 300 мг. Детям в возрасте до 12 лет доза препарата составляет 5 мг (10 мл) на 1 кг массы тела. У новорожденных следует учитывать ограничения по суммарной дозе вводимой жидкости.

Следует контролировать артериальное давление. У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, может возникнуть выраженная гипогликемия. При применении одновременно с антикоагулянтами необходим контроль за показателями свертывающей системы крови. С осторожностью применяют при склонности к артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, состоянии после недавно перенесенных оперативных вмешательств. Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата.

Осложнения: слабость, головокружение, снижение артериального давления, обморочное состояние, тахикардия, сонливость или возбуждение, потеря сознания, гипертермия, арефлексия, судороги, желудочно-кишечные кровотечения.

7.3.1.3 Растворы ГЭК

С точки зрения воздействия на систему эндотелия препараты этой группы являются достаточно уникальными.

Растворы ГЭК:

1. Препятствуют адгезии и агрегации тромбоцитов по механизму синдрома Виллебранда.

2. Влияют на механизмы свертывания крови, но в основном в силу гемодилюции.

3. При инфузии препаратов ГЭК снижается содержание в плазме факторов свертывания VII, фактора Виллебранда, увеличивается показатель протромбинового времени и длительность кровотечения.

4. Экспериментальные результаты свидетельствуют, что растворы ГЭК ингибируют активацию эндотелиальных клеток, предотвращая адгезию нейтрофилов.

5. Растворы ГЭК предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров. Молекулы ГЭК способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью капилляров.

6. Снижают количество циркулирующих адгезивных молекул при введении их больным с травматическими поражениями.

7.3.1.4 Низкомолекулярные декстраны (Реополиглюкин)

В последнее время применение препаратов этой группы резко ограничено в связи с выраженными побочными эффектами. Однако с патофизиологической точки зрения Реополиглюкин интересен уменьшением агрегации форменных элементов крови и улучшением реологических свойств крови.

7.3.1.5 L-лизина эсцинат

В сыворотке крови соль L-лизина эсцината быстро диссоциирует на ионы лизина и эсцина с проявлением всех присущих эсцину фармакологических свойств как по их спектру, так и по выраженности. Эсцин защищает от разрушения лизосомальными гидролазами гликозаминогликаны в стенках микрососудов и окружающей их соединительной ткани, нормализуя повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и оказывая антиэкссудативное, противоотечное и обезболивающее действие. Препарат повышает тонус венозных сосудов, улучшая венозный отток из полости черепа.

На основании данных нейрофизиологического мониторинга L-лизина эсцинат в комплексе ИТ эффективно купировал явления отека головного мозга у пациентов с ЧМТ.

Нами разработан и применяется метод комплексной терапии отека головного мозга с использованием нового эндотелиопротекторного препарата L-лизина эсцинат и Реосорбилакта. Использовали L-лизина эсцинат 5,0–10,0 мл 2 раза в сутки на 200,0 физ. р-ра в/в кап. в комбинации с Реосорбилактом 5–7 мл/кг.

7.3.1.6 Многоатомные спирты (Сорбилакт, Реосорбилакт, Ксилат)

Изотонический раствор сорбитола обладает дезагрегантным действием и таким образом улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. Входящий в состав Реосорбилакта хлорид кальция снижает проницаемость клеток и сосудистой стенки, предотвращает развитие воспалительных реакций.

Ксилит входит в цикл «глюкуроновая кислота – ксилулоза» и таким образом связывает пентозофосфатный цикл с обменом уриновой кислоты. Доказано, что пентозофосфатный цикл поставляет рибозофосфат или ДНК для синтеза нуклеиновых кислот. Цикл уриновой кислоты необходим для синтеза мукополисахаридов и составляющих компонентов цитомембран.

Механизм действия ксилита:

- ксилит путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником глицерофосфата, тем самым уменьшая количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-коэнзим А;
- повышая интенсивность гликолиза, ксилит усиливает образование пировиноградной кислоты, которая является необходимым источником шавелево-уксусной кислоты, способствующей окислению ацетил-коэнзима А в цикле Кребса;

- промежуточный метаболит ксилита в пентозофосфатном цикле способствует трансформации ацетил-коэнзима А в жирные кислоты;
- ксилит усиливает гликогенообразование в печени, что уменьшает мобилизацию жира на периферии;
- ксилит стимулирует секрецию инсулина.

7.4 Инфузионные анальгетики/антипиретики (парацетамол, Инфулган)

Инфулган (парацетамол для инъекций в растворе по 100,0 мл, 1 мл раствора содержит 10 мг парацетамола) оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие. Парацетамол блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) I и II только в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции.

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных ненаркотических анальгетиков. Так, в отличие от аспирина он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агрегацию тромбоцитов. В отличие от метамизола и фенилбутазона не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции на парацетамол наблюдаются редко.

Недавно получены данные, что при длительном приеме парацетамола вдвое увеличивается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола. Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших (более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей) дозах.

В ЦНС действует другой класс простагландинов (ПГ), выполняющих роль ноцицептивного нейротрансмиттера. Они образуются при участии ЦОГ-3, имеющей высокое сродство к ацетаминифену (парацетамол), оказывающему на нее ингибирующее действие. Эти новые данные говорят о целесообразности использования парацетамола для ноцицептивной блокады. Поэтому парацетамол – один из наиболее востребованных неопиоидных анальгетиков во всех областях медицины. Он применяется при разных видах боли, от слабой до умеренной, в чистом виде или в сочетании с другими анальгетиками – НПВП, трамаолом, кодеином. Эффективны и популярны готовые комбинированные препараты, включающие парацетамол/кодеин, парацетамол/трамал. Парацетамол отличается быстро наступающим анальгетическим действием, хорошей переносимостью. Результаты многочисленных исследований показали высокую эффективность парацетамола для внутривенного введения в разных областях хирургии: травматологической, гинекологической, стоматологической. Пик концентрации парацетамола в плазме крови достигается в течение 5 мин после 15-минутной инфузии, что делает выгодным его применение при необходимости быстрого устранения острой боли и последующего поддержания анальгезии.

Препарат сейчас широко применяется в странах ЕС для послеоперационного обезболивания в качестве анальгетика выбора.

Инфулган вводят внутривенно. Продолжительность инфузии должна составлять 15 мин. Максимальная разовая доза составляет 1000 мг парацетамола, максимальная суточная доза – 4 г. Интервал между введением препарата должен составлять не менее 4 часов. Продолжительность лечения не должна превышать 72 часов (3 суток), а у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) интервал между приемами должен увеличиваться до 6 часов, продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Противопоказанием для применения препарата является тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность.

Литература

1. Буланов А.Ю. // Клин. геронтол. 2003; 2: 41–7.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.
3. Горобец Е.С., Костяк О.С., Буйденко Ю.В., Феоктистов П.И. // Анест. и реаниматол. 2004; 2: 40–3.
4. Горобец Е.С., Свиридова С.П. // Анест. и реаниматол. 2001; 5: 44–7.
5. Еременко А.А. Опыт использования Гелофузина в практике реанимации и интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2001; 3.
6. Костюченко А.Л. Современная инфузионная терапия, достижения и возможности // Мир медицины. 2000; 1–2.
7. Назаретян М.К., Карапетян Ю.С., Антонян Р.К. Аутогемотрансфузия и проблема «безопасной» крови // Гематол. и трансф. 1991; 2: 22–5.
8. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Деметьева И.И., Самсонова Н.Н., Плюш М.Г., Воробьева Н.А. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000; 3: 5–12.
9. Феоктистов П.И., Горобец Е.С., Костяк О.С. // Мед. критических состояний. 2004; 6: 30–5.
10. Шестопалов А.Е., Пасько В.Г. Объемозамещающая терапия волевических нарушений препаратом «Гелофузин» у хирургических больных // Вестник службы крови России. 1999; № 4: С. 31–34.
11. Beards S.C., Watt Tracy, Edwards J. Denis, Nightingale Peter, Farragher E. Brian. Comparison of the hemodynamic and oxygen transport responses to modified fluid gelatin and hetastarch in critically ill patients: A prospective, randomized trial // Critical Care Medicine. 1994; 22: 4.
12. Berkenstadt H., Margalit N., Hadani M., Friedman Z., Segal E., Villa Y., Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery // Anesth. Analg. 2001; 92: 984–989.
13. Beyer R., Harmening U., Rittmeyer O., Zielmann S., Mielck F., Kazmaier S. and Kettler D. Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery // British Journal of Anaesthesia. 1997; 78: 44–50.
14. Boldt J., Haisch G., Suttner S. et al. Are lactate Ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? // Anesth. Analg. 2002; 94(2): 378–84.
15. Boldt J., Mengistu A., Rohm K., Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial // Critical Care. 2010; 14.
16. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2006; 20: 265–283.

17. Brodin B. et al. Decrease of plasma fibronectin concentration following infusion of gelatin-based plasma substitute in man // *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44: 529–533.
18. Campbell D.H., Koepfli J.B., Pauling L., Abrahamson N., Dandliker W., Feigen G.A., Lanni G., Le Rosen A. // *Tex. Rep. Biol. Med.* 1951; 9: 235.
19. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: a systematic review of randomized controlled trials // *Br. Med. J.* 1998; 317: 235–40.
20. Dalfino L., Giglio M.T., Puntillo F. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis // *Critical Care.* 2011; 15: R154 doi:10.1186/cc10284
21. De Backer et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(9): 779–89.
22. Dietrich H-J. // *J. Trauma.* 2003; 54: S26–S30.
23. Edwards J.D., Wilkins R.G: Atrial fibrillation precipitated by acute hypovolemia // *Br. Med. J.* 1987; 294: 283–284.
24. Edwards J. Denis, Peter Nightingale, Wilkins Robert G., Faragher E. Brian. Hemodynamic and oxygen transport response to modified fluid gelatin in critically ill patients // *Critical Care Medicine.* 1989; 17: 996–998.
25. Gropper A.L., Raisz L.G., Amspacher W.H. // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1952; 95: 521.
26. Haljamae H. Use of fluids in trauma. *International // J. Intensive Care.* 1999; 6(1): 20–30.
27. Hartman F.W., Behrmann V.G. // *JAMA.* 1953; 152: 1116.
28. Heynkes R. Gelatin without BSE infectivity can only be produced from healthy animals // *Therapiewoche.* 1996; 46: 1618–1620.
29. Himpe D., Van Cauwelaert P., Neels H., Stinkens D., Van Den Fonteyne F., Theunissen W., Muylaert P., Hermans C., Goossens G., Moeskops J., Van Hoof J., Alleman J. and Adriaensen H. Priming Solutions for Cardiopulmonary Bypass: Comparison of Three Colloids // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1991; 5, 5: 457–466.
30. Hogan J.J. // *JAMA.* 1915; 64: 721.
31. Ivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., and Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock emanuelrivers // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345, 19.
32. Jansan P.G.M., Te Velthuis H., Wildevuur W.R., Huybregts M.A.J.M., Bulder E.R., Van der Spoel H.I., Sturk A., Eijnsman L. and Wildevuur C.R.H. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits // *British Journal of Anesthesia.* 1996; 76: 13–19.
33. Jerrold H., Levy M.D. Treating Shock – Old Drugs, New Ideas // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(9): 841–3.
34. Kohler H. // *Fortschr. Med.* 1979; 97: 1809–1813.
35. Lundsgaard-Hansen P. and Tschirren B. Modified Fluid Gelatin As a Plasma Substitute // *Blood Substitutes and Plasma Expanders.* – N.Y.: Alan R. Liss. Inc., 1978. – P. 227–257.
36. Puskarich Michael A., Marchick Michael R., Kline Jeffrey A., Steuerwald Michael T. and Jones Alan E. One year mortality of patients

treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study // *Critical Care*. 2009; 13.

37. Michard F., Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence // *Chest*. 2002; 121: 2000–2008.

38. Mishler J. Synthetic plasma volume expanders – Their pharmacology, safety and clinical efficacy // *Clin. Haematol*. 1984; 13, 75.

39. Monnet X., Rienzo M., Osman D. et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill // *Crit. Care Med*. 2006; 34: 1402–7.

40. Moore F.D. *The Metabolic Care of the Surgical Patient*. – Philadelphia: Saunders, 1959. – P. 220.

41. Neff T.A., Doelberg M., Jungheinrich C. et al. // *Anesth. Analg*. 2003; 96: 1453–9.

42. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br. J. Surg*. 1995; 82: 582–7.

43. Pulimood T.B., Park G.R. // *Crit. Care*. 2000; 4(3): 151–5.

44. Ring J., Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes // *Lancet*. 1977; i: 466.

45. Salewsky et al. Der Einflub von kolloidalen Plasmaersatzmitteln auf die Freisetzung von IL-lalfa und IL-beta in humanen Vollblut in vitro // *Anaesthesist*. 1995; 44, 1.

46. Schmidt-Thome J., Mager A., Schone H.H. // *Arzneim Forsch*. 1962; 12: 378.

47. Sedrakyan A., Gondek K., Paltiel D. // *Chest*. 2003; 123(6): 1853–7.

48. Shafi S., Kauder D.R. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma // *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2004; 422: 37–42.

49. Shatney C.H., Deepika K., Militello P.R. et al: Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shok // *Arch. Surg*. 1983; 118: 804–809.

50. Takanishi D. Jr., Biuk-Aghai E., Yu M., Lurie F., Yamauchi H. The availability of circulating blood volume values alters fluid management in critically ill surgical patients // *The American Journal of Surgery*. 2009; 197: 232–237.

51. Tourtelotte D., Williams H.E. Acylated Gelatins and Their Preparations. 1958; US Patent № 2: P. 827, 419.

52. Videm V., Mollnes T.E. Human complement activation by polygeline and dextran-70 // *Scand. J. Immunol*. 1994; 39: 314–320.

53. Volume Management in Critically Ill Patients // Michard Frederic *European Cardiology*. 4, I.

54. Watkins J. et al. Complement activation by polystarch and gelatin volume expanders // *Lancet*. 1990; 335: 233.

55. Watkins J., Hardy G. Immunological implications of complement activation by plasma volume expanders: comparison of polystarch and a gelatin expander // *Fluid replacement by eloHaes*. 1990: 31–32.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Краткие сведения о кристаллоидных растворах

1. Физиологический раствор, 0,9% NaCl, normal saline

Состав. 0,9 г NaCl в 100 мл воды. Ионный состав: Na^+ 154 ммоль/л, Cl^- 154 ммоль/л

Осмолярность. 308 мосм/л.

Показания. Дегидратация, гипонатриемия, гипохлоремия, интоксикации, обширные ожоги, шок, продолжительная диарея, неукротимая рвота, острые массивные кровопотери, продолжительная лихорадка, невозможность перорального приема суточной нормы воды и электролитов, приготовление растворов лекарственных средств, промывание ран, глаз, слизистой оболочки носа, а также катетеров и систем для трансфузии.

Противопоказания. Гипергидратация, гиперхлоремия, гипернатриемия, хлоридный ацидоз, опасность развития отека мозга и легких, применение больших доз кортикостероидов, отечно-асцитический синдром. Относительным противопоказанием являются выраженные нарушения выделительной функции почек, декомпенсированные пороки сердца. Не применяют для промывания глаз при офтальмологических операциях.

Осложнения. Хлоридный ацидоз, гипергидратация, усиление выведения калия из организма.

2. Гипотонический раствор, 0,45% NaCl, half normal saline

Состав. 0,45 г NaCl в 100 мл воды. Ионный состав: Na^+ 77 ммоль/л, Cl^- 77 ммоль/л.

Осмолярность. 154 мосм/л.

Показания. Гипертоническая дегидратация (гастроинтестинальные заболевания, нарушения глотания, потеря чувства жажды, трахеобронхит, пневмония, трахеотомия, лихорадка, проливной пот, водянистый стул, гипо- и изостенурия при хронических заболеваниях почек, полиурическая стадия острой почечной недостаточности, осмотический диурез, несахарный диабет), кетоацидоз с гипернатриемией, неацидотическая (гиперосмолярная) диабетическая кома, увлажнение слизистых носа при рините.

Противопоказания. Гипергидратация, гиперхлоремия, хлоридный ацидоз, опасность развития отека мозга и легких.

Осложнения. Гипергидратация, хлоридный ацидоз.

3. Гипертонический раствор (2,5%, 7,5%) NaCl

Состав. 2,5 г NaCl в 100 мл воды. Ионный состав: Na^+ 428 ммоль/л, Cl^- 428 ммоль/л; 7,5 г NaCl в 100 мл воды. Ионный состав: Na^+ 1280 ммоль/л, Cl^- 1280 ммоль/л.

Осмолярность. 856 или 2560 мосм/л.

Показания. Показаны при интенсивной терапии гиповолемии, обусловленной шоками различной этиологии, при легочных, желудочных, кишечных кровотечениях, а также для усиления осмотического диуреза, внутрь для промывания желудка при отравлениях нитратом серебра, наружно (примочки, компрессы) при лечении некоторых воспалительных процессов и гнойных ран, в клизмах для быстрого опорожнения кишечника.

Противопоказания. Клеточная дегидратация, опасность развития гемолиза, гипокоагуляции, гипернатриемии, гипокалиемии, алкогольная интоксикация, декомпенсированная ХСН, беременность.

Осложнения. Гипернатриемия, гемолиз, тканевый некроз при паравенозном введении, гипертоническая кома, гипокалиемия.

4. 5% раствор глюкозы, 5% Dextrose

Состав. D-глюкоза (виноградный сахар) 5 г в 100 мл воды.

Осмолярность. 278 мосм/л.

Показания. Гипер- и изотоническая дегидратация, у детей для предотвращения нарушения водно-электролитного баланса во время оперативных вмешательств, интоксикация, гипогликемия, как растворитель совместимых лекарственных средств, для промывания операционного поля при проведении трансуретральной резекции предстательной железы.

Противопоказания. Гиперволемиа, гипергликемия, гиперчувствительность к декстрозе, с большой осторожностью следует применять у больных с внутриспинальными и внутриспинальными кровоизлияниями.

Осложнения. Гипотоническая гипергидратация, гипергликемия, аллергические реакции (гипертермия, кожные высыпания, ангионевротический отек, шок), центральная тошнота.

5. Раствор Рингера, Ringer's solution

Состав. 0,86 г NaCl, 0,03 г KCl, 0,048 г CaCl₂ в 100 мл воды. Ионный состав: Na⁺ 147 ммоль/л, K⁺ 4 ммоль/л, Ca²⁺ 4,5 ммоль/л, Cl⁻ 160 ммоль/л.

Осмолярность. 309 мосм/л.

Показания. Изо- и гипотоническая дегидратация и метаболический ацидоз вследствие продолжительной диареи, неукротимой рвоты, при острых массивных кровопотерях, при шоке, обширных ожогах, отравлениях разной этиологии, применяют наружно для промывания ран.

Противопоказания. Тромбофлебиты, гиперкоагуляция, выраженное нарушение выделительной функции почек, декомпенсированные пороки сердца, угроза отека мозга и легких, гиперхлоремия, гипернатриемия, гипергидратация, метаболический алкалоз.

Осложнения. Изо- и гипертоническая гипергидратация, метаболический алкалоз.

6. Раствор Рингера – Локка

Состав. 0,9 г NaCl, 0,42 г KCl, 0,24 г CaCl_2 , 0,2 г NaHCO_3 , 0,1 г глюкозы в 100 мл воды. Ионный состав: Na^+ 140 ммоль/л, K^+ 2,6 ммоль/л, Ca^{2+} 2 ммоль/л, Cl^- 143 ммоль/л, HCO_3^- 2 ммоль/л.

Осмолярность. 300 мосм/л.

Показания. См. р-р Рингера.

Противопоказания. См. р-р Рингера.

Осложнения. См. р-р Рингера.

7. Раствор Рингера лактатный, Ringer's Lactate

Состав. 0,6 г NaCl, 0,04 г KCl, 0,04 г CaCl_2 , 0,32 г $\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$ в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 130 ммоль/л, K^+ 4 ммоль/л, Ca^{2+} 2 ммоль/л, Cl^- 109 ммоль/л, лактат 28 ммоль/л.

Осмолярность. 273 мосм/л.

Показания. Изо- и гипотоническая дегидратация при рвоте, диарее, недостаточном поступлении жидкости в организм, желчных и кишечных свищах, нормализация водно-электролитного баланса при подготовке больных к оперативному вмешательству и в послеоперационном периоде, метаболический ацидоз.

Противопоказания. Гиперволемия, гипернатриемия, гиперкалиемия, гиперхлоремия, гипертоническая дегидратация, алкалоз, лактат-ацидоз, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения функции сердца и/или почек, печеночная недостаточность (из-за уменьшения образования гидрокарбоната из лактата), отек легких, тромбофлебиты, гиперкоагуляция, декомпенсированные пороки сердца.

Осложнения. Изо- и гипертоническая гипергидратация, метаболический алкалоз.

8. Раствор Хартманна

Состав. 0,6 г NaCl, 0,04 г KCl, 0,02 г CaCl, 0,02 г MgCl, 0,02 г CaCl, 0,303 г натрия лактата в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 130 ммоль/л, K^+ 5,4 ммоль/л, Ca^{2+} 1,36 ммоль/л, Mg^{2+} 1,0 ммоль/л, Cl^- 112 ммоль/л, лактат 28,0 ммоль/л.

Осмолярность. 276 мосм/л.

Показания. Восполнение дефицита интерстициальной жидкости и частично – на 20% – ОЦК. Гиповолемия, изо- и гипотоническая дегидратация при нормальном КОС или компенсированном ацидозе, интоксикации, при обширных ожогах, шоке, острых массивных кровопотерях в комплексном применении с коллоидными растворами в соотношении 3 : 1 или 2 : 1, диабетический кетоацидоз, сепсис, перитонит, периоперационное поддержание водно-электролитного баланса.

Противопоказания. Гипергидратация, гипертоническая дегидратация, гиперкалиемия, гиперхлоремия, гипернатриемия, хлоремический ацидоз, лактат-ацидоз, гипермагниемия, опасность развития отека мозга и легких, печеночная недостаточность. Следует помнить о химической

несовместимости с рядом препаратов, в частности с антибиотиками, аминокaproновой кислотой, тиопенталом натрия. При одновременном или фоновом применении кортикостероидов, ингибиторов АПФ, калийсберегающих диуретиков возможна гиперкалиемия.

Осложнения. Хлоридный ацидоз, гипергидратация, возможность развития алкалоза, развитие отека легких и мягких тканей при проявлении функциональной недостаточности со стороны почек и/или сердца. Возможны осложнения при применении сердечных гликозидов (токсический эффект) на фоне инфузии раствора Хартаманна из-за наличия ионов Ca^{2+} .

9. Лактосол

Состав. 0,62 г NaCl, 0,03 г KCl, 0,0316 г CaCl_2 , 0,01 г MgCl_2 , 0,336 г $\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$ в 100 мл воды. NaHCO_3 в кол-ве до pH 6,0–8,2.

Ионный состав: Na^+ 140 ммоль/л, K^+ 4 ммоль/л, Ca^{2+} 1,5 ммоль/л, Mg^{2+} 1 ммоль/л, Cl^- 116 ммоль/л, лактат 30 ммоль/л, HCO_3^- 4 ммоль/л.

Осмолярность. 300 мосм/л.

Показания. См. р-р Рингера лактатный.

Противопоказания. См. р-р Рингера лактатный.

Осложнения. См. р-р Рингера лактатный.

10. Дисоль

Состав. 0,6 г NaCl, 0,2 г CH_3COONa в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 117 ммоль/л, Cl^- 103 ммоль/л, ацетат 15 ммоль/л.

Осмолярность. 235 мосм/л.

Показания. Коррекция гиперкалиемии и ее последствий при дегидратации и интоксикациях, возникающих при различных инфекционных заболеваниях (острая дизентерия, пищевые токсикоинфекции, холера Эль-Тор). До устранения гиперкалиемии.

Противопоказания. Угроза развития отека мозга и легких, гипергидратация.

Осложнения. Гипергидратация, гипокалиемия, гипернатриемия.

11. Ацесоль

Состав. 0,5 г NaCl, 0,1 г KCl, 0,2 г CH_3COONa в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 109 ммоль/л, K^+ 13 ммоль/л, Cl^- 98 ммоль/л, ацетат 22 ммоль/л.

Осмолярность. 240 мосм/л.

Показания. См. Дисоль. Применяют после устранения гиперкалиемии.

Противопоказания. Гиперкалиемия, угроза развития отека мозга и легких, тяжелые заболевания почек.

Осложнения. Гипергидратация, гиперкалиемия.

12. Хлосоль

Состав. 0,475 г NaCl, 0,15 г KCl, 0,36 г CH_3COONa в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 125 ммоль/л, K^+ 20 ммоль/л, Cl^- 101 ммоль/л, ацетат 44 ммоль/л.

Осмолярность. 290 мосм/л.

Показания. См. Ацесоль. Более эффективен при метаболическом ацидозе.

Противопоказания. См. Ацесоль.

Осложнения. См. Ацесоль.

13. Трисоль

Состав. 0,5 г NaCl, 0,1 г KCl, 0,4 г NaHCO_3 в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 133 ммоль/л, K^+ 13,4 ммоль/л, Cl^- 99 ммоль/л, HCO_3^- 47,6 ммоль/л.

Осмолярность. 293 мосм/л.

Показания. См. Хлосоль.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гиперкалиемия, почечная недостаточность, ХСН.

Осложнения. Отеки, тахикардия, озноб, гиперкалиемия.

14. Квартасоль

Состав. 0,475 г NaCl, 0,15 г KCl, 0,1 г NaHCO_3 , 0,26 г CH_3COONa в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 112 ммоль/л, K^+ 20 ммоль/л, Cl^- 101 ммоль/л, HCO_3^- 12 ммоль/л, ацетат 19 ммоль/л.

Осмолярность. 264 мосм/л.

Показания. См. Хлосоль.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гиперкалиемия, почечная недостаточность, ХСН.

Осложнения. Гипергидратация, гиперкалиемия, алкалоз.

15. Раствор Дарроу

Состав. 0,4 г NaCl, 0,267 г KCl, 0,594 г натрия лактат в 100 мл воды.

Ионный состав: Na^+ 121 ммоль/л, K^+ 36 ммоль/л, Cl^- 112 ммоль/л, лактат 53 ммоль/л.

Осмолярность. 314 мосм/л.

Показания. Дегидратационный синдром с гипокалиемией в связи с экстраренальными потерями преимущественно в связи с дисфункцией ЖКТ в верхнем и нижнем отделах (рвота, эвакуация желудочного содержимого по назогастральному зонду, что вызывает развитие алкалоза Дарроу, диарея, тонкокишечная аденокарцинома, кишечные свищи, эвакуация желчи по дренажу, потери в связи со свищами поджелудочной железы, по энтеростоме, цекостоме). Ренальные потери с развитием существенной гипокалиемии при чрезмерном использовании петлевых диуретиков, осмотических диуретиков; осмодиурез при гипергликемии, полиурическая фаза ОПН, несахарный диабет, первичный и/или вторичный гиперальдостеронизм.

Противопоказания. Гиперволеия, гипернатриемия, гиперкалиемия, гиперхлоремия, острая гипертоническая дегидратация, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, декомпенсированная форма

метаболического ацидоза. Эклампсия. Печеночная недостаточность, почечная недостаточность. Тромбофлебит, состояния с повышенной свертываемостью крови.

Осложнения. Хлоридный ацидоз, нарушения ритма сердца в связи с гиперкалиемией, кожные высыпания, болезненность по ходу вены, через которую проводится инфузия раствора. Обязателен мониторинг электролитов и креатинина.

16. Поляризующий раствор, ГИК

Состав. 0,5 г KCL, 5 г декстрозы в 100 мл воды. Ионный состав: K^+ 67 ммоль/л, CL^- 67 ммоль/л.

Осмолярность. 412 мосм/л.

Показания. Тахикардия, экстрасистолическая аритмия, обусловленная гипокалиемией, в том числе интоксикация сердечными гликозидами, тяжелая гипокалиемия (концентрация калия в сыворотке крови менее 2,5 ммоль/л).

Противопоказания. Гипергликемия, острая и хроническая почечная недостаточность, полная блокада сердца, гиперкалиемия, метаболические нарушения (ацидоз, гиповолемия с гипонатриемией), гипергидратация, отек мозга, нелеченая болезнь Аддисона, гиперчувствительность к глюкозе. Препарат не вводят одновременно с препаратами крови.

Осложнения. Гипофосфатемия, гипомагниемия, гиперкалиемия, гипергликемия, гипонатриемия, тошнота, боль в животе, брадикардия, нарушение проводимости сердца, аритмия, экстрасистолия, артериальная гипотензия, аллергические реакции, гипергидратация, боль в животе, парестезии.

17. Натрия гидрокарбонат, sodium bicarbonate

Состав. 4 г $NaHCO_3$ в 100 мл воды.

Осмолярность. 952 мосм/л.

Показания. Некомпенсированный метаболический ацидоз при интоксикациях различной этиологии, тяжелом течении послеоперационного периода, обширных ожогах, шоке, диабетической коме, длительной диарее, неукротимой рвоте, острых массивных кровопотерях, тяжелых поражениях печени и почек, длительных лихорадочных состояниях, тяжелой гипоксии новорожденных. Абсолютным показанием является снижение pH крови ниже 7,2.

Противопоказания. Метаболический или респираторный алкалоз, гипокалиемия, гипернатриемия.

Осложнения. Гипералкалоз, тетанические судороги, гипернатриемия, гиперосмия.

18. Сода-буфер

Состав. 4,2 г $NaHCO_3$ в 100 мл воды. Вспомогательные вещества: этилен-диамин-тетрауксусной кислоты динатриевая соль, диоксид углерода.

Осмолярность. 1000 мосм/л.

Показания. См. Натрия гидрокарбонат. Преимущества: раствор, доведенный до показателя pH 7,3–7,8, предупреждает скачкообразное охлаждение и обеспечивает плавную коррекцию ацидоза при одновременном увеличении щелочных резервов крови.

Противопоказания. См. Натрия гидрокарбонат.

Осложнения. См. Натрия гидрокарбонат.

19. Гликостерил Ф5

Состав. В 100 мл раствора содержится: 0,8 г NaCl, 0,0363 г KCl, 0,0242 г CaCl₂, 0,0254 г MgCl₂, фруктоза – 5 г.

Ионный состав: Na⁺ 137 ммоль/л, K⁺ 4 ммоль/л, Ca²⁺ 1,65 ммоль/л, Mg²⁺ 1,25 ммоль/л, Cl⁻ 146,69 ммоль/л.

Осмоляльность. 568 мосм/л.

Показания. Как компонент регидратационной терапии и альтернативный по отношению к глюкозе «энергоноситель» для частичной компенсации потребности в углеводах в комплексной терапии при изо- и гипотонической дегидратации вследствие неукротимой рвоты, диареи, в условиях развития кишечной непроходимости, перитонита. Комплексная терапия у больных сахарным диабетом и с другими нарушениями утилизации глюкозы, при условии сохранения нормального КЩС крови или умеренного алкалоза.

Противопоказания. Гиперволемия, сердечная недостаточность, интоксикация метанолом, декомпенсированный метаболический ацидоз. Непереносимость фруктозы.

Осложнения. Аллергические реакции (кожные и системные проявления, гипертермия), колебания артериального давления, отеки, дисэлектролитемия, умеренный транзиторный лактат-ацидоз, гипергидратация. При превышении скорости введения (> 30 мл/кг/сутки) возможно развитие тахикардии, повышение артериального давления, одышка, головная боль, боль за грудиной и в области живота. Препарат нельзя смешивать с фосфат- и карбонатсодержащими растворами!

20. Гликостерил Ф1

Состав. В 100 мл раствора содержится 0,8 г NaCl, 0,0298 г KCl, 0,0363 г CaCl₂, 0,0254 г MgCl₂, фруктоза – 10 г.

Ионный состав: Na⁺ 137 ммоль/л, K⁺ 4 ммоль/л, Ca²⁺ 1,65 ммоль/л, Mg²⁺ 1,25 ммоль/л, Cl⁻ 146,69 ммоль/л.

Осмоляльность. 845 мосм/л.

Показания. Для парциального парентерального питания на фоне изо- и гипотонической дегидратации в составе комплексной терапии состояний, сопровождающихся неукротимой рвотой, профузной диареей, при кишечной непроходимости, острой массивной кровопотере, терапии ожоговой болезни. Применяется для компенсации потребности в углеводах, при инсулиновой резистентности, при сахарном диабете для инициирования гликогенеза и коррекции метаболизма глюкозы при условии показателей КОС в пределах нормы или умеренных сдвигах в сторону алкалоза.

Противопоказания. Гиперволемиа, гипертоническая дегидратация, интоксикация метанолом, декомпенсированный метаболический ацидоз, выраженная лактатемия, чувствительность к фруктозе.

Осложнения. См. Гликостерил Ф5.

21. Стерофундин ИЗО

Состав. 0,68 г NaCl, 0,30 г KCl, 0,37 г CaCl, 0,02 г MgCl₂, 0,327 г натрия ацетата, к-та L-малоновая – 0,67 г в 100 мл воды.

Ионный состав: Na⁺ 140 ммоль/л, K⁺ 4 ммоль/л, Ca²⁺ 2,5 ммоль/л, Mg²⁺ 1,0 ммоль/л, Cl⁻ 127 ммоль/л, ацетаты – 24,0 ммоль/л, малаты – 5,0 ммоль/л.

Осмолярность. 304 мосм/л.

Показания. Гипотоническая дегидратация, изотоническая дегидратация, восполнение внеклеточного объема жидкости, когда имеется угроза развития ацидоза или ацидоз. Частичное покрытие энергзатрат организма, разведение растворов лекарственных средств и концентрированных растворов электролитов, комплексная терапия при ожоговой болезни, массивной кровопотере, шоках различного генеза.

Противопоказания. Гиперволемиа; тяжелая застойная сердечная недостаточность; почечная недостаточность с олигурическим или анурическим синдромом; выраженный общий отек; гиперкалиемиа; гиперкальциемиа; метаболический алкалоз.

Осложнения. Гипертоническая дегидратация, гипергидратация, гипернатриемиа, гипокалиемиа, гиперхлоремия, состояния, требующие ограничения потребления натрия – сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, отек легких, выраженная почечная недостаточность, эклампсия, некупируемая гипергликемия.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Краткие сведения о коллоидных растворах

1. Альбумин 5%, 10%, 20%, Albumin human

Физико-химические свойства. КОД 5 % – около 20 мм рт.ст., изоонкотичен плазме.

Волюмический эффект 20–460 %.

Состав. Основное активное вещество – альбумин человеческий.

Показания. Травматический и операционный шок, ожоги, сопровождающиеся дегидратацией, гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, цирроз печени, поражения ЖКТ (язвенная болезнь, опухоли, нарушение проходимости желудочно-кишечного анастомоза), острый панкреатит, отек мозга, длительные нагноительные процессы, дистрофия, нефропатический синдром.

Дозировка. Растворы альбумина (5%, 10%) вводятся в объеме 200–300 мл; при необходимости доза альбумина (5%) может быть увеличена до 800 мл; разовая доза альбумина (20%) ограничена 100 мл; раствор альбумина (5%) вводится со скоростью не более 50–60 капель/минуту; скорость ввода альбумина (10%, 20%) не должна превышать 40 капель/минуту.

Осложнения. У ранее сенсибилизированных лиц возможно проявление побочных действий в виде аллергических реакций разной степени тяжести. К аллергическим реакциям и осложнениям склонны люди, находящиеся в группе риска: больные, имеющие указания в анамнезе на непереносимость внутривенных вливаний плазмозаменителей, вакцин, лекарственных средств и сывороток.

2. Лактопротеин-С (lactoprotein-C)

Физико-химические свойства. Теоретическая осмолярность 1020 мосмоль/л; pH 6,2–7,4.

Состав. Альбумин человеческий 50 г, сорбитол 60 г, натрия лактат 21 г, натрия хлорид 8 г, кальция хлорид 0,1 г, калия хлорид 0,075 г, натрия гидрокарбонат 0,1 г, вода для инъекций до 1 л.

Ионный состав 1 л препарата: Na^+ 343,5 ммоль, K^+ 1,0 ммоль, Ca^{2+} 0,9 ммоль, Cl^- 139,7 ммоль, HCO_3^- 1,2 ммоль, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ 187,4 ммоль.

Теоретическая осмолярность 1020 мосмоль/л; pH 6,2–7,4.

Показания. Применяют для коррекции нарушений КОР и гипопроteinемии, улучшения микроциркуляции и гемодинамики, уменьшения интоксикации:

- при травматическом, операционном, гемолитическом и ожоговом шоке, ожоговой болезни;
- тяжелых полостных операциях;
- гипопроteinемии и гипоальбуминемии, развивающихся при дистрофии, нефротическом синдроме;
- циррозе печени;
- длительных нагноительных процессах;
- различных инфекционных поражениях, эксикозах, вызванных желудочно-кишечными заболеваниями;
- сепсисе, тяжелых формах бактериальных и вирусных инфекций;
- кишечной непроходимости;
- хроническом гепатите;
- в комплексном лечении онкогематологических больных, получающих программное цитостатическое лечение;
- в комплексной терапии различных групп больных с печеночной патологией.

Дозировка. При травматическом, ожоговом, послеоперационном и гемолитическом шоке – по 400–600 мл (6,5–10,0 мл/кг) 1 или 2 раза в сутки, вначале струйно, потом капельно (под контролем диуреза); при хроническом гепатите – по 200 мл (3,5 мл/кг) капельно; повторно –

ежедневно или через день на протяжении 3–5 дней (под контролем диуреза, показателей функции печени и КОР); в предоперационный период и после хирургических вмешательств – по 200–400 мл (3,5–7,0 мл/кг) капельно, 1 или 2 раза в сутки на протяжении 3–5 дней.

Осложнения. Боль в поясничной области, аллергические реакции (лихорадка, крапивница и др.). Раздражение периферических вен в местах введения. Тошнота, вздутие кишечника, боль в животе. Алкалоз, дегидратация.

3. Реополиглюкин (реомакродекс)

Физико-химические свойства. Осмолярность: 342 мосм/л, волемический эффект 140 %, продолжительность действия (ч) 3–4, ОБК 4,0–5,5, КОД 90 мм рт.ст.

Состав. 100 мл раствора содержат: декстран 40 с молекулярной массой 35 000–45 000 10 г, натрия хлорид 9 г, вода для инъекций.

Показания. Шок (травматический, ожоговый, септический, кардиогенный, анафилактический); операции на сердце, проводимые с использованием аппарата искусственного кровообращения (для добавления к перфузионной жидкости); тромбоэмболические осложнения и облитерирующие заболевания сосудов; синдром длительного сдавливания; гнойно-септические состояния; заболевания сетчатки и зрительного нерва, воспалительные процессы роговицы и сосудистой оболочки; замещение объема плазмы при кровопотере в педиатрии.

Дозировка. С целью предупреждения и лечения нарушений капиллярного кровообращения, связанных с травматическим, ожоговым и операционным шоком, применяют внутривенно капельно 200, 400, 1000 или 1500 мл реополиглюкина в течение 30–60 минут. В сердечно-сосудистой хирургии вводят до операции внутривенно капельно по 10 мл на 1 кг массы больного, во время операции 400–500 мл и в течение 5–6 дней после операции по 10 мл/кг на введение. Скорость внутривенного введения определяется показаниями и тяжестью состояния больного.

При операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения препарат добавляют к крови из расчета 10–20 мл/кг.

Для дезинтоксикации вводят внутривенно капельно 400–1000 мл, при необходимости можно в этот же день ввести дополнительно 400–500 мл. В последующие 5 дней назначают по 400 мл в день капельно.

Детям при различных формах шока вводят по 5–10 мл на 1 кг массы (до 15 мл/кг). При сердечно-сосудистых операциях детям до 2–3 лет назначают по 10 мл на 1 кг массы 1 раз в сутки в течение 1 часа, до 8 лет – по 7–10 мл/кг 1–2 раза в сутки, до 13 лет – по 5–7 мл/кг 1–2 раза в сутки и старше 14 лет – дозу для взрослых. Для дезинтоксикации вводят по 5–10 мл/кг в течение 1–1,5 часа.

Осложнения. Кожный зуд, высыпания, отек Квинке, анафилактический шок. Артериальная гипертензия. При быстром введении декстранов в больших объемах можно спровоцировать так называемый

декстрановый синдром – повреждение легких, почек, и гипокоагуляцию. Гиперкалиемия, олигурия, анурия.

4. Полиглюкин (Рондекс, Dextran, Dextravan, Expandex, Macrodex, Polyglucinum)

Физико-химические свойства. Осмолярность 308 мосм/л, волемический эффект 120 %, продолжительность действия (ч) 4–6, ОВК 2,8–4,0, КОД 58,8 мм рт.ст., pH 4,5–6,5.

Состав. Декстрана с молекулярной массой от 50 000 до 70 000 – 60 г, натрия хлорида – 9 г, воды для инъекций до 1 л.

Показания. Лечение геморрагического, травматического, ожогового, токсического и кардиогенного шока; подготовка больных к операции с целью дезинтоксикации при ожогах и других состояниях, сопровождающихся интоксикацией.

Дозировка. Перед переливанием проводят биологическую пробу (после введения 5–10 кап. делают 3 мин перерыв, затем переливают еще 10–15 кап. и после такого же перерыва при отсутствии симптомов реакции (учащение пульса, снижение артериального давления, гиперемия кожи, затруднение дыхания) продолжают переливание. При развившемся шоке или острой кровопотере – внутривенно струйно 0,4–2 л (5–25 мл/кг). После повышения артериального давления до 80–90 мм рт.ст. обычно переходят на капельное введение со скоростью 3–3,5 мл/мин (60–80 кап/мин). Возможен внутриартериальный способ введения (в тех же дозировках).

Осложнения. См. Реополиглюкин.

5. Полифер (Polypherum)

Физико-химические свойства. Гиперосмотический раствор с осмолярностью 340–370 мосм/л.

Состав. 6% раствор декстрана с молекулярной массой от 50 000 до 70 000 в изотоническом растворе натрия хлорида, содержащий ионы железа.

Показания. Шок, развивающийся в результате травмы, острая кровопотеря, операционный шок, сопровождающийся выраженной кровопотерей, послеоперационный период с целью профилактики шока и стимуляции гемопоэза, наряду с гемотранфузиями для восполнения кровопотери при плановых и экстренных операциях.

Дозировка. Необходима биологическая проба (см. Полиглюкин). Дозы и скорость введения выбирают в соответствии с показаниями к применению и состоянием пациента (артериальное и венозное давление, частота пульса и дыхания). Разовая доза – 400–1200 мл. При необходимости количество вводимого препарата может быть увеличено до 2000 мл.

Осложнения. См. Реополиглюкин.

8. Гелофузин

Физико-химические свойства. Осмолярность 274 мосм/л, КОД 34 мм рт.ст.

Состав. Атерогенный 4% раствор сукцинированного желатина. 1 полимерный контейнер с 500 мл раствора для инфузий содержит сукцинированного (модифицированного жидкого) желатина 20 г, натрия хлорида 3,5 г и натрия гидроксида 680 мг (в т.ч. ионов натрия 154 ммоль, ионов хлора 120 ммоль).

Показания. Профилактика и лечение абсолютной и относительной гиповолемии (например, вследствие геморрагического или травматического шока, периоперационной потери крови, ожогов, сепсиса); профилактика гипотензии (например, в связи с проведением эпидуральной или спинальной анестезии); гемодилюция; экстракорпоральное кровообращение (аппарат «сердце – легкие», гемодиализ).

Дозировка. Лечение легкой гиповолемии 500–1000 мл; лечение тяжелой гиповолемии 1000–2000 мл.

В экстренных, угрожающих жизни ситуациях 500 мл в виде быстрой инфузии (под давлением), затем, после улучшения параметров кровообращения, инфузия должна осуществляться в количестве, эквивалентном объемному дефициту.

Экстракорпоральное кровообращение – в зависимости от используемой системы, но обычно от 500 до 1500 мл.

Осложнения. Возможны анафилактические реакции (в 0,008–0,02 % случаев). Гелофузин не влияет на свертывание крови, однако при массивной инфузии препарата возможны нарушения свертывания, вызванные эффектом разведения.

9. Стабизол

Физико-химические свойства. Осмолярность 300 мосмоль/л, воле-мический эффект 100 %, продолжительность действия (ч) 6–8, ОВК 3, КОД 18 мм рт.ст.

Состав. 500 мл препарата содержат: гидроксизилкрахмала (ГЭК 450/0,7) 30,00 г (среднее арифметическое значение молекулярной массы М.м. = 450 000, молекулярное замещение МЗ = 0,7), хлорида натрия 4,50 г, воды инъекционной до 500 мл.

Показания. Восполнение недостающего объема крови в сосудах при состояниях недостаточного объема циркулирующей крови; профилактика и терапия гиповолемического шока в связи с ожогами, травмами, операциями: гемодилюция (например, изоволемическая гемодилюция).

Дозировка. При замещении объема крови среднесуточная доза составляет, как правило, 500–1000 мл. Лишь в исключительных случаях допускается превышение значения 20 мл/кг массы тела/сутки.

Осложнения. Анафилactoидные реакции (заболеваемость в пересчете на введенное количество единиц инфузионного раствора – около 0,085 %). Такие реакции проявляются в виде рвоты, легкого повышения температуры, чувства холода, зуда и крапивной лихорадки. Наблюда-

лись увеличение верхней подчелюстной и околоушной слюнной желез, головная боль, миалгия и периферические отеки нижних конечностей. Преходящее повышение концентрации амилазы сыворотки крови.

10. Рефортан 6% (Refortan, Hydroxyethyl starch)

Физико-химические свойства. Осмолярность: 300 мосмоль/л, волемический эффект 100 %, продолжительность действия (ч) 4–6, ОВК 1,4, КОД 28 мм рт.ст.

Состав. Гидроксиэтилкрахмал (200/0,5) 6%. Прочие ингредиенты: натрия хлорид, вода для инъекций.

Показания. Профилактика и терапия гиповолемии и шока, обусловленных операциями, инфекциями, травмами и ожогами. Терапевтическое разведение крови (гемодилюция) в лечебных целях.

Дозировка. Низкая доза – 1250 мл/сут в течение 0,5–2 ч, средняя доза – 1500 мл/сут в течение 4–6 ч, высокая доза – 2500 мл/сут, длительность инфузии – 8–24 ч.

Осложнения. См. Стабизол.

11. Рефортан 10%

Физико-химические свойства. Осмолярность 300 мосмоль/л, волемический эффект 145 %, продолжительность действия (ч) 3–4, ОВК 2,5, КОД 65 мм рт.ст.

Состав. Гидроксиэтилкрахмал (200/0,5) 10%. Прочие ингредиенты: натрия хлорид, вода для инъекций.

Показания. См. Рефортан 6%.

Дозировка. См. Рефортан 6%.

Осложнения. См. Рефортан 6%.

12. Венофундин

Физико-химические свойства. Осмолярность 309 мосм/л, волемический эффект 100 %, продолжительность действия (ч) 4–6, ОВК 1,4, КОД 31,7 мм рт.ст.

Состав. 1 литр раствора: ГЭК (130/0,42) 60 г, натрия хлорид 9 г.

Показания. Гиповолемия, гиповолемический шок (профилактика и терапия): при ожогах, травмах, операциях, септических состояниях; гемодилюция (включая изоволемическую); повышение сбора лейкоцитарной массы путем центрифугирования (в качестве дополнительного средства при лейкоферезе).

Дозировка. Максимальная суточная доза 50 мл/кг.

Осложнения. При высоких дозах может отмечаться эффект дилюции, проявляющийся снижением гематокрита, а также протеинов плазмы и факторов коагуляции. В связи с этим во время инфузии может быть снижена активность фактора Виллебранда. Время кровотечения и другие показатели свертываемости крови могут увеличиваться. Однако эти изменения значительно снижены по сравнению с таковыми при инфузии ГЭК предыдущих поколений и восстанавливаются до

исходного уровня спустя 6 ч после прекращения инфузии препарата. Передозировка препаратом Венофундин может привести к перегрузке системы кровообращения (например, к отеку легких).

13. Волювен

Физико-химические свойства. Осмолярность 308 мосмоль/л, воле-мический эффект 100 %, продолжительность действия (ч) 4–6, ОВК 1,4, КОД 36 мм рт.ст.

Состав. 1 литр раствора: ГЭК (130/0,38–0,45) 60 г, натрия хлорид 9 г.

Показания. См. Венофундин.

Дозировка. См. Венофундин.

Осложнения. См. Венофундин.

14. ГиперХАЕС

Физико-химические свойства. Осмолярность 2464 мосмоль/л; во-лемический эффект 450 %, продолжительность действия (ч) 4.

Состав. Раствор для инфузий 1000 мл: ГЭК (200/0,5) 60 г, натрия хлорид 72 г, вода для инъекций, до 1000 мл, хлористоводородная кислота 25 % (для коррекции pH) q.s., натрия гидроксид (для коррек-ции pH) q.s., Na⁺ 1232 ммоль/л, Cl⁻ 1232 ммоль/л, pH 3,5–6,0.

Показания. Первоначальное лечение на догоспитальном этапе ост-рой гиповолемии и шока путем однократного введения одной дозы препарата («малообъемная реанимация»).

Раствор предназначен для замещения объема крови и не может использоваться как заменитель крови или плазмы крови.

Дозировка. Максимальная доза – примерно 4 мл/кг (250 мл для пациента с массой тела 60–70 кг).

Осложнения. Анафилактикоидные реакции (от простого кожного вы-сыпания до нарушений кровообращения, шока, бронхоспазма и оста-новки сердца). Отек легких, бронхоспазм и остановка дыхания. Бради-кардия и тахикардия, обычно слабые, но могут быть и выраженными.

Если гипертонические растворы вводят при отсутствии выраженного гиповолемического шока, то возможно развитие преходящей гипотонии.

Вызванный обезвоживанием миелолиз ствола мозга, внутримозго-вое кровоотечение вследствие сжатия и разрыва менингеальной оболочки.

Местные реакции непереносимости: тромбоз флебит и флеботром-боз (при введении в периферические вены).

Повышение уровня амилазы плазмы крови, что может затруднять диа-гностику панкреатита.

Дозозависимое нарушение свертываемости крови.

15. Тетраспан 6

Физико-химические свойства. Осмолярность 296 мосм/л, волеми-ческий эффект 100 %, продолжительность (ч) 4–6, ОВК 1,0.

Состав. ГЭК (130/0,42) 60 г, натрия хлорид 6,25 г, калия хлорид 0,3 г, кальция хлорида дигидрат 0,37 г, магния хлорида гексагидрат

0,2 г, натрия ацетата тригидрат 3,27 г, яблочная кислота (L-яблочная кислота) 670 мг.

Показания. Профилактика и лечение относительной и абсолютной гиповолемии, шока, развивающихся вследствие кровотечения или травмы, внутриоперационных потерь крови, ожогов, сепсиса; острая нормоволемическая гемодилюция, терапевтическая гемодилюция; заполнение аппарата экстракорпорального кровообращения.

Осложнения. См. Венофундин.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Краткие сведения о многокомпонентных, полифункциональных инфузионных растворах на основе многоатомных спиртов

1. Сорбилакт

Осмолярность. 1670 мосм/л.

Состав. Раствор для инфузий 1 мл: сорбитол 200 мг, натрия лактат 19 мг, натрия хлорид 6 мг, кальция хлорид 0,1 мг, калия хлорид 0,3 мг, магния хлорид 0,2 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Ионный состав препарата: Na^+ 6,395 мг/мл (278,16 ммоль/л), K^+ 0,157 мг/мл (4,02 ммоль/л), Ca^{2+} 0,036 мг/мл (0,9 ммоль/л), Mg^{2+} 0,051 мг/мл (2,1 ммоль/л), Cl^- 3,995 мг/мл (112,69 ммоль/л), $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ 15,635 мг/мл (175,52 ммоль/л).

Показания. Дезинтоксикация, улучшение микроциркуляции, коррекция КОС, коррекция гемодинамики при травматическом, операционном, гемолитическом и ожоговом шоке (с учетом осмолярности крови и мочи), в послеоперационный период (после полостных операций, при послеоперационных парезах кишечника с профилактической и лечебной целью); острая печеночно-почечная недостаточность (в ранней стадии), хронический пиелонефрит в фазе обострения, хронический гепатит, отек головного мозга.

Дозировка. Сорбилакт вводят только капельно (не более 200 мл р-ра в сутки).

Осложнения. Алкалоз, клеточная дегидратация (вследствие гиперосмолярности р-ра).

2. Реосорбилакт

Осмолярность. 900 мосм/л.

Состав. Сорбитол 60 г/л, натрия лактат 7% 281 г/л в изотонической концентрации.

Показания. Улучшение капиллярного кровотока с целью профилактики и лечения травматического, операционного, гемолитического, токсического и ожогового шока, при острой кровопотере, ожоговой болезни; инфекционные заболевания, сопровождающиеся интоксикацией, обострением хронического гепатита; сепсис; для предоперационной подготовки и в послеоперационный период; для улучшения артериального и венозного кровообращения с целью профилактики и лечения тромбозов, тромбозов, эндартериитов; болезнь Рейно.

Дозировка. Максимальная суточная доза до 25 мл/кг.

Осложнения. Явления алкалоза (быстро проходят самостоятельно при условии немедленного прекращения введения препарата), аллергические реакции (высыпания на коже, зуд).

3. Ксилат

Осмолярность. 610 мосм/л.

Состав. Ксилитол 5 г/100 мл, натрия ацетат 0,26 г/100 мл, натрия хлорид 0,6 г/100 мл, кальция хлорид 0,01 г/100 мл, калия хлорид 0,03 г/100 мл, магния хлорид 0,01 г/100 мл, прочие ингредиенты: вода для инъекций.

Ионный состав препарата: Na^+ 134,4 ммоль/л, K^+ 4,0 ммоль/л, Ca^{2+} 0,9 ммоль/л, Mg^{2+} 1,1 ммоль/л, Cl^- 110,6 ммоль/л, CH_3COO^- 31,7 ммоль/л. Энергетическая ценность – 200 ккал/л.

Показания. Частичное покрытие потребности в углеводах, которая возникает при сахарном диабете и других нарушениях утилизации глюкозы; травматический, операционный, гемолитический и ожоговый шок (с учетом осмолярности крови и мочи); предоперационная подготовка и послеоперационный период; острая кровопотеря; ожоговая болезнь, затяжные гнойные процессы, хронические и токсические гепатиты.

Дозировка. Максимальная доза: взрослым – 2100 мл/сут или 1,5 г ксилитола/кг массы тела в сутки. Максимальная скорость инфузии – 210 мл/ч (70 капель в минуту) = 0,15 г ксилитола/кг/ч.

Осложнения. Аллергические реакции (зуд, крапивница); редко – тахикардия, повышение температуры тела, раздражение периферических вен в местах введения. Может возникнуть гипертензивная реакция.

4. Глюксид

Осмолярность. 940 мосм/л.

Состав. 100 мл раствора содержат: глюкоза 75 г/л, ксилитол 50 г/л, натрия ацетат 3 г/л, натрия хлорид 2,88 г/л, кальция хлорид 0,1 г/л, калия хлорид 0,45 г/л, дополнительные вещества: вода для инъекций.

Ионный состав препарата: Na^+ 85,9 ммоль/л, K^+ 6,0 ммоль/л, Ca^{2+} 0,9 ммоль/л, Mg^{2+} 2,1 ммоль/л, Cl^- 61,3 ммоль/л, CH_3COO^- 36,6 ммоль/л. Энергетическая ценность 500 ккал/л.

Показания. Препарат рекомендуется применять в качестве средства для возмещения потребности организма в калориях при парентеральном питании, для снижения интоксикации, коррекции нарушений

кислотно-основного равновесия при шоковых состояниях (с учетом осмолярности крови и мочи), при ожоговой болезни, затяжных гнойных процессах, заболеваниях печени, различных инфекционных заболеваний и токсикоинфекциях, в послеоперационный период.

Дозировка. Взрослым Глюксил вводят в/в капельно со скоростью 40–60 капель в минуту, то есть 1,7–2,5 мл/кг/ч или 120–180 мл/ч при массе тела 70 кг.

Максимальная доза – 1400 мл в сутки при массе тела 70 кг или 1 г ксилитола/кг массы тела/сут + 1,5 г глюкозы/кг массы тела/сут.

Максимальная скорость инфузии – 180 мл/ч при массе тела 70 кг (60 капель в минуту) или 0,125 г ксилитола/кг массы тела/ч + 0,187 г глюкозы/кг массы тела/ч.

Осложнения. Тошнота, метеоризм, диарея, боль в животе. Глюксил, как и другие гипертонические и гиперосмолярные растворы, при продолжительном введении может вызывать раздражение периферических вен в месте введения.

Препарат нельзя смешивать с фосфат- и карбонатсодержащими растворами. Глюксил нельзя использовать в качестве носителя для других препаратов. Их добавление может привести к физико-химическим изменениям Глюксила.

Наукове видання
Черній Володимир Ілліч,
Колесніков Андрій Миколайович,
Олейников Костянтин Миколайович
та ін.

РАЦІОНАЛЬНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ **(Російською мовою)**

У монографії подано тактику лікувальних заходів при гострих крововтратах на догоспітальному та госпітальному етапах. Саме інфузійній терапії належить провідна роль в усуненні волемічних порушень при різних видах шоків, а також на неї покладаються задачі з усунення метаболічних, водно-електролітних, мікроциркуляторних, кислотно-основних та інших гомеостатичних порушень, що розвиваються при шоку. У монографії викладені принципи інтенсивної інфузійної терапії з використанням «некласичних» розчинів та технологій. Висвітлені такі важливі для лікарів-неінтенсivistів аспекти, як мета-орієнтована, дезінтоксикаційна і некласична органопротекторна інфузійна терапія, а також важливість інфузійної нутритивної підтримки.

Монографія розрахована на лікарів-анестезіологів, хірургів, травматологів, урологів, акушерів-гінекологів, лікарів медицини невідкладних станів, терапевтів, лікарів сімейної медицини.

Рекомендовано до видання президією Асоціації анестезіологів України, президією Асоціації анестезіологів Донбасу, проблемною комісією з анестезіології.

Підписано до друку 30.10.12. Формат 60х84/16.

Ум. друк. арк. 11,38

Тираж 200 прим. Зам. № 201.

Видавець Заславський О.Ю.
Пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102
Тел./факс: +380 (62) 338-21-11
www.mif-ua.com, admin@mif-ua.com
www.bookvamed.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк ТОВ «Каштан»
83017, м. Донецьк, б. Шевченка, 29.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1220 від 05.02.2003