

**Министерство здравоохранения Украины
Украинский центр научной медицинской информации
и патентно-лицензионной работы**

“СОГЛАСОВАНО”

**Директор департамента
организации и развития
медицинской помощи населению
МЗ Украины**



Р.А.МОЙСЕЕНКО

2006г.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОВ В ПРАКТИКЕ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ
(методические рекомендации)**

Handwritten signature
7.796

Учреждение-разработчик

Харьковская медицинская академия
последипломного образования МОЗ Украины

Составители:

Георгиянц Маринэ Акоповна, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой
детской анестезиологии и интенсивной терапии ХМАПО,
тел. (0572) 97-41-81

Корсунов Владимир Анатольевич, к.мед.н., доцент кафедры детской
анестезиологии и интенсивной терапии ХМАПО, тел. (0572) 97-81-03

Рецензенты:

Главный детский анестезиолог МОЗ Украины, заведующий кафедрой детской
анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П.Л. Шупика, **профессор Белебезьев
Геннадий Иванович**

Заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и анестезиологии
Харьковского государственного медицинского университета, д.мед.н.,
профессор Хижняк Анатолий Антонович

Председатель проблемной комиссии «Анестезиология и интенсивная терапия»
МОЗ и АМН Украины, д.мед.н., **профессор Суслов Валентин Васильевич**

Перечень сокращений:

АД – артериальное давление
АД диаст – диастолическое артериальное давление
АД сист – систолическое артериальное давление
ОИТ – отделения интенсивной терапии
ГЭК - гидроксиэтилкрахмал
ИКДО – индекс конечно-диастолического объема
ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ИРЛЖ – индекс работы левого желудочка
ИУРЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка
КОД – коллоидно-онкотическое давление
КОС – кислотно-основное состояние
ПТИ – протромбиновый индекс
САД – среднее артериальное давление
СЗП – свежезамороженная плазма
СИ – сердечный индекс
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
МОС – минутный объем сердца
ЦВД – центральное венозное давление
ВСК – время свертывания крови
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
АВ – актуальный бикарбонат

Агир – анионная дыра
ВВ – буферные основания
ВЕ – дефицит (избыток) оснований
COPmv – коллоидное осмотическое давление в капиллярах
COPis – коллоидное осмотическое давление в интерстициальном пространстве
DO₂ – доставка кислорода
Ht - гематокрит
ИТЕО₂ – индекс тканевой экстракции кислорода
Kf – коэффициент ультрафильтрации
PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
Pis – гидростатическое давление в интерстициальном пространстве
pH – обратный десятичный логарифм концентрации ионов водорода
Pmv – внутрикапиллярное гидростатическое давление
SB – стандартный бикарбонат
SvO₂ – насыщение кислородом центральной венозной крови
VO₂ – потребление кислорода
Vf – скорость фильтрации через капилляры
Z – коэффициент отражения полупроницаемой мембраны

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Вступление	4
Общие сведения о клинической фармакологии коллоидов	5
Естественные коллоиды	7
Синтетические коллоидные плазмозаменители	11
Проведение инфузионной терапии у детей при гиповолемическом шоке вследствие обезвоживания	15
Инфузионная терапия гиповолемии с использованием “Текодеза”	20
Выводы	22
Список рекомендованной литературы	23

ВСТУПЛЕНИЕ

Гиповолемия является одним из наиболее частых компонентов критических состояний в детском возрасте. У младенцев ведущими факторами гиповолемии выступают обезвоживание и сепсис, которые могут сопровождаться не только инструментально диагностированной гиповолемией, но и шоком [1]. Шок вследствие обезвоживания остается одной из наиболее частых причин смерти младенцев в развивающихся странах [2]. В отличие от взрослых, у которых механизмы гемодинамической нестабильности существенно отличаются, гиповолемия является ведущим механизмом гемодинамических расстройств при септическом шоке у детей раннего возраста [1]. В старших возрастных группах гиповолемические состояния чаще обусловлены травмой, кровопотерей и ожогами [1]. Гиповолемия является обязательным спутником любого значительного оперативного вмешательства. Именно поэтому объёмозамещающая инфузионная терапия стала одним из самых актуальных компонентов интенсивного лечения в разных областях педиатрии.

Несмотря на безоговорочную значимость инфузионной терапии гиповолемии и ее жизнеспасающие возможности, существует определенное количество противоречий и нерешенных вопросов, которые касаются ее проведения. Одной из главных считается проблема избрания препаратов для объёмозамещения, то есть плазмозаменителей. Расширение ассортимента плазмозаменителей не только не оказывает содействия решению существующих вопросов, но и наоборот – углубляет остроту дискуссии.

Одной из наиболее современных групп плазмозаменителей являются производные гидроксиэтилкрахмала (ГЭК). Они широко используются в клинической практике «взрослой медицины», но несколько ограничено используются в педиатрии. Такое положение дел очень актуально именно для Украины, где в педиатрической интенсивной терапии до настоящего времени с целью объёмозамещения используются препараты плазмы, декстраны, а производные гидроксиэтилкрахмала медленно привлекают внимание клиницистов.

Учитывая накопленные мировой практикой данные, мы считаем, что подобная ситуация не является адекватной и требует коррекции. Мы надеемся, что предложенные методические рекомендации окажут существенную помощь клиницистам в вопросах лечения гиповолемических состояний, будут способствовать лучшей ориентации в выборе инфузионных растворов, что приведет к улучшению качества лечения критических состояний у детей.

Методические рекомендации предназначены для врачей-анестезиологов, детских анестезиологов, врачей медицины неотложных состояний, педиатров.

Методические рекомендации на эту тему подготовлены в Украине впервые.

Общие сведения о клинической физиологии и фармакологии коллоидов

Молекулы коллоидов достаточно большие и в обычных условиях плохо проникают сквозь капиллярную стенку. Введенные извне коллоиды остаются в сосудистом русле до тех пор, пока проницаемость сосудистого русла остается в пределах нормы. Передвижение жидкости и коллоидных молекул через сосудистую стенку описывается уравнением Старлинга:

$$V_f = K_f [(P_{mv} - P_{is}) - Z(COP_{mv} - COP_{is})],$$

где:

V_f – скорость фильтрации жидкости через капилляры;

K_f – коэффициент ультрафильтрации;

P_{mv} – внутрикапиллярное гидростатическое давление;

P_{is} – гидростатическое давление в интерстициальном пространстве;

Z – коэффициент отражения, который характеризует способность полупроницаемой мембраны предупреждать перемещение раствора;

COP_{mv} – коллоидное осмотическое давление в капиллярах;

COP_{is} – коллоидное осмотическое давление в интерстициальном пространстве [3].

Для удержания коллоидных растворов во внутрисосудистом пространстве коэффициент отражения Z должен быть близок к 1. В реальных условиях, даже при отсутствии патологии, величина Z значительно варьирует. Например, для легких она равняется 0,6, для мышц – 0,9. При критических состояниях величина Z уменьшается, что приводит к снижению вolemического эффекта и накоплению коллоидных молекул в интерстициальном пространстве. Тогда, вместо желаемого плазмозспандерного действия, наступает усиление интерстициального отека. Удаление коллоидов из интерстиция происходит значительно дольше, чем кристаллоидов, а персистенция отека приводит к двум неблагоприятным последствиям. Первое состоит в увеличении диаметра цилиндра Круга и замедлении диффузии кислорода от капилляра до клеток. Второе – это компрессия капилляров отеками тканей, вплоть до прекращения капиллярного кровотока.

Таблица 1

Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика различных коллоидных плазмозаменителей

Название препарата	Молекулярный вес (т.Д)	Осмолярность (мОсмоль/л)	КОД (мм рт. ст.)	Объемный эффект	Продолжительность действия (ч)	Концентрация (%)	Содержимое Na ⁺ (ммоль/л)	Содержимое Cl ⁻ (ммоль/л)	Максимальная доза (мл/кг/сут)
Альбумин 5%	66-69	300	20	1	Вариабельно	5	150	150	Без ограничений
Альбумин 20%	66-69	300	74	4	4-6	20	150	150	Без ограничений
Желатиноль	20±5	371	24	0,6	1-2	8	162	162	30
Гелофузин	30	274	33	1	3-4	4	154	120	200
Декстран 70	60-70	308	26	1,2-1,3	4-6	6	154	154	10-15
Декстран 40	30-40	308	40	1,4-1,7	3-4	10	154	154	10-15
ГЭК 200 (0,5) 6%	200	309	28	1	3-6	6	154	154	33
ГЭК 200 (0,5) 10%	200	309	64	1,4-1,5	3-6	10	154	154	20
ГЭК 450 (0,7)	450	300	18	1	4-6	6	154	154	20

Таким образом, при условии неразумного использования коллоидов, вместо улучшения перфузии тканей можно получить обратный эффект. Но не только синдром «капиллярного просачивания» - «capillary leak syndrome» и его клинические эквиваленты в виде респираторного дистресс-синдрома, отека мозга, стенок кишечника и т.п., есть фундаментом дискуссии о выборе инфузионных растворов для интенсивной терапии. Эта дискуссия, которая получила название коллоидно-кристаллоидной дилеммы или коллоидно-кристаллоидной войны, возникла свыше сотни лет назад между Конгеймом и Лихтгеймом, когда появились первые коллоидные растворы, полученные из сока акации, связана ещё и с рядом отрицательных моментов в использовании различных коллоидных плазмозаменителей. Клинико-фармакологическая характеристика основных коллоидов представлена в таблице 1.

Сторонники коллоидного восполнения отмечают, что коллоиды более быстро и эффективно увеличивают объем циркулирующей плазмы, минутный объем сердца (МОС), транспорт и потребление кислорода. Практически все коллоидные растворы положительно влияют на гемореологию [4]. В то же время у коллоидных растворов есть целый ряд как общих, так и частных (для разных групп препаратов) недостатков и отрицательных эффектов.

Практически все коллоиды, вероятно за исключением модифицированной желатины и новых производных ГЭК, способны вызвать развитие острой почечной недостаточности. [5]. В числе недостатков коллоидных растворов отмечают возможность заражения вирусным гепатитом и другими инфекциями, которые передаются парэнтеральным путем при использовании плазмы и альбумина, анафилактоидные и аллергические реакции (особенно при использовании декстранов и плазмы) [6]. Среди недостатков декстранов необходимо отметить возможность развития нефропатии - «декстрановой почки» и тяжелой почечной недостаточности, повышенную кровоточивость за

счет угнетения фактора VIII и уменьшения агрегации тромбоцитов, затруднения, которые возникают при определении групп крови [6]. Подчеркивается также высокая цена природных коллоидов, которая в 20-40 раз превышает цену кристаллоидов [6]. Несмотря на то, что в коллоидно-кристаллоидной войне еще далеко до заключения мирного соглашения, появилась новая плоскость «конфликта» - вопрос выбора оптимального коллоидного препарата – так называемая «коллоидно-коллоидная дилемма» [5].

Естественные коллоидные плазмозаменители

Группа препаратов, которые получают из человеческой донорской плазмы.

Свежезамороженная плазма (криоплазма). Наиболее ценный для клиники препарат донорской плазмы, поскольку содержит значительные концентрации факторов гемостаза, в том числе антитромбин III и протеин C. Благодаря этим свойствам криоплазма является эффективным препаратом для лечения коагулопатий. Риск развития трансфузионных осложнений достаточно высок, поэтому свежемороженая плазма не должна использоваться для коррекции гипопроотеинемии и в качестве «объемного» препарата. Использование ее в качестве иммунокорригирующего препарата не имеет достаточных научных обоснований. Существует определенный риск передачи некоторых инфекций: например, гепатита C - 1 случай на 3300 перелитых доз, гепатита B - 1 случай на 200000 и ВИЧ-инфекции - 1 случай на 225000 доз [7]. Возможна передача и других инфекций (цитомегаловирусной, малярии). Трансфузионный отек легких - крайне угрожающее осложнение, которое, к счастью, встречается не очень часто (1 на 5000 трансфузий), но, между тем, может значительно усложнить процесс интенсивной терапии. Даже если осложнение трансфузии плазмы в виде отека легких и не возникает, существует достаточно высокие шансы значительно ухудшить состояние органов дыхания. Причиной такого развития событий является реакция лейкоагглютинации антител, которые находятся в донорской плазме. СЗП содержит донорские лейкоциты. В одной дозе они могут содержаться в количестве от $0,1$ до $1,0 \times 10^8$ [8]. Чужеродные лейкоциты у больных, которые находятся в критическом состоянии, являются мощным фактором развития системной воспалительной реакции с последующим генерализованным повреждением эндотелия. Другим фактором, который способен усиливать эндотелиопатию, является высокое содержание в СЗП комплемента.

Показания к применению:

1. ДВС-синдром;
2. Дефицит факторов протромбинового комплекса при печеночной недостаточности;
3. Необходимость быстрой нейтрализации действия не прямых антикоагулянтов;
4. Замещение факторов свертывания при массивной кровопотере (эффективность не доказана);
5. Замещение плазмы при операциях плазмафереза;
6. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [6].

При коагулопатиях трансфузии криоплазмы показаны при снижении ПТИ ниже 50-55% и фибриногена ниже 1,5 г/л [6]. Обычно объем плазмы, необходимый для достижения гемостаза, составляет 10-20 мл/кг массы тела в сутки. Криоплазму необходимо вводить быстро (на протяжении 20-30 минут) из-за нестойкости факторов гемостаза после её размораживания.

Альбумин 5%. Изонкотический раствор человеческого альбумина с концентрацией последнего 50 г/л. Не содержит других фракций плазмы. Подвергается стерилизации, поэтому практически не несет риска передачи трансмиссивных инфекций. Количество трансфузионных реакций значительно меньше, чем при использовании плазмы.

Альбумин 10%. Гиперонкотический раствор человеческого альбумина с концентрацией последнего 100 г/л. Показания и неблагоприятные эффекты этого препарата не отличаются от 5% раствора.

Альбумин 20%. Гиперонкотический раствор человеческого альбумина с концентрацией 200 г/л. В Украине зарегистрирован единственный представитель этой группы препаратов - альбумин испанской фирмы «Grifols».

Продолжительное время альбумин считался «эталонным» плазмозаменителем. Учитывая этот факт, целесообразно осветить некоторые аспекты коллоидно-кристаллоидной и коллоидно-коллоидной дилемм применительно к альбумину.

Молекулярный вес человеческого альбумина составляет 69000 дальтон. Альбумин обеспечивает 60-80% КОД в капиллярах, которое обусловлено способностью 1 грамма альбумина связывать 18 мл жидкости, которая, в свою очередь, отвечает КОД в 26-28 мм рт. ст. Вопреки широко распространенным представлениям, свыше 50% альбуминов в человеческом организме находится за пределами сосудистого русла [6]. Нормальный процент трансапиллярной потери альбумина составляет 5% за первый час, но при лечении критических состояний у больных с сепсисом было показано 300% увеличения выхода альбумина в интерстициальное пространство [9]. Таким образом, введение экзогенного альбумина приводит к накоплению последнего в интерстициальном пространстве, усиливает отек и задерживает его разрешение. В условиях шока и полиорганной недостаточности, которые сопровождаются повышением сосудистой проницаемости, инфузия коллоидов угрожает развитием и усилением гипергидратации легких [10]. Исследования, проведенные с целью уточнить соотношение распределения альбумина и солевых растворов в сосудистом и интерстициальном секторах с сепсисом, показали, что свыше 50% введенного альбумина остается вне сосудистого русла и его распределение незначительно отличается от солевых растворов [9]. Еще в 80-годы XX века было показано, что альбумин снижает скорость клубочковой фильтрации, клиренс натрия и свободной воды, диурез. Существует еще один аспект, который затрудняет использование альбумина в качестве объёмозамещающего препарата. Известно, что растворы альбумина содержат значительное количество фрагментов фактора Хагемана, которые вызывают артериальную гипотензию при инфузии. Поэтому, скорость инфузии альбумина не должна превышать 1-5 мл/мин [5]. Таким образом, учитывая

необходимость быстрого объёмозамещения при критических состояниях, использование альбумина становится проблематичным.

Тем не менее, в литературе содержится достаточно много аргументов, которые обосновывают эффективность использования альбумина в интенсивной терапии ожогов, сепсиса, повреждения мозга разнообразного генеза, гипоальбуминемии, асцита у больных циррозом печени и др. Кроме уже классических соображений о необходимости обеспечения волемиического эффекта и поддержания коллоидно-осмотического давления, предлагаются следующие аргументы о пользе инфузий альбумина: антиагрегационное действие; взаимодействие с оксидом азота с образованием S-нитрозотолуолов, способных улучшать местный кровоток и уменьшать возбудимость нейронов, что может принести пользу при активации глутаматного каскада, обусловленного ишемией-реперфузией мозга; регуляция пируватдегидрогеназы астроцитов мозга с последующим благотворным влиянием на биоэнергетику нейронов; способность связывать ионы кальция и уменьшать реперфузионные эффекты кальциевого парадокса (следует отметить, что связывание кальция может приводить к снижению сердечного выброса); связывание катионов железа и ингибирование процессов перекисного окисления липидов; связывание радикалов пероксида и пероксинитрита; в отличие от синтетических коллоидов (*in vitro*) не активирует нейтрофилы и не приводит к увеличению экспрессии молекулы адгезии CD18 [11-14].

Для того чтобы взвесить противоречивые аргументы «за» и «против» был использован инструмент мета-анализа. Опубликованный в “British Medical Journal” Cochrane Albumine Injuries Group мета-анализ влияния растворов человеческого альбумина на выживаемость критических больных (с травмой, ожогами, сепсисом, гипопроотеинемией) продемонстрировал довольно невеселые результаты [15]. Общий относительный риск смерти, связанный с назначением альбумина, составлял 1,68. Различие уровня летальности между группами составляло 6%, то есть, в группах, которые получали альбумин, каждая 17 смерть была вследствие его использования. На основании этих данных был сделан вывод о том, что не следует использовать человеческий альбумин для лечения пациентов с гиповолемией, ожогами и гипопроотеинемией, поскольку альбумин не только не уменьшает летальность, но и наоборот, существенно ее повышает [15].

Эти выводы были подвергнуты жесткой критике со стороны многих специалистов, которые считали, что отказ от использования альбумина невозможен. В особенности активно выступали против те анестезиологи и intensivists, которые сталкивались с необходимостью проведения интенсивной терапии в больных с ожоговой травмой, молниеносным менингококковым сепсисом и др. Некоторые более поздние исследования продемонстрировали способность альбумина снижать летальность у определенных категорий пациентов. Например, анализ 8084 случаев использования альбумина и синтетических коллоидов у больных, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование, дал возможность сделать вывод о том, что применение альбумина сопровождается снижением летальности на 25% (с 3,03% в группе синтетических коллоидов до 2,47% в группе альбумина;

$p=0,02$) [16]. В то же время продолжают появляться исследования, в которых речь идет об отсутствии преимуществ альбумина перед кристаллоидами (например, перед изотоническими солевыми растворами в лечении артериальной гипотонии у новорожденных) [17]. Еще в одной работе констатируется, что у детей раннего возраста, которым выполняется кардиопульмональный байпас, использование альбумина (сравнительно с кристаллоидами) обеспечило более ранний отрицательный водный баланс, более высокий уровень сывороточного альбумина и коллоидно-осмотического давления при более низких значениях гематокритного числа (что требовало большего количества гемотрансфузий). Но уже за 24 часа после операции гематокрит в группах не отличался, а на 4-е сутки не было отличий в массе тела, летальности, частоте развития осложнений; продолжительность респираторной поддержки, пребывание в ОИТ и госпитале также не отличались [18]. В 2001 году был опубликован новый обзор, теперь уже 55 рандомизированных контролируемых исследований, который не подтвердил выводов Cochrane Albumine Injuries Group [19]. В этом обзоре, как и в аналитической статье von Hoegen I., Waller C, которая была опубликована в том же 2001 году в "Critical Care Medicine", не было найдено связи между использованием альбумина и летальными исходами.

Еще в одном значительном исследовании, которое касалось отрицательных эффектов применения альбумина, проанализировано использование $1,62 \times 10^7$ доз альбумина на протяжении 1998-2000 гг. Зафиксировано 198 случаев развития побочных эффектов, летальных исходов, связанных с использованием альбумина, не было [20].

Попытки сравнить эффективность и безопасность применения разнообразных коллоидов и альбумина также дали противоречивые результаты. В обзоре, основанном на базе данных Cochrane и содержащем данные 56 публикаций и наблюдений о лечении 3659 пациентов, не было выявлено отличий в эффективности между альбумином и декстранами, альбумином и производными ГЭК, альбумином и производными желатина [21].

Последний обзор, относительно использования альбумина, касаясь вопроса коллоидно-коллоидной дилеммы, показал преимущество некоторых позиций альбумина перед искусственными коллоидами. В него вошло 113 исследований, которые описывали использование $1,09 \times 10^8$ доз разнообразных коллоидов у $1,54 \times 10^6$ пациентов. Риск анафилаксии при использовании альбумина составил 4,51 (2,06-9,98, CI 95%), при использовании ГЭК - 2,32 (1,2-4,45, CI 95%). В группе пациентов, которым назначался ГЭК, чаще отмечался зуд кожи и был выше риск развития коагулопатий. Наименьшее количество побочных эффектов констатировано у альбумина [22].

Исходя из этого, далеко не полного перечня публикаций, мы видим, что мета-анализы также не принесли безоговорочных выводов. Вопросов об использовании альбумина в интенсивной терапии остается больше, чем появляется ответов. Не становясь ни на одну из сторон этой давней дискуссии, хотелось бы только упомянуть несколько фактов, которые могут быть основанием для того, чтобы сделать вывод о том, есть ли необходимость широкого использования альбумина в интенсивной терапии. Исходя из того,

что у критических больных законы транскапиллярного обмена не в полной мере отвечают положениям Старлинга из-за изменения свойств сосудистой стенки, высокую, даже в сравнении с ценой некоторых искусственных коллоидов, цену альбумина, необходимо напомнить еще один интересный факт, который ускользает от взгляда клиницистов. Уже на протяжении нескольких десятилетий известно, что изолированная гипоальбуминемия не приводит к развитию отека синдрома. По некоторым данным снижение альбумина до уровня 20-30 г/л не сопровождается неблагоприятными последствиями. Еще раньше обратили внимание на тот факт, что у субъектов с врожденным отсутствием альбуминов отеки не наблюдаются [3]. В недавней Британской работе подчеркивается, что гипоальбуминемия является обычным спутником критических состояний у детей, но не определяет их прогноза [23]. Поэтому, с нашей точки зрения, не снижение уровня альбумина, как такое, но те процессы, которые за ним стоят, а также возможность руководить ими, являются главными целями для коррекции.

Синтетические коллоидные плазмозаменители

Попытки отыскать раствор, который бы обеспечивал коллоидно-онкотическое действие и при этом не изготовлялся из человеческой крови, известны достаточно давно. В настоящее время доступны для применения четыре группы синтетических коллоидов. К ним относятся производные желатина, декстраны, гидроксиэтилкрахмалы и производные полиоксидина. Наиболее интенсивно развивается группа гидроксиэтилкрахмалов.

Производные гидроксиэтилкрахмала. Гидроксиэтилированный крахмал - синтетическое производное амилопектина, которое получается из кукурузы или сорго. Он состоит из единиц D-глюкозы, объединенных в разветвленную структуру. Реакция между окисью этилена и амилопектином в присутствия катализатора-основания присоединяет гидроксиэтил к цепочкам молекул глюкозы. Гидроксиэтильные группы замедляют гидролиз образованного вещества амилазой, что увеличивает время пребывания его в кровообращении. Степень замещенности отражает количество глюкозных цепочек, занятых гидроксиэтильными группами. Растворы гидроксиэтилированного крахмала содержат молекулы разной массы. Чем больше молекулярная масса, например 200000-450000 Д, и степень замещенности – degree substitution (от 0,5 до 0,7), тем дольше препарат будет оставаться во внутрисосудистом пространстве, но тем более отрицательным будет его влияние на гемостаз [5]. Еще одной характеристикой гидроксиэтилкрахмалов является коэффициент C_2/C_6 , который характеризует соотношение позиций замещения гидроксиэтильными молекулами на углеродном скелете молекул глюкозы. Замещение может происходить на позициях 2, 3 и 6 углеродного скелета. Чем большее соотношение C_2/C_6 , тем более продолжительно будет происходить гидролиз молекул гидроксиэтилкрахмала [5]. Препараты со средней молекулярной массой 200000 Д и степенью замещения 0,5 были отнесены к группе «*Pentastarch*», а препараты с высокой молекулярной массой 450000 Д и степенью замещения 0,7

- к группе «*Hetastarch*». Соотношение C_2/C_6 у этих препаратов 6:1. Третье поколение плазмозаменителей на основе гидроксиэтилкрахмала имеет молекулярную массу 130000 Д, степень замещения 0,4, а соотношение C_2/C_6 9:1. Благодаря этому соотношению стало возможным уменьшить степень замещения и молекулярную массу, что сокращает количество неблагоприятных эффектов. В то же время, продолжительность действия осталась такой, как и у препаратов группы «*Pentastarch*». Средневесовое значение молекулярной массы (M_w) рассчитывается из весовой частиц отдельных видов молекул и их молекулярных масс. Чем ниже молекулярный вес и чем больше в полидисперсном препарате находится низкомолекулярных фракций, тем выше коллоидно-онкотическое давление. 6% раствор ГЭК имеет КОД равное 30 мм рт. ст. Таким образом, при эффективных значениях КОД эти растворы характеризуются высокой молекулярной массой, которая и предоставляет им преимущества перед альбумином, плазмой и декстранами в условиях повышенной проницаемости сосудистого эндотелия [5].

Считают, что растворы ГЭК способны «пломбировать» поры в эндотелии. Существует предположение, в соответствии с которым более крупные молекулы не попадают в интерстициальное пространство, а более мелкие, напротив, легко фильтруются и увеличивают онкотическое давление в интерстициальном пространстве. Предполагают, что в капиллярной стенке существуют как маленькие поры (с $Z=1$), так и крупные (с $Z=0$), а у пациентов с синдромом «капиллярного просачивания» изменяется не размер, а количество пор. КОД, создаваемое растворами ГЭК, не влияет на перемещение через большие поры, а касается, главным образом, перемещения через маленькие поры, которых в капиллярах большинство [24].

Другие исследователи показали, что распределение по молекулярной массе и степени замещенности растворов ГЭК существенно влияет на «капиллярное просачивание» и отек тканей [24]. Эти авторы сделали предположение, что молекулы гидроксиэтилкрахмала определенного размера и трёхмерной конфигурации физически «запечатывают» дефектные капилляры.

Таким образом, некоторые исследователи считают, что растворы ГЭК, в отличие от СЗП и растворов кристаллоидов, могут уменьшать «капиллярное просачивание» и отек тканей [5]. В условиях ишемически-реперфузионного повреждения растворы ГЭК снижают степень патологических изменений в легких и внутренних органах, а также выброс ксантиноксидазы [24].

Растворы ГЭК обычно влияют на объем внутрисосудистой жидкости в течение 24 часов. Основной путь выведения - почечная экскреция. Полимеры ГЭК с молекулярной массой меньше 59 килодальтон практически сразу удаляются из крови путем клубочковой фильтрации. Почечная элиминация продолжается и после гидролиза более крупных фрагментов на маленькие.

У животных, которым вводили растворы ГЭК, рН слизистой желудка была выше, чем у животных, которым вводили рингер-лактатный раствор. Функция печени и рН слизистой ЖКТ у больных сепсисом существенно улучшалась после использования ГЭК, тогда как при инфузии альбумина эти функции не изменялись [24].

При гиповолемическом шоке инфузионная терапия с использованием растворов ГЭК снижает частоту развития отека легких сравнительно с использованием альбумина и 0,9% раствора хлорида натрия [24]. Инфузионная терапия, в состав которой были включены растворы ГЭК, приводила к снижению уровня циркулирующих молекул адгезии у пациентов с тяжелой травмой или сепсисом. Снижение уровня циркулирующих молекул адгезии может указывать на уменьшение повреждения или активации эндотелия [24].

В эксперименте *in vitro* было показано, что растворы ГЭК, в отличие от альбумина, ингибируют выброс фактора фон Виллебранда из эндотелия, что позволяет предположить, что ГЭК влияет на экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия. Поскольку взаимодействие лейкоцитов и эндотелия определяет трансэндотелиальную миграцию и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшать выраженность повреждения тканей при многих критических состояниях [24].

Снижение концентрации циркулирующего фактора VIII и фактора фон Виллебранда может играть важную роль у больных с изначально низкой концентрацией факторов свертывания или у пациентов, которым проводятся такие хирургические вмешательства, где необходим надежный гемостаз. Увеличение кровоточивости является одним из отрицательных моментов в использовании препаратов ГЭК, хотя влияние ГЭК на процессы свертывания крови в микроциркуляторном русле может быть полезным у септических пациентов. Наиболее существенным отрицательным влиянием на гемостаз характеризуются препараты группы «*Hetastarch*» - то есть препараты первого поколения. Второе поколение или препараты группы «*Pentastarch*» влияют на гемостаз менее существенно, а у препаратов третьего поколения – ГЭК 130/0,4 – влияние на гемостаз сведено к минимуму и, по существующим литературным данным, не имеет клинического значения. Результаты сравнительного исследования, в котором использовались очень большие объемы ГЭК 130/0,4, достигавшие 70 мл/кг/сут, не установили отличий в летальности, частоте кровотечений и потребности в гемотрансфузиях в сравнении с контрольной группой больных, которая получала ГЭК 200/0,5 в объеме 33 мл/кг/сут и 5% альбумин в объеме, достигавшем 70 мл/кг/сут. Уровень фактора VIII и фактора фон Виллебранда в группе ГЭК 130/0,4 был выше, чем в контрольной [25]. Растворы ГЭК, преимущественно первого поколения («*Hetastarch*»), могут вызвать повреждения канальцев почек, подобное осмотическому нефрозу. Но этот недостаток, вероятно, отсутствует в новых препаратах с меньшей молекулярной массой. В недавнем сравнительном проспективном рандомизированном исследовании изучалось влияние ГЭК 130/0,4 на функциональные показатели почек и уровень почечно-специфичных протеинов у пациентов во время аорто-коронарного шунтирования. ГЭК 130/0,4 вводился в дозе 3450±450 мл. Ни у одного из пациентов не развилась острая почечная недостаточность [26].

6% раствор ГЭК (450/0,7) приводит к увеличению плазмы до 100% от введенного объема. Период полувыведения препарата составляет 6-8 часов. 50% введенного препарата выводится на протяжении 72 часов с мочой.

Максимальная суточная доза для взрослых – не более 20 мл/кг, у детей – 15 мл/кг.

Препараты группы «*Pentastarch*» более приемлемы, чем «*Hetastarch*». Объемозамещающий эффект 6% раствора ГЭК 200 равняется 1,0 и длится 3-4 часа, а 10% раствора ГЭК 200 – 1,4 и длится до 4-6 часов.

6% раствор ГЭК (200/0,5). Одним из представителей плазмозаменителей группы «*Pentastarch*» является «Геккодез», который увеличивает объем плазмы до 100% от введенного объема. Вероятность развития анафилаксии при использовании растворов ГЭК второго поколения в 3 раза ниже, чем при введении желатинов, в 2,4 раза ниже, чем при введении декстранов, и в 1,1 раза ниже, чем при инфузии альбумина. Благодаря улучшению реологии крови и гемодиллюции, применение растворов ГЭК 200 улучшает кровообращение и микроциркуляцию, поэтому высокоэффективно не только для устранения гиповолемии, но и для лечения ишемических поражений органов. Период полувыведения препарата достигает 12 часов.

Показания: профилактика и лечение гиповолемии, геморрагический шок, травматический шок, ожоговый шок, септический шок.

Противопоказания: тяжелые нарушения свертывания крови, тяжелая застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность с олигоурией и анурией.

Побочные действия: анафилактоидные и аллергические реакции, удлинение времени кровотечения, ухудшение функции почек, объемная перегрузка кровообращения, гипопроteinемия и гемодиллюция, повышение уровня амилазы крови (может приводить к гипердиагностике панкреатитов).

Максимальная суточная доза для взрослых – не более 33 мл/кг, для детей – в зависимости от возраста ребенка (табл. 2).

Таблица 2

Вековые дозы 6% ГЭК 200 (Рагимов А.А., Щербакова Г.Н., 2003)

Вековая группа	Средняя суточная доза, мл/кг	Максимальная суточная доза, мл/кг
Дети до 3 лет и новорожденные	10-15	33
Дети от 3 до 6 лет	15-20	33
Дети от 6 до 12 лет	15-20	33
Дети свыше 12 лет	33	33

Подводя некоторые итоги, можно сказать, что использование современных препаратов ГЭК дает возможность эффективно устранять волевические расстройства, улучшать перфузию жизненно важных органов. Возможно, что эти современные плазмозаменители, в отличие от декстранов и альбумина, способствуют уменьшению капиллярной проницаемости, уменьшают транкапиллярную потерю жидкости у пациентов в критических состояниях. Они также благоприятно влияют на коагуляционный потенциал и имеют определенное противовоспалительное действие. Все это дает возможность считать, что раннее использование производных ГЭК при критических состояниях, которые сопровождаются гиповолемией, может не только быстро корректировать гемодинамические нарушения, но и уменьшать выраженность полиорганных расстройств.

Опираясь на приведенные соображения, мы разработали алгоритм проведения инфузионной терапии гиповолемических состояний у детей с использованием отечественного препарата ГЭК 200/0,5 – «Гекодез».

Проведение инфузионной терапии у детей при гиповолемическом шоке вследствие обезвоживания

Лечение гиповолемического шока, обусловленного потерей жидкости и солей, необходимо начинать с оценки существующего дефицита жидкости. Обычно он превышает 10% от массы тела и предопределяет декомпенсированное снижение преднагрузки, сердечного выброса и ухудшение реологических свойств крови из-за увеличения гематокрита. Очевидно, что развитие гиповолемии обусловлено снижением объема внеклеточной жидкости. Исходя из этого, логичным считается утверждение о том, что первоочередная задача лечения состоит именно в восстановлении утраченного объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости. Таким образом, инициальная терапия имеет целью быстрое введение эффективного плазмозамениителя для увеличения преднагрузки и сердечного выброса и изотонического солевого раствора для коррекции дефицита внеклеточной жидкости. Понятно, что это соображение требует определенных корректив. Во-первых, при диарее теряется значительное количество бикарбонатов, да и внеклеточная жидкость содержит не менее 44-48 ммоль/л бикарбонатов. Во-вторых, снижение сердечного выброса и гипоперфузия являются причинами развития лактатемии. В-третьих, голодание, сопутствующее диспепсии, сопровождается развитием кетоза.

Таким образом, мы можем констатировать, что гиповолемический шок при диарее может сопровождаться метаболическим ацидозом. Именно поэтому, при восстановлении дефицита внеклеточной жидкости, который развился при диарее, целесообразно использовать сбалансированные солевые растворы, которые содержат буферные добавки (рингер-лактатный раствор).

В то же время, если потери жидкости обусловлены упорной рвотой (пилоростеноз) - ситуация значительно отличается. Потеря ионов водорода, калия и хлоридов желудочного содержимого приводит к компенсаторной реабсорбции бикарбонатов в почечных канальцах и развитию метаболического алкалоза. В таких случаях оптимальными будут «кислые» кристаллоиды – раствор Рингера, 0,9% раствор хлорида натрия. Инициальная инфузия гиповолемического шока, обусловленного обезвоживанием, независимо от типа дегидратации (гипо-, изо- или гипертонический) осуществляется изотоническими растворами. Коррекция дисгидрии проводится после устранения шока и восстановления функции почек.

Практический подход к стартовой инфузии состоит в том, что после обеспечения надежного венозного доступа, постановки мочевого катетера, забора крови для биохимического исследования (гематокрит, электролиты, сахар, белок, мочевины, креатинин, КОС) и быстрого объективного обследования, которое обязательно должно включать оценку гемодинамики (ЧСС, АД) и тканевой перфузии, внутривенно вводится болюс в объеме 10-15 мл/кг подогретого до температуры 37-40°C 6% раствора ГЭК «Гекодез».

Инфузия проводится на протяжении 10-15 минут. После ее окончания оценивается состояние перфузии и показатели гемодинамики. Если проявления шока ликвидированы – переходят ко второму этапу лечения (устранение оставшегося дефицита внеклеточной жидкости и солей). Если проявления шока сохраняются - вводят болюс в объеме 20-30 мл/кг массы тела избранного с учетом характера потерь жидкости изотонического солевого раствора (раствор Рингера, раствор Рингера с лактатом). Таким образом, за первый час лечения вводят от 20-30 до 60-90 мл/кг жидкости, из которой от 10 до 25% составляет коллоидный плазмозаменитель «Гекодез», что обеспечивает удержание эффективного внутрисосудистого объема, а оставшуюся часть – сбалансированные солевые растворы, которые восстанавливают как внутрисосудистый, так и интерстициальный жидкостные сектора. Целесообразно считать, что инфузия 90 мл/кг жидкости полностью устранил ее дефицит при эксикозе II степени (60-100 мл/кг массы тела), а при эксикозе III степени (150 и больше мл/кг массы тела) приведет к компенсации состояния при сохранении дефицита жидкости на уровне 50 мл/кг массы тела – то есть легкого обезвоживания, которое не сопровождается гемодинамическими расстройствами. Если инфузия кристаллоидов в объеме до 90 мл/кг за 1 час не привела к устранению шока, показано углубленное исследование гемодинамики (измерение ЦВД, оценка сердечного выброса и преднагрузки).

Причинами неэффективности инфузии может быть сохранение дефицита жидкости (в тех случаях, когда есть ее секвестрация в третьем пространстве или продолжаются интенсивные потери – профузный понос и рвота). В таких случаях будет констатировано сохранение гиповолемии (низкое ЦВД, диастолический объем левого желудочка). Терапия состоит в продолжении инфузии. Целесообразно повторное быстрое введение 10-15 мл/кг массы тела коллоидов («Гекодез») и повторная оценка гемодинамики.

Второй причиной неэффективности инфузии может быть вазодилатация, обусловленная выбросом в кровоток провоспалительных медиаторов, вызывающих вазоплегию. В таких случаях, несмотря на возрастание сердечного выброса, возникает снижение АД и ИОПСС. Инфузию необходимо продолжить, но в сочетании с симпатомиметиками.

Третья причина неэффективности инфузии может состоять в дисфункции левого желудочка. Причин такого состояния может быть немало – грубые электролитные расстройства (гипо- или гиперкалиемия, гипокальциемия), глубокий ацидоз, гипотермия, ишемия миокарда, органические заболевания сердца. У таких пациентов будет высокое ЦВД, возможна дилатация левого желудочка и снижение фракции выброса в сочетании с высоким ИОПСС.

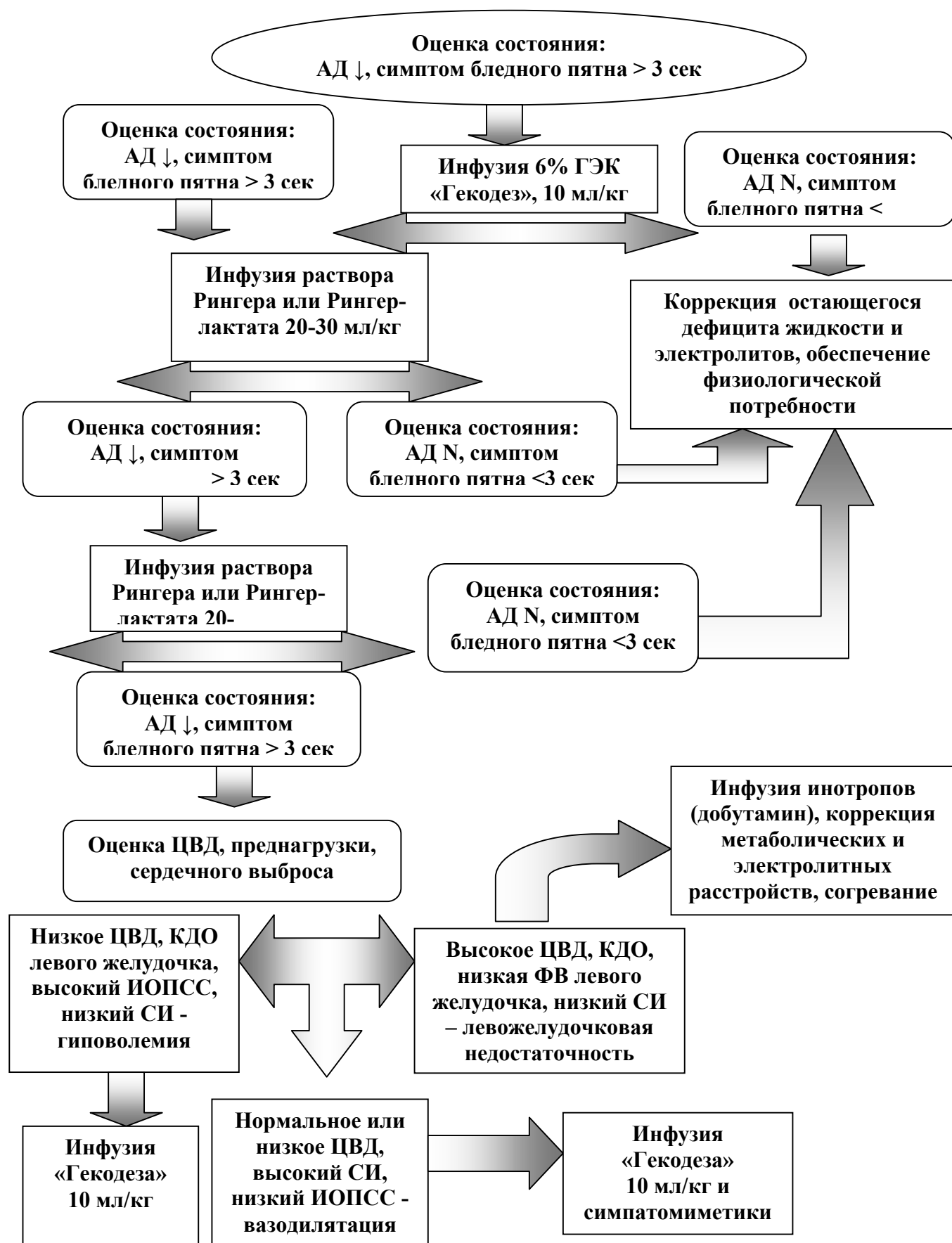


Рис. 1. Алгоритм интенсивной терапии гиповолемического шока при эксикозе у детей

Для устранения подобной ситуации целесообразно согреть больного, провести коррекцию метаболических расстройств и назначить препараты с положительным инотропным действием (средние дозы дофамина, низкие дозы адреналина или добутамина) для обеспечения ЧСС свыше 160 уд в 1 мин. Алгоритм интенсивной терапии представлен на рис.1

После вывода больного из шока проводится повторное определение гематокрита, электролитов с оценкой оставшегося дефицита жидкости и электролитов и физиологической потребности в жидкости и электролитах. Полученные значения суммируются и определяют величину объема жидкости, которая необходима для пациента. К полученному объему прибавляют величину, которая отражает объем жидкости продолжающихся патологических потерь (если они существуют). Речь идет о рвоте, диарее, лихорадке и одышке.

Жидкость для коррекции продолжающихся патологических потерь определяется, исходя из следующих данных:

- гипертермия – 10 мл/кг/сут на каждый 1°C выше нормы;
- одышка - 15 мл/кг на каждые 20 дыханий выше возрастной нормы;
- диарея – подсчет объема испражнений проводится индивидуально (при взвешивании подгузников и т.п.). Если это невозможно, то ориентировочно полагают, что при умеренном поносе (до 15 испражнений в сутки) необходимо добавлять жидкость из расчета 20-40 мл/кг/сут, при сильном поносе (15-20 раз/сут) - 60-90 мл/кг/сут, при профузном поносе – до 120-140 мл/кг/сут.
- при наличии пареза кишечника II ст. – 20 мл/кг/сут, III ст. – 40-50 мл/кг/сут.

При этом следует подчеркнуть, что приведенные рекомендации имеют достаточно условный и относительный характер. Главными ориентирами должны быть оценка состояния ребенка и динамика массы тела.

Таким образом, объем жидкости на первые сутки лечения определяется по формуле: $V_{ит} = V_{ид} + V_{фп} + V_{пп}$,

а в дальнейшем, по формуле: $V_{ит} = V_{фп} + V_{пп}$,

где $V_{ит}$ – суточный объем инфузионной терапии, мл; $V_{фп}$ – суточная физиологическая потребность в жидкости, мл; $V_{ид}$ – существующий дефицит жидкости, мл; $V_{пп}$ – жидкость патологических потерь, мл.

Существующий дефицит жидкости устанавливается в соответствии со степенью обезвоживания, которая определяется у пациента.

Остающийся дефицит внеклеточной жидкости восстанавливают на протяжении 3-4 часов, после чего переходят к коррекции внутриклеточного дефицита жидкости и электролитов. Базовым раствором для продолжения инфузионной терапии у детей является 5% раствор глюкозы, к которому прибавляется расчетное количество электролитов. Чаще всего при изотоническом типе дегидратации используют 0,3%-0,45% раствор NaCl в 5% растворе глюкозы, однако состав инфузии необходимо корректировать соответственно динамике показателей электролитов.

Необходимо помнить о том, что до восстановления мочеотделения соли калия добавлять в инфузию категорически запрещено! Коррекция дефицита калия может быть начата при условии восстановления диуреза и устранения ацидоза. В подавляющем большинстве случаев его суточная доза не должна

превышать 3 ммоль/кг массы тела (3 мл 7,5% раствора KCl на кг массы тела в сутки), а концентрация в используемых растворах не должна быть более 40-60 ммоль/л. Удобным препаратом для коррекции гипокалиемии является «ГиК» – официальный раствор KCl в 5% глюкозе. Кальций назначается при отсутствии гиперкальциемии из расчета физиологической потребности – 0,25-0,5 ммоль/кг/сут или 0,5-1,0 мл/кг массы тела 10% раствора CaCl₂ в сутки. Бикарбонат назначается лишь при условии сохранения декомпенсированного метаболического ацидоза с pH<7,2 из расчета:

Объем 8,4% раствора NaHCO₃ = BE×Масса тела×К экстрацеллюлярной жидкости, где К – коэффициент экстрацеллюлярной жидкости

К=0,4 у новорожденных,

К=0,3 у детей первого полугодия жизни,

К=0,25 у детей от 6 мес до 3 лет,

К=0,2 у детей старше 3 лет.

Если используют 4,2% раствор бикарбоната, то полученную цифру необходимо умножить на 2, вследствие того, что 4,2% раствор содержит 0,5 ммоль бикарбоната в 1 мл.

Некоторые замечаний требует тактика коррекции гипо- и гипернатриемии. Быстрая коррекция гипонатриемии показана в больных с признаками водной интоксикации (судороги, расстройства сознания) на фоне гипонатриемии ниже 125 ммоль/л. В остальных случаях гипонатриемию необходимо корригировать медленно. Для коррекции выраженной гипонатриемии до достижения уровня 125-130 ммоль/л используют 3% раствор NaCl. Дефицит натрия определяют по формуле:

Дефицит Na⁺ = (135-Na⁺ больного)×общее количество воды в организме (л)

Общее количество воды у обезвоженного пациента составляет 50% от массы его тела. Полученное количество ммоль Na надо умножить на 2 и определить количество мл 3% раствора NaCl, которое необходимо для коррекции дефицита. Умеренная гипонатриемия, особенно в сочетании с метаболическим ацидозом и расстройствами микроциркуляции, с успехом может быть устранена назначением гиперосмоляльного сорбитолсодержащего раствора «Реосорбилакт» в дозе 10-20 мл/кг массы тела.

У больных с тяжелой гипернатриемической дегидратацией быстрая коррекция уровня натрия может привести к ухудшению состояния из-за усиления отека мозга и развития судорог, поэтому скорость снижения уровня натрия не должна превышать 10 ммоль/сут. Общее количество жидкости для регидратации необходимо ограничить на 25% от рассчитанного количества из-за сниженного диуреза, обусловленного гиперпродукцией антидиуретического гормона. Рекомендуются введение 60-75 мл/кг 5% раствора глюкозы в сутки. К глюкозе добавляют 25 ммоль/л натрия в виде хлорида или бикарбоната, соответственно показателям КОС.

Третья фаза лечения состоит в постепенном переходе на энтеральное введение жидкости и восстановление толерантности к энтеральному питанию.

Инфузионная терапия гиповолемии с использованием «Гекодеза»

Под нашим наблюдением в ОИТ Харьковской областной детской инфекционной клинической больницы находилось 34 ребенка средним возрастом $9,3 \pm 3,4$ мес. с тяжелыми формами инфекционных заболеваний, которые осложнились развитием гиповолемии. Оценка по шкале SOFA при поступлении в ОИТ составляла $6,4 \pm 0,6$ балла. Исследование центральной гемодинамики до начала лечения дало возможность констатировать наличие декомпенсированной гиповолемии, которая сопровождалась умеренной тахикардией (табл. 3).

Таблица 3

Изменения некоторых показателей гемодинамики на протяжении первого часа после стартовой инфузии 6% ГЭК 200 «Гекодез» ($M \pm m$)

Показатели	До инфузии	После инфузии
ЧСС (уд/мин)	$166,3 \pm 7,2$	$158,9 \pm 6,2$
АД сист. (мм рт ст.)	$75,8 \pm 6,4$	$87,0 \pm 3,7$
АД диаст. (мм рт ст.)	$35,6 \pm 4,6$	$43,8 \pm 1,9$
САД (мм рт ст.)	$49,0 \pm 5,2$	$58,4 \pm 2,4$
ЦВД (см вод ст.)	$1,2 \pm 0,9$	$3,5 \pm 1,1$
ИКДО (мл/м ²)	$49,8 \pm 2,4$	$62,1 \pm 4,4^*$
УО (мл)	$8,5 \pm 2,0$	$13,0 \pm 2,6$
УИ (мл/м ²)	$29,3 \pm 1,9$	$35,5 \pm 2,8^{***}$
МОС (л/мин)	$1,3 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$
СИ (л/мин/м ²)	$4,49 \pm 0,30$	$5,33 \pm 0,50^{***}$
ФВ (%)	60 ± 3	65 ± 3
ИРЛЖ (кг×мин/м ²)	$2,8 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,4^{***}$
ИУРЛЖ (г×мин/м ²)	$17,5 \pm 2,4$	$33,4 \pm 2,5^{***}$
ИОПСС (дин×с×см ⁻⁵ /м ²)	$956,9 \pm 135,0$	$739,4 \pm 96,5$

Примечание: здесь и далее * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

В качестве препарата для стартовой инфузионной терапии был использован 6% ГЭК 200 «Гекодез». Препарат вводился путем быстрой внутривенной инфузии (за 20 минут) в средней дозе $11,1 \pm 0,9$ мл/кг массы тела. После завершения стартовой инфузии «Гекодеза» гемодинамика претерпела ряд изменений (табл.3).

Можно констатировать, что после завершения инфузии у больных достоверно улучшилась преднагрузка, о чем свидетельствовало достоверное увеличение ИКДО. Возрастание преднагрузки приводило к достоверному увеличению УИ, ИРЛЖ, ИУРЛЖ и СИ (табл. 3). Также отмечалась тенденция к повышению систолического, диастолического и среднего артериального давления, УО, МОС и снижению ИОПСС. Таким образом, происходило не только улучшение преднагрузки, но и увеличение сердечного выброса с тенденцией к улучшению микроциркуляции.

Улучшение гемодинамики в полной мере подтверждается показателями кислородного транспорта и КОС. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном увеличении DO_2 с $636,6 \pm 36,7$ л/мин/м² до $832,7 \pm 61,6$ л/мин/м² ($p < 0,05$). После инфузии «Гекодеза» происходила нормализация ИТЕО₂ и SvO₂, что подтверждает рост сердечного выброса. Достоверное уменьшение дефицита оснований и коррекция метаболического ацидоза также свидетельствуют об улучшении микроциркуляции и кислородного обеспечения тканей (табл.4).

Таблица 4

Изменения некоторых показателей газообмена и кислородного транспорта на протяжении первого часа после стартовой инфузии

6% ГЭК 200 «Гекодез» (М±m)

Показатели	До инфузии	После инфузии	Норма
SaO ₂ (%)	94,0±1,0	96,0±0,05	97,0±2,0
DO ₂ (л/мин/м ²)	636,6±36,7	832,7±61,6*	600,0±50,0
VO ₂ (л/мин/м ²)	240,8±55,7	254,0±66,7	150,0±30,0
ИТЕО ₂ (%)	34,0±7,0	24,0±3,0	25,0±2,0
SvO ₂ (%)	61,0±7,0	73,0±3,0	68,0±4,0
PaCO ₂ (мм рт ст.)	26,1±2,3	31,6±3,0	40,0±2,0
pH	7,21±0,03	7,33±0,02**	7,40±0,02
SB (ммоль/л)	12,3±2,1	16,9±2,5	23,0±1,0
BE (ммоль/л)	-14,3±2,4	-5,8±2,1*	1,0±2,0

Анализ показателей водно-электролитного обмена дал возможность констатировать, что инфузия “Гекодеза” в указанном объеме сопровождается развитием гемодиллюции, что подтверждается возможным снижением гематокритного показателя с 0,36±0,01 до 0,29±0,02 и снижением показателя общего белка.

Таблица 5

Изменения некоторых показателей водно-электролитного обмена на протяжении первого часа после стартовой инфузии 6% ГЭК 200

«Гекодез», (М±m)

Показатели	До инфузии	После инфузии
Na ⁺ (ммоль/л)	145,8±1,4	147,0±1,6
K ⁺ (ммоль/л)	4,3±0,3	4,0±0,1
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,34±0,04	1,30±0,04
Cl ⁻ (ммоль/л)	104,8±1,4	105,4±1,6
Ht	0,36±0,01	0,29±0,02**
Общий белок (г/л)	63,2±3,8	52,5±2,8*
Мочевина (ммоль/л)	7,9±1,0	7,7±1,7
Глюкоза (ммоль/л)	4,7±0,3	4,7±0,2

При этом электролитный состав плазмы крови достоверно не изменялся. Метаболические показатели, такие как глюкоза и мочевина крови, также достоверно не изменялись (табл. 5). Что касается показателей плазменного гемостаза, то изменения, которые наблюдались после инфузии, характеризовались увеличением ВСК с 5,1±0,4 до 7,3±0,5 мин и снижением уровня фибриногена с 2,88±0,08 до 2,53±0,08 г/л. Показатели ПТИ и фибриногена В достоверно не изменялись (табл.6).

Таблица 6

Изменения некоторых показателей плазменного гемостаза после стартовой инфузии 6% ГЭК 200 «Гекодез», (М±m)

Показатели	До инфузии	После инфузии
ВСК (мин)	5,1±0,4	7,3±0,5**
ПТМ (%)	74,0±1,7	70,0±2,3
Фибриноген (г/л)	2,88±0,08	2,53±0,08**
Фибриноген В (+)	3,1±0,4	3,2±0,3

Необходимо указать, что как до, так и после завершения инфузии интегральные показатели гемостаза, за исключением фибриногена В, оставались в границах нормы. Некоторое удлинение ВСК и снижение уровня фибриногена отвечает литературным данным и, в определенной степени, связано с диллюцией факторов свертывания в ходе инфузионной терапии. Для большинства клинических ситуаций умеренное и управляемое увеличение ВСК является благоприятным фактором, который улучшает перфузию тканей.

Ни в одном случае использования «Гекодеза» мы не сталкивались с явлениями непереносимости, анафилаксии или иными побочными реакциями.

Выводы

1. Существующие литературные данные свидетельствуют о целесообразности использования производных гидроксиэтилкрахмала 200/0,5 для восстановления объема циркулирующей плазмы при разнообразных критических состояниях.
2. Полученный собственный опыт дает возможность подтвердить высокую эффективность производных ГЭК 200/0,5 («Гекодез») в качестве средства для устранения гиповолемии при критических состояниях у детей.
3. Применение ГЭК 200/0,5 («Гекодез») способствовало быстрому улучшению показателей преднагрузки, сердечного выброса и микроциркуляции, а также устранению метаболического ацидоза и системного транспорта кислорода.
4. Клиническое применение ГЭК 200/0,5 («Гекодез») не сопровождалось побочными эффектами и ухудшением показателей водно-электролитного обмена и гемостаза.

Список литературы

1. Textbook of Pediatric Intensive Care. Ed. Rogers M. Williams and Wilkins. 1996; гг 555-607.
1. Parashar U. Diarrhea mortality in US infants. Influence of birth weight on risk factors of death. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. - 1998. - №5. - Г. 47-51.
2. Kirby R.R., Taylor R.W., Civetta J.M. Critical Care. 3rd ed. Lippincott-Raven. – 1997. – 1706 гг.
3. Хеламые Х. Инфузионная тактика при травматическом шоке. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций: Пер. с англ. - Архангельск-Тромсе, 1998. - С. 179-183.
4. Беляев А.В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-коллоидная дилемма // Мистецтво лікування – 2004. - № 7 (13) – С. 53-60.
5. Марино П. Интенсивная терапия (Пер с англ) Москва.: Гэотар Медицина, 1998, 639 с.
6. Dodd R.Y. The risk of transfusion-transmitted infection // N.Engl.J.Med. – 1992. – V.327. – P.419-421.
7. Зильбер А.П. Шифман Э.М. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога. - Г.: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1997. - 397 с.
8. Ernest D., Belzberg A.S., Dodek P. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. // Crit. Care Med. - 1999.-№1. - Г.46-50.
9. Конден Р., Найхус Л. Клиническая хирургия: Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 716 с.
- 10.Simon D., Stamler J., Jaraki O. et al. Anti-platelet properites of protein S-nitrosothiols derived from nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor // Arteriosder Thromb. - 1993. - №13. – P. 791-799.
- 11.Tabernero A., Medina A., Sanchez-Abarca L. et al. The effect of albumin on astrocytee negry metabolism is not brought about through the control of cytosolic Ca²⁺ concentretion but by free-fatty acid sequestration // Glia. – 1999. - №25. – P. 1-9.
- 12.Loban A., Kime R., Powers H. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin // Clin Sci. – 1997. - №93. P. 445-451.
- 13.Risoli S.B. et al Hypertonicity prevents lipopolisaccharide-stimulated CD11b/CD18 expression in human neutrophile in vitro: role for P 38 inhibition // J. Trauma – 1999 - №46(5). – P. 794-798.
- 14.Cohrane Injuries Group Albumin Rewiewers Cohrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health // BMJ – 1998.- №7. – Г. 235-240.
- 15.Sedrakyan A., Gondek K., Patiel D., Elefteriades J.A. Volume Expansion With Albumin Decreases Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Chest. – 2003. - №123. – Г. 1853-1857.
- 16.Oca M.J., Nelson M., Donn S.M. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension // J.Perinatol. – 2003. - №23(6). – Г. 473-476.

17. Riegger L. et al Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children // Crit. Care Med. – 2002. - №30(12). – Г. 2649-2654.
18. Wilkes M.M., Navickis R.J. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. – 2001. - №135. – Г. 149-164.
19. Vincent J.L., Wilkes M.M., Navickis R.J. Safety of human albumin – serious adverse events reported worldwide in 1998-2000 // British J. Anaesthesia. – 2003. - №91. – Г. 625-630.
20. Bunn F., Alderson P., Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003 – 1. CD 001319 - CD 001319.
21. Barron M., Wilkes M.M., Navickis R.J. A systematic Review of the comparative safety of colloids // Arch. Surg. – 2004. - № 139. – Г. 552-563.
22. Durward A., et al. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap.// Archives of Diseases in Childhood. – 2003.- №88.- Г. 410-422.
23. Шифман Э.М., Тиканадзе А.Д. Ифузионная терапия периперационного периода: что, кому и сколько? – Петрозаводск.:«Интел Тек».2001. –40 с.
24. Neff T. et al Repetitive Large-Dose Infusion of the Novel Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Patients with Severe Head Injury // Anesth Analg. - 2003. - №96. – Г.1453-1459.
25. Boldt J. et al Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: comparison of a new starch preparation with gelatin.// Intensive Care Med. – 2003. -№29(5). – Г.763-769.