

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

**РЕОСОРБИЛАКТ В ПРАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ
(методические рекомендации)**

Харьков - 2007

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

“СОГЛАСОВАНО”

Начальник Управления материнства,
детства и санаторного дела

МЗ Украины

В.В. Бондаренко

_____ 2007 р.

**РЕОСОРБИЛАКТ В ПРАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ
(методические рекомендации)**

Киев - 2007

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., ассистент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии, тел. (0572) 97-81-03

Рецензенты:

Главный детский анестезиолог МОЗ Украины, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии Киевской медицинской академии последипломного образования **профессор Белебезьев Геннадий Иванович**

Заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и анестезиологии ХДМУ, д.мед.н., **профессор Хижняк Анатолий Антонович**

Председатель проблемной комиссии МОЗ Украины по анестезиологии и интенсивной терапии, д.мед.н., **профессор Суслов Валентин Васильевич**

Перечень сокращений:

АДФ- аденозиндифосфат

АД – артериальное давление

АТФ - аденозинтрифосфат	ОЦК – объем циркулирующей крови
ОИТ – отделение интенсивной терапии	ОЦП - объем циркулирующей плазмы
ВЧД – внутричерепное давление	САД – среднее артериальное давление
ОБ – общий белок	СИ – сердечный индекс
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов	СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ИКДО – индекс конечно-диастолического объема	ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров
ИОПСС – индекс общего периферического сопротивления сосудов	УИ – ударный индекс
ИТ – интенсивная терапия	УО – ударный объем
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка	ФВ – фракция выброса
КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка	МОС – минутный объем сердца
КСО - конечно-систолический объем левого желудочка	ЦВД – центральное венозное давление
КСР - конечно-систолический размер левого желудочка	ЦПД – церебральное перфузионное давление
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	ЧСС – частота сердечных сокращений
НАД – никотинамидаденилдинуклеотид	DO ₂ – доставка кислорода
НАДН - никотинамидаденилдинуклеотид восстановленный	НС – гипертонический солевой раствор
	Ht – гематокрит
	NS – изотонический солевой раствор
	PGF – простагландин F

СОДЕРЖАНИЕ

	ст.
Вступление	5
Некоторые аспекты клинической физиологии водно-электролитного равновесия	5
Элементы дискуссии относительно использования кристаллоидных растворов для устранения гиповолемии	8
История применения гипертонических растворов хлорида натрия	10
Мировой опыт применения гипертонических растворов хлорида натрия	11
Современный полиэлектролитный гипертонический раствор “Реосорбилакт”	14
Собственный опыт применения “Реосорбилакта” у детей с гиповолемическими состояниями	20
Выводы	23
Перечень рекомендованной литературы	24

ВСТУПЛЕНИЕ

В методических рекомендациях предлагается разработанная авторами методика применения инфузии гипертонических кристаллоидных растворов для лечения гемодинамических расстройств, обусловленных гиповолемией в детском возрасте.

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

Методические рекомендации на данную тему подготовлены в Украине впервые.

Некоторые аспекты клинической физиологии водно-электролитного равновесия.

Одной из фундаментальных констант, определяющих жизнеспособность любых клеток, как прокариотов, так и эукариотов, является осмотическое давление, являющееся одним из главных рычагов управления объемом водных секторов организма. Под осмосом понимают движение растворителя через полупроницаемую (проницаемую только для растворителя, но не для растворенного вещества) мембрану из раствора с низкой концентрацией растворенных частиц в раствор с высокой концентрацией растворенных частиц. Физическое содержание осмотического давления можно отобразить как величину гидростатического давления, которую нужно приложить к раствору, чтобы уравновесить движение растворителя через полупроницаемую мембрану. Осмотическое давление плазмы крови колеблется в пределах 6,47-6,72 атм. и зависит только от концентрации частиц, но не от валентности, массы и размера.

На практике оперировать величинами осмотического давления не очень удобно, поэтому в медицине состояние осмотического гомеостаза принято оценивать и выражать двумя понятиями: осмолярностью и осмоляльностью. Под **осмолярностью** понимают суммарную концентрацию растворенных частиц в 1 литре раствора (мосмоль/л), а под **осмоляльностью** – в 1

килограмме растворителя (мосмоль/кг). Поскольку объемное содержание воды в крови человека составляет 92%, то осмоляльность = осмолярность/0,92. Осмометры измеряют именно осмоляльность, но не осмолярность, поэтому в клинике целесообразнее и практичнее использовать показатель осмоляльности.

Основными осмотически активными веществами, определяющими осмоляльность крови, являются электролиты и растворенные в крови глюкоза и мочевины. Из общей величины нормальной осмоляльности плазмы (285-295 мосмоль/кг) только 2 мосмоль/кг (или 0,7% осмотического давления – 28-30 мм рт. ст.) определяется белками либо другими коллоидными молекулами (экзогенного происхождения). Данная часть осмотического давления называется коллоидно-онкотическим.

Кроме физиологических компонентов, определяющих осмоляльность, в условиях патологии могут появляться различные растворенные вещества, начинающие влиять на общую величину осмоляльности. К ним относятся спирты (метиловый, этиловый, ксилитол, сорбитол, манитол, кетоновые тела, лактат). В других ситуациях изменение осмоляльности может быть обусловлено увеличением или уменьшением концентрации физиологических компонентов, определяемой в норме (уремия, гипергликемия, гипо- и гипернатриемия).

Оценка осмоляльности в клинических условиях проводится либо при помощи криоскопических осмометров, либо, если их нет – расчетным методом. Еще лучше сопоставлять величины осмоляльности, полученные при измерении осмометром и рассчитанные на основании информации о концентрации в плазме натрия, глюкозы и мочевины. Для расчета осмоляльности предложено несколько формул, например, формула Fabri, (1988):

Осмоляльность = $1,86 \times \text{Na}^+$ (ммоль/л) + Глюкоза (ммоль/л) + Мочевина (ммоль/л),
где 1,86 – осмотический коэффициент натрия с учетом сопутствующего аниона. При сопоставлении рассчитанной и измеренной осмоляльности мы можем рассчитать осмоляльную дыру или интервал («osmolal gap»), который равен

разнице между измеренной и рассчитанной осмоляльностью. В норме осмоляльный интервал не превышает 10 мосмоль/кг. Его увеличение возможно при накоплении патологических растворенных веществ, о которых мы уже упоминали.

Изменения осмоляльности как в сторону увеличения (гиперосмоляльность), так и в сторону уменьшения (гипоосмоляльность) развиваются вследствие: изменения концентрации растворенных веществ; изменения содержания растворителя или совмещения данных процессов.

Под **тоничностью** понимают компонент осмоляльности внеклеточной жидкости, обусловленный концентрацией растворенных веществ, которые плохо проникают через клеточные мембраны. В первую очередь таким веществом является катион натрия. Тоничность и осмоляльность могут изменяться однонаправлено или разнонаправлено. Например, при уремии осмоляльность увеличивается, а тоничность не изменяется (мочевина легко проходит через клеточную мембрану). Напротив, при изменении уровня натрия тоничность и осмоляльность будут изменяться однонаправлено, что будет приводить к перемещению жидкости из внутриклеточного сектора во внеклеточный. Данный эффект является физиологической основой для применения в клинике осмодиуретиков.

Одним из условий существования организма человека является управление трансмембранными потоками ионов и регуляция состава внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

Диффузия через клеточную мембрану может происходить при помощи ряда механизмов:

1. Через липидный бислой клеточной мембраны;
2. Через белковые каналы клеточной мембраны;
3. Вследствие обратного связывания с белком-переносчиком, который может перемещаться через клеточную мембрану;

Достаточно легко (без участия механизмов-переносчиков) через клеточные мембраны проходят вода, углекислый газ и липофильные молекулы.

Большинство внутриклеточных анионов не могут свободно передвигаться через клеточные мембраны, что связано с их значительными размерами и поливалентностью. Нейтрализация внутриклеточных анионов достигается преимущественно калием, который является небольшим, подвижным, моновалентным основным внутриклеточным катионом. Натрий слабо проникает в клетки и вытесняется из них при помощи энергозависимого механизма – $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$. Хлориды, хотя и могут свободно проникать в клетки, не попадают в них из-за преимущества внутриклеточного негативного потенциала, создаваемого фиксированными внутриклеточными анионами. Поэтому, осмотическое и электрическое равновесие внеклеточного и внутриклеточного секторов достигается за счет высокой внутриклеточной концентрации калия и внеклеточной - натрия и хлоридов. Различность концентрации мобильных ионов внутри клеток и вне клеток формирует трансмембранный потенциал действия, который составляет 60-80 мВ. При условиях энергодефицита и гипоксии развивается синдром «больной клетки» или трансминерализации. Это явление обусловлено уменьшением энергопродукции митохондриями и прекращением работы $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-насоса}$, требующего для выполнения своих функций гидролиза АТФ. Проникновение натрия в клетку наряду с накоплением в ней кислых продуктов анаэробного гликолиза (лактат) сопровождается уменьшением негативного внутриклеточного потенциала и проникновением в клетку хлоридов. В ответ на это калий покидает внутриклеточный простор. Последствия этих процессов нередко имеют фатальный характер, потому что повышение внутриклеточного натрия и осмоляльности приводит к внутриклеточному передвижению воды и отекаю клетки, вплоть до коликвационного некроза и осмотического лизиса. С другой стороны возникают тяжелые водно-электролитные и кислотно-щелочные расстройства (гипонатриемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз). Подобные расстройства типичны для терминальных состояний, развивающихся вследствие тяжелой ишемии/гипоксии и реперфузии (остановка кровообращения, рефрактерные шоки и полиорганная недостаточность).

Элементы дискуссии относительно применения кристаллоидных растворов для устранения гиповолемии

Существующие представления об осмоляльности и тоничности стали основой одной из классификаций инфузионных растворов. В соответствии с данными характеристиками все инфузионные растворы могут быть изотоническими (изоосмотическими), гипотоническими (гипоосмотическими) и гипертоническими (гиперосмотическими). Тоничность и осмотичность раствора во многом определяют его фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Главным образом это влияет на распределение по жидкостным секторам. Гипотонические растворы пополняют внутриклеточную жидкость, изотонические – внеклеточную, а гипертонические увеличивают объем внеклеточной жидкости не только за счет введенного объема, но и за счет привлечения жидкости из внутриклеточного сектора. При этом не следует забывать, что даже гиперосмотические растворы могут быть гипотоническими. Это бывает в тех случаях, когда растворенное вещество легко проникает через клеточные мембраны. Простой пример гипотонического, но изосмотического раствора – 5% глюкоза, осмоляльность которой составляет 275 мосмоль/кг, а объем распределения – преимущественно внутриклеточный простор.

Среди изотонических солевых растворов – normal saline (NS), наиболее популярными и широко применяемыми в качестве плазмозаменителей, являются изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, раствор Рингера с лактатом и др. Натрийсодержащие растворы наиболее подходят для возмещения объема внеклеточной жидкости. Переливание 1 литра раствора Рингера с лактатом приводит к повышению ОЦК примерно на 200 мл. Обосновывая целесообразность применения кристаллоидов, выдвигают следующие аргументы:

- ✓ солевые растворы повышают объем циркулирующей крови,
- ✓ уменьшают ее вязкость,

- ✓ усиливают диурез (солевой),
- ✓ уменьшают необходимость гемотрансфузий,
- ✓ возмещают потери внеклеточной жидкости,
- ✓ по стоимости дешевле коллоидных растворов

В то же время кристаллоидные растворы имеют ряд недостатков:

- ✓ понижают коллоидно-онкотическое давление,
- ✓ благоприятствуют накоплению жидкости вне сосудов (отек)
- ✓ кристаллоидов для восстановления ОЦК нужно в 2-4 раза больше, чем коллоидов

Несмотря на то, что изотонические кристаллоиды являются широко применяемыми в практической деятельности растворами, некоторая неудовлетворенность их недостаточной гемодинамической эффективностью постоянно подталкивает к поискам альтернативных инфузионных препаратов. Одной из таких альтернатив являются гипертонические солевые растворы – hypertonic saline (HS).

История применения гипертонических растворов хлорида натрия

История применения гипертонических кристаллоидов уходит своими корнями во вторую половину XIX века. В 1895 г. австрийский военный врач Rosner впервые применил гипертонический раствор поваренной соли для лечения больных холерой во время эпидемии в Будапеште. В 1909 г. Rogers опубликовал работу, в которой он рекомендует внутривенное вливание гипертонического раствора поваренной соли для лечения холеры. Он сообщил, что ему удалось снизить летальность при холере в Калькутте с 61,0% до 23,3%. В своей монографии в 1911 г. Rogers сообщил, что введение 1,5-2 литров 1,35-1,6% раствора поваренной соли совершает “полный переворот” в лечении холеры. Когда-то, говорил он, “было чудом, если больной в коллапсе выздоравливал, а теперь будет чудом, если он в коллапсе умрет”. Как это часто случается в медицине, яркая идея и эффективное решение проблемы были отданы забвению. “Ренессанс” гипертонических растворов состоялся в

результате Второй мировой войны. У 1944 году Moyer et al впервые предложили применять гипертонический солевой раствор для лечения ожогового шока. На модели тяжелого ожогового шока кипятком было показано, что внутривенное введение растворов, которые содержат 129 ммоль/л хлорида натрия и 25 ммоль/л гидрокарбоната натрия, приводит к более длительному выживанию животных, чем введение гипотонических солевых растворов или плазмы. В монографии “Диагностика и лечение шока” (1971 г.) Вейль и Шубин ссылаются на работу Sayers M.A., Sayers G., Long C.N. (1946), в которой было установлено, что введение гипертонических растворов бикарбоната и хлорида натрия защищало ткани от повреждения и значительно повышало выживаемость при геморрагическом шоке. Еще в 60-70-ые годы исследователи обнаружили линейную зависимость между дефицитом объема плазмы и дефицитом натрия. В 70-ые гг. в оригинальных работах Monafó W., Chuntrasakul C., Ayvasian V., которые использовали для инфузионной терапии растворы, содержащие 300 или 250 ммоль/л натрия и 200 или 100 ммоль/л рацемического лактата, удалось продемонстрировать успешное лечение как взрослых, так и детей с ожоговым шоком. Аналогичные результаты получены Moyland J.A., Reshler J.M., Mason A.D., при изучении инфузионной терапии ожогового шока с применением гипертонического раствора лактата Рингера с концентрацией натрия от 200 до 300 ммоль/л (1,5-2%). Этот перечень можно было бы продолжать и далее, но это не имеет смысла из-за аналогичности полученных исследователями результатов. Применение гипертонических лакированных растворов обеспечивало, по сравнению с гипотоническими и изотоническими, больший темп диуреза и достижение гемодинамической стабилизации при использовании меньших объемов инфузии.

Однако интенсивное изучение гипертонической ресусцитации началось только после публикации работы De Felipe J. et al "Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injection", опубликованной в журнале "Lancet" (1980). Вслед за нею началось широкое изучение физиологических эффектов внутривенной инфузии гипертонических растворов.

Мировой опыт применения гипертонических растворов хлорида натрия

Главными аргументами сторонников гипертонических растворов являются следующие позиции:

- стоимость гипертонических растворов сравнима со стоимостью изотонических;
- Гемодинамическая эффективность гипертонических растворов сравнима либо даже превосходит эффективность коллоидов.

Рассмотрим эти аргументы подробнее. Наиболее изучено влияние гипертонических растворов на преднагрузку. Гипертонический раствор (HS) и его комбинации с коллоидами быстро увеличивают объем циркулирующей плазмы (ОЦП), следствием чего является увеличение ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), а также сердечного индекса (СИ), повышение САД. Внутривенное введение 1,5 мл на кг веса 20% раствора NaCl при геморрагической гиповолемии - на 200% повышает АД, на 260% увеличивает МОС, на 60-70% легочное артериальное давление, на 66% ДЗЛК, на 200% повышается центральное венозное давление (ЦВД). Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) понижается на 33%, а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) - на 40% .

Быстрое восстановление показателей гемодинамики после инфузии гипертонично - гиперонкотических растворов в средней дозе 420 ± 25 мл при травматическом и ожоговом шоке отмечают и другие исследователи. Применение 7,5% раствора NaCl с декстраном или гидроксиэтилкрахмалом 200 при травматическом и ожоговом шоке в объеме, составляющем 10% от объема кровопотери, через 5 минут после инфузии восстанавливало органный кровоток и микроциркуляцию.

В модели эндотоксинового шока применение гипертонического раствора гидроксиэтилкрахмала в дозе 4 мл/кг в течение 10 минут улучшало экстракцию кислорода путем нормализации перфузии и микроциркуляции. При

геморрагическом шоке инфузия гипертонического раствора гидроксиэтилкрахмала быстро восстанавливала микроциркуляцию в печени.

Имеются данные о том, что HS характеризуется вазодилатирующим влиянием. Инфузия 7,5% NaCl при геморрагическом шоке повышает соотношение 6-кето-PGF1 α /тромбоксан I₂ и вызывает вазодилатирующий и дезагрегационный эффект. Инфузия 5 мл/кг веса 7,2% NaCl в процессе операции аорто - коронарного шунтирования, по сравнению с инфузией препаратов желатина, приводила к повышению СИ на 31% без повышения ДЗЛК; в группе больных, получавших плазмозаменитель на основе желатина, СИ возрастал параллельно с повышением ДЗЛК в среднем на 16%. При сравнении эффективности применения NS и 7,5% NaCl при геморрагическом шоке, первого для восстановления гемодинамики до исходного уровня нужно было 90,3 \pm 24,8 мл/кг, HS 13,7 \pm 1,4 мл/кг веса.

Улучшение гемодинамики при применении HS обусловлено не только увеличением ОЦК и уменьшением посленагрузки, но и прямым инотропным действием. Более 4 мл/кг 7,5% раствора NaCl применялось у больных с кардиогенным шоком вследствие инфаркта миокарда правого желудочка, в результате было продемонстрировано рост МОС, АД, снижение ОПСС, как через 5 минут после инфузии, так и через 4 часа. Некоторыми авторами отмечается улучшение кровотока в миокарде при лечении геморрагического шока, а также прямая симпатическая активация, в частности α_2 -адренорецепторов, что и объясняет прессорный эффект инфузии HS.

Инфузия HS уменьшает экспрессию L-селектина нейтрофилов и эндотелия, продукцию хемоаттрактантов, угнетает активацию и цитотоксичность нейтрофилов, понижает адгезию лейкоцитов к эндотелию. Следствием влияния HS на взаимодействие нейтрофилов и эндотелия сосудов малого круга кровообращения является уменьшение просачивания альбумина, уменьшение качества нейтрофилов в бронхиальном содержимом и ограничение цитокин-индуцированного повреждения легких. Имеются также данные о

способности NS усиливать пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов и моноцитов, уменьшать иммуносупрессию после кровопотери, что снижает риск развития сепсиса. Важным механизмом предупреждения сепсиса и СПОН является способность NS уменьшать бактериальную транслокацию при геморрагическом шоке, в то время как ресусцитация с использованием лактатного раствора Рингера не имеет такого эффекта. Малообъемная ресусцитация стабилизирует кислородный транспорт у больных сепсисом, приводит к повышению АД и увеличению диуреза при септическом шоке[1]. Используемый при этом объем раствора в 4-5 раз меньше, чем при восстановлении ОЦК коллоидами и NS [2].

Личный опыт применения 10% NaCl/6% гидроксиэтилкрахмала 200 подтвердил его чрезвычайно высокую гемодинамическую эффективность у детей с септическим шоком. Летальность больных в группе, получавшей стартовую инфузию только изотоническими кристаллоидами, составила $50,0 \pm 9,5\%$, а в группе 6%ГЭК 200/10% NaCl всего $11,1 \pm 5,9\%$, ($p < 0,001$). То есть, применение гипертонично-гиперонкотических растворов у детей с септическим шоком является более эффективным в плане восстановления гемодинамики и влияния на частоту летальных исходов по сравнению с изотоническими кристаллоидами. Серьезных побочных эффектов в виде гипернатриемии, при условии соблюдения рекомендованных доз 10% раствора NaCl (не более 4 мл/кг массы тела) и контроля электролитов и осмоляльности плазмы, мы не наблюдали [3].

Современный полиэлектролитный гипертонический раствор

«Реосорбилакт®»

Новые возможности для интенсивной терапии открыло появление оригинального гипертонического инфузионного препарата «Реосорбилакт®», который был разработан в НИИ гематологии и трансфузиологии г. Львова в 1998 г.

Особенностью данного раствора является сбалансированный по калию, кальцию и магнию состав, содержащий избыток натрия в виде двух солей - хлорида и лактата. Электролитный состав «Реосорбилакта[®]» выглядит следующим образом:

- Натрий – 278,16 ммоль/л,
- Калий – 4,02 ммоль/л,
- Кальций – 0,90 ммоль/л,
- Магний – 2,10 ммоль/л,
- Хлориды – 112,69 ммоль/л,
- Лактат в виде натриевой соли – 175,52 ммоль/л.

Очевидно, что только натрий в составе данного препарата обеспечивает осмоляльность около 600 мосмоль/кг, а это делает «Реосорбилакт[®]» довольно похожим на гипертонический рингер-лактатный раствор, который применялся для лечения ожогового шока в 70-80 г. XX века. Основное отличие состоит в том, что «Реосорбилакт[®]» обладает гораздо большей ощелачивающей способностью, обеспеченной лактатом натрия, которого в нем больше, чем в рингер-лактатном растворе почти в 6 раз. Лактат натрия, метаболизируясь в печени и почках, образует ион бикарбоната, повышает уровень актуального бикарбоната плазмы крови, корректирует метаболический ацидоз. Следующая особенность «Реосорбилакта[®]» – это содержание ионов магния, что обеспечивает положительное влияние на нервно-мышечную возбудимость и тонус гладкой мускулатуры. Кроме этого, «Реосорбилакт[®]» содержит сорбитол в изотонической концентрации, то есть 60 г/л. В сочетании с натрием сорбитол обеспечивает данному раствору осмоляльность около 900 мосмоль/кг, что в 3 раза превышает осмоляльность плазмы. Наличие сорбитола существенно влияет на фармакодинамику «Реосорбилакта[®]».

Сорбитол – многоатомный спирт. Был открыт французским химиком Boussingault в 1868 г. при изучении ягод рябины (по-французски рябина – le sorb, а по-латыни - Sorbus aucuparia L). Таким образом, название сорбит (или сорбитол), то есть получаемый из рябины, присвоенное новому веществу Boussingault, сохранилось до сих пор. Сорбитол в больших количествах содержится в различных фруктах и ягодах, придавая им сладкий вкус. 90%

сорбитола метаболизируется в печени под влиянием фермента сорбитолдегидрогеназы в фруктозу. Фруктоза, в свою очередь, под влиянием ферментов гексокиназы и фруктокиназы метаболизируется в фруктозо-6-фосфат и фруктозо-1-фосфат, которые являются субстратами для образования гликогена и/или поступают в цикл Кребса с созданием энергии. 10% сорбитола метаболизируется в миоцитах, миокардиоцитах, клетках головного мозга. При этом следует отметить очень важное отличие метаболизма сорбитола от метаболизма глюкозы – он не зависит от инсулина, что значительно облегчает утилизацию в условиях относительной инсулиновой недостаточности, свойственной всем критическим состояниям, сопровождаемым стрессовой реакцией, которая реализуется доминированием контринсулярных гормонов.

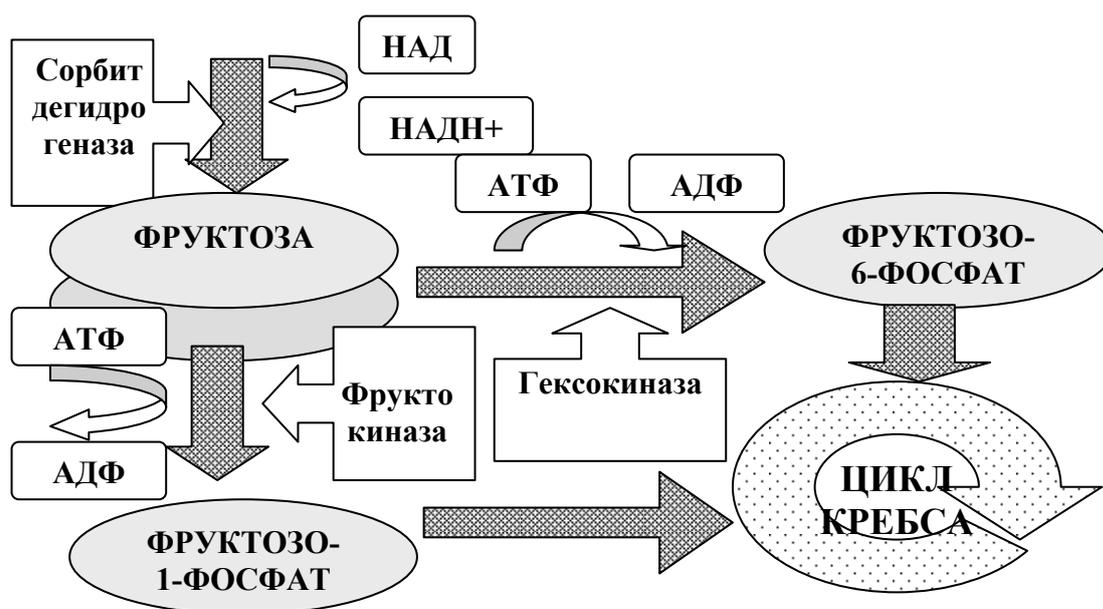


Рис. 1
Метаболизм сорбитола

В свою очередь, иной тип метаболизма дает возможность надеяться, что инфузия сорбитола, в отличие от инфузии концентрированных растворов глюкозы, не будет сопровождаться развитием лактатацидоза в ишемизированных тканях. Таким образом, инфузия гипертонического раствора сорбитола сопровождается не только осмодиуретическим действием, но и пополнением энергетических резервов (1 г сорбитола дает при окислении 3,4 ккал). При этом природная утилизация сорбитола предупреждает возможность

его накопления внутри клеток и уменьшает риск развития феномена “рикошета”. Метаболизм сорбитола представлен на рис.1

Особенности и различия метаболизма сорбитола, фруктозы и глюкозы изложены в табл.4.

Таблица 4

Свойства и оптимум действия глюкозы, ксилитола, сорбитола и фруктозы (по В.Хартиг, 1982, с изменениями)

Свойства и оптимум действия	Глюкоза	Сорбитол	Фруктоза
Зависимость от инсулина	+	-	-
Место наилучшей утилизации	Головной мозг, мышцы	Печень	Печень
Антикетогенное действие	+	+	+
Антиаритмогенное действие	+	-	-

Таким образом, сорбитол в составе «Реосорбилакта[®]» не только повышает осмоляльность раствора и его гемодинамическое действие, но является фактором, частично обеспечивающим энергетические потребности организма.

Таблица 5

Состав некоторых полиэлектролитных растворов

Состав	Раствор Рингера с лактатом	Реосорбилакт	Сорбилакт
Натрий ⁺ (ммоль/л)	130,0	278,16	278,16
Калий ⁺ (ммоль/л)	4,0	4,02	4,02
Кальций ⁺⁺ (ммоль/л)	3,0	0,90	0,90
Магний ⁺⁺ (ммоль/л)	-	2,10	2,10
Хлориды (ммоль/л)	109,0	112,69	112,69
Лактат ⁻ (ммоль/л)	28,0	175,52	175,52
Сорбитол (г/л)	-	60,0	200,0
Осмоляльность (мосмоль/кг)	276,0	900,0	1670,0

Представление о составе «Реосорбилакта[®]», в сравнении с рингер-лактатным раствором и «Сорбилактом[®]» можно получить из таблицы 5. Основные отличия между «Реосорбилактом[®]» и «Сорбилактом[®]» состоят в содержании сорбитола, которого в «Сорбилакте[®]» в 3 раза больше. Более высокая за счет сорбитола осмоляльность способствует более существенному осмодиуретическому и волюмореконструктивному действию «Сорбилакта[®]». В то же время, более мощное вовлечение жидкости в циркуляцию после инфузии

«Сорбилакта[®]», является менее длительным, из-за развития интенсивного диуреза. По мнению большинства исследователей «Реосорбилакт[®]» способствует вовлечению жидкости во внеклеточный сектор, увеличивает объем циркулирующей крови, улучшает микроциркуляцию, стимулирует перистальтику, диурез [4].

Показания для назначения «Реосорбилакта[®]»:

- Гиповолемия и шоки, которые сопровождаются гиповолемией (ожоговый, травматический, септический);
- Интоксикационные синдромы;
- Нарушения микроциркуляции;
- Метаболический ацидоз

Противопоказаниями для применения «Реосорбилакта[®]» являются:

- Гиперволемиа;
- Застойная сердечная недостаточность с признаками перегрузки большого или малого круга кровообращения;
- Гиперосмолярность;
- Метаболический алкалоз;
- Врожденные дефекты метаболизма фруктозы

«Реосорбилакт[®]» получил широкое применение при лечении взрослых пациентов с различными критическими состояниями, которые сопровождаются гиповолемией (политравма, ожоги, кровотечения). Одним из существенных эффектов данного препарата является способность улучшать спланхтическую циркуляцию и перистальтику, что использовалось для реанимации желудочно-кишечного тракта и лечения пареза кишечника. В то же время, большинство исследований относительно применения «Реосорбилакта[®]» проводились среди взрослых пациентов. У детей применение данного раствора оказалось немного менее масштабным, хотя патология детского возраста включает в себе значительное количество различных патологических процессов, при которых инфузия «Реосорбилакта[®]» может быть потенциально полезной.

Собственный опыт авторов по применению «Реосорбилакта[®]» в интенсивной терапии гемодинамических нарушений у детей, свидетельствует о его хорошей переносимости и высокой эффективности. В течение 2002-2006 гг. «Реосорбилакт[®]» использовался нами как компонент инфузионной терапии гемодинамических, микроциркуляторных нарушений, гиповолемического и септического шока у детей в сочетании с коллоидными плазмозаменителями и изотоническими кристаллоидными растворами. Мы также использовали «Реосорбилакт[®]» в терапии церебральной недостаточности, ввиду его способности улучшать региональное кровообращение.

Методика применения «Реосорбилакта[®]» для устранения гиповолемии состоит в быстрой (за 10-20 минут) внутривенной инфузии подогретого до температуры тела раствора дозой 10-20 мл/кг массы тела. До начала инфузии желательно изучение показателей водно-электролитного баланса (гематокрит, общий белок, осмоляльность, электролиты сыворотки), показателей кислотно-щелочного состояния и глюкозы, оценка состояния перфузии и микроциркуляции а также гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД). Из-за высокой осмолярности наиболее целесообразно вводить «Реосорбилакт[®]» в центральные вены, но в отдельных случаях (наличие только периферического венозного доступа и неотложная потребность в инфузии) возможно введение и в периферические вены. Младенцам для инфузии целесообразно применять дозирующие приборы (шприцевые дозаторы лекарственных средств или инфузоматы). При необходимости инфузия «Реосорбилакта[®]» может дополняться введением коллоидных плазмозаменителей, а именно производных декстрана («Реополиглюкин») или гидроксиптилкрахмала («Гекодез»). После завершения инфузии необходимо повторно оценить состояние гемодинамики с целью выбора тактики дальнейшей инфузионной терапии.

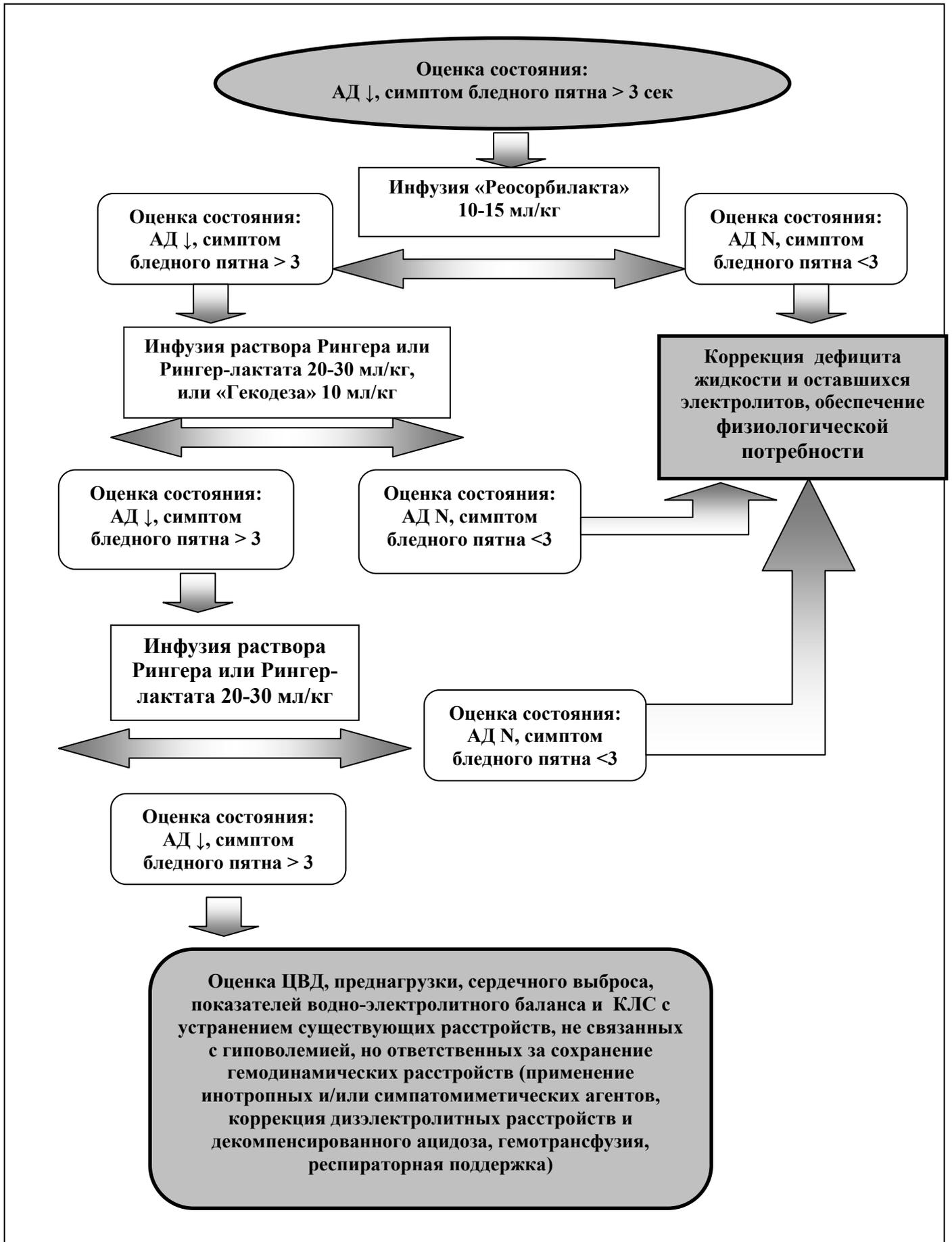


Рис. 1. Алгоритм интенсивной терапии гиповолемии у детей с применением инфузии «Реосорбилакта»

Преимуществами данной методики перед устранением гиповолемии изотоническими растворами является гораздо большая гемодинамическая эффективность и нормализация показателей КЛС.

Возможными осложнениями инфузии являются гиперволемиа, гиперосмоляльность и алкалоз, возникающие при условии несоблюдения показаний, противопоказаний и дозирования препарата.

Собственный опыт применения «Реосорбилакта®» у детей с гиповолемическими состояниями

С целью объективизации наших положительных впечатлений от применения «Реосорбилакта®» у детей, нами было проведено исследование влияния данного препарата на показатели центральной и периферической гемодинамики, водно-электролитного гомеостаза и внутричерепное давление (ВЧД) у детей раннего возраста с синдромом «малого выброса», обусловленного гиповолемией. В исследование вошли 20 детей в возрасте $17,5 \pm 4,5$ мес., которые поступали в ОИТ Харьковской областной детской инфекционной клинической больницы с тяжелыми формами инфекционных заболеваний. У всех пациентов было констатировано развитие синдрома «малого выброса», обусловленного гиповолемией, которая характеризовалась снижением показателей КДР и КДО левого желудочка. Для стартовой инфузионной терапии был использован «Реосорбилакт®». Препарат вводился путем быстрой внутривенной инфузии (за 20 минут) в дозе 10 мл/кг массы тела. В контрольной группе, состоявшей из 20 детей в возрасте $15,2 \pm 4,5$ мес. стартовая инфузионная терапия проводилась путем быстрой (в течение 20 минут) внутривенной инфузии 0,9% раствора NaCl в дозе 20 мл/кг массы тела. Для оценки эффективности инфузионной терапии проводился мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (САД), насыщения крови кислородом (SpO_2) при помощи мониторов «Utas» ЮМ-300Р. До начала и после окончания стартовой инфузионной терапии проводилась оценка показателей центральной гемодинамики методом эхокардиоскопии в М-режиме по методу L Teucholz, (1976), при помощи УЗ-

сканера «Сономед 400». Измерялись конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы левого желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО), а также индекс конечно-диастолического объема левого желудочка (ИКДО). Определялся ударный индекс (УИ) и фракция выброса левого желудочка (ФВ), сердечный индекс (СИ), индекс общего периферического сопротивления (ИОПС). Также оценивались показатели гематокрита (Ht), общего белка (ОБ), осмоляльности (осмометр «ОМКА 1Ц 01»), Na^+ , K^+ , ионизированного Ca^{++} , Cl^- и pH венозной крови (анализатор AVL-998-4). На основании полученных данных рассчитывался показатель доставки кислорода (DO_2). При помощи эхоэнцефалоскопии проводилась оценка ВЧД по методу В.А. Аркатова и соавт., 1987г., с расчетом церебрального перфузионного давления (ЦПД). Уровень сознания контролировался по шкале Glasgow (1988), тяжесть органной недостаточности по шкале SOFA (1994).

Исследование центральной гемодинамики до начала лечения дало возможность констатировать отсутствие достоверных отличий между группами. Оценка по шкале SOFA в группе, получавшей инфузию «Реосорбилакта[®]» была $5,0 \pm 1,2$ балла, а в группе, получавшей инфузию изотонического раствора NaCl - $5,6 \pm 1,0$ балла, и достоверно не отличалась ($p > 0,05$). После инфузии «Реосорбилакта[®]» отмечалось существенное улучшение преднагрузки и сердечного выброса. Об этом свидетельствовало достоверное увеличение индекса конечно-диастолического объема левого желудочка (преднагрузка), а также ударного и сердечного индексов ($p < 0,05$). Достоверной динамики САД не отмечалось, но в группе «Реосорбилакта[®]» после завершения инфузии САД становилось достоверно выше, чем в группе 0,9% раствора NaCl. После инфузии «Реосорбилакта[®]» отмечалась тенденция к снижению ИОПСС, что свидетельствует об улучшении микроциркуляции, после инфузии 0,9% раствора NaCl существовала противоположная тенденция. Несмотря на отсутствие достоверной разницы показателя DO_2 , в группе «Реосорбилакта[®]» отмечалась его нормализация, а в группе 0,9% раствора NaCl имела место тенденция к снижению доставки кислорода (табл.6).

Таблица 6

**Изменение показателей центральной гемодинамики после завершения
стартовой ИТ (M±m).**

	ЧСС (уд/мин)		САД (мм рт. ст.)		ИКДО (мл/м ²)		ФВ(%)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Реосорб илакт	143 ±10	146 ±10	64,6 ±3,3	72,7 ±3,7	39,6 ±3,5	52,0 ±4,2 ^x	62 ±3	65 ±4
0,9% NaCl	145 ±11	133 ±13	57,3 ±5,3	57,9 ±2,9*	53,7 ±7,0	47,6 ±8,0	56 ±3	57 ±3
Норма	120±14		72,6±1,5		63,5±9,9		70±6	
	УИ (мл/м ²)		СИ (мл/мин/м ²)		ИОПСС (динхсхсм ² /м ⁻⁵)		DO ₂ (мл/мин/м ²)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Реосорб илакт	23,7 ±1,4	32,8 ±1,3 ^x	3,4 ±0,3	4,8 ±0,3 ^x	1692 ±305	1144 ±96	473 ±69	641 ±57
0,9% NaCl	29,3 ±3,3	26,3 ±3,7	4,3 ±0,6	3,8 ±0,8	1121,4 ±121,3	1703,8 ±441,1	632 ±98	534 ±159
Норма	42,6±10,2		5,17±1,75		1200±400		600±50	

Примечание: *- достоверные отличия между группами,

^x - достоверные отличия в пределах группы, в динамике.

Что касается показателей водно-электролитного баланса (табл. 7) - мы не обнаружили достоверных отличий между группами до начала и после завершения стартовой инфузии. Применение «Реосорбилакта[®]» дозой 10 мл/кг не сопровождалось развитием гиперосмоляльности и гипернатриемии.

Таблица 7

Динамика показателей водно-электролитного баланса (M±m)

	Na ⁺ (ммоль/л)		K ⁺ (моль/л)		Cl ⁻ (ммоль/л)		pH	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Реосорбилакт	137,0 ±2,2	138,8 ±2,7	4,2 ±0,3	3,7 ±0,6	97,5 ±2,0	98,7 ±4,3 ^x	7,27 ±0,09	7,31 ±0,11
0,9% NaCl	134,2 ±1,2	143,6 ±5,8	4,1 ±0,3	3,4 ±0,1	96,6 ±1,4	100,3 ±5,2	7,24 ±0,07	7,25 ±0,11
	Nt		ЗБ (г/л)		Осмоляльность (мосмоль/кг)			
	до	после	до	после	до	после	до	после
Реосорбилакт	0,32±0,02	0,32±0,02	51,2±3,4	42,3±3,3	278,3±5,2		280,0±8,5	
0,9% NaCl	0,36±0,03	0,35±0,04	54,5±7,8	60,6±2,9	280,4±4,8		296,4±7,7	

Это положение представляется принципиально важным, ввиду сформированных стереотипов о том, что у детей эти изменения водно-

электролитного баланса развиваются особенно легко, по сравнению с взрослыми пациентами.

Не менее интересные данные получены при исследовании влияния «Реосорбилакта[®]» на показатели внутричерепного гомеостаза.

До начала инфузии у больных обеих групп отмечалось наличие внутричерепной гипертензии I-II степени. Инфузия 0,9% раствора NaCl существенно не влияла на внутричерепное и церебральное перфузионное давление. Изменение показателей церебрального гомеостаза в группе «Реосорбилакта[®]» характеризовалось достоверно более высоким церебральным перфузионным давлением (ЦПД) после окончания стартовой интенсивной терапии (табл. 8). Повышение ЦПД было достигнуто преимущественно за счет тенденции к повышению артериального давления, при неизменном внутричерепном давлении. Таким образом, можно утверждать, что «Реосорбилакт[®]» способствует улучшению мозговой перфузии при гиповолемии у детей, что можно использовать для предупреждения и лечения нарушений мозгового кровообращения при критических состояниях у детей.

Таблица 8

Динамика показателей ВЧД, ЦПД и уровня сознания по шкале Glasgow (M±m)

	ВЧД (см вод.ст.)		ЦПД (мм рт. ст.)		Шкала Glasgow (балл)	
	до	после	до	после	до	после
Реосорбилакт	15,7±1,4	15,8±1,2	52,9±3,7	60,5±5,3 ^x	10,0±1,2	10,4±1,3
0,9% NaCl	14,8±2,0	14,8±1,1	46,5±6,2	47,6±2,0	10,6±0,6	10,7±0,7

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата «Реосорбилакт[®]» как средства стартовой инфузионной терапии у детей с синдромом «малого выброса» приводит до достоверному увеличению преднагрузки и сердечного выброса.
2. Применение препарата «Реосорбилакт[®]» дозой 10 мл/кг массы тела как средства стартовой инфузионной терапии у детей с синдромом «малого выброса» более эффективно, чем изотонического раствора хлорида натрия в объеме вдвое большем – 20 мл/кг массы тела.

3. Позитивным моментом стартовой инфузионной терапии с применением раствора «Реосорбилакт®» является улучшение не только центральной, но и церебральной гемодинамики у детей.
4. Применение препарата «Реосорбилакт®» у детей не сопровождается развитием нарушений водно-электролитного баланса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насер М.М. Применение гипертонического раствора натрия хлорида в сочетании с полиглюкином у больных с септическим шоком. // Лечебное дело. - 1998. - №1. - С. 159-160.
2. Дубик М.А., Вейд Ч.Е. Обзор эффективности и влияния на летальность применения раствора 7,5% NaCl/6% декстрана 70 в эксперименте и у людей. // Травма: Пер. с англ. - Киев: Высшая школа. - 1996.- С.35.
3. Георгиянц М.А., Корсунов В.А., Пороша Н.С. Оценка эффективности стартовой инфузионной терапии септического шока у детей.//Украинский журнал экстремальной медицины. – 2002 - №3. – С. 35-39.
4. Згржебловская Л.В., Малиш И.Р., Шлапак И.П., Гайдаев Ю.А., Никишаев В.И. Стратегия предупреждения развития стрессовых повреждений слизистой гастроинтестинального тракта у потерпевших с тяжелой политравмой. // Украинский журнал экстремальной медицины им. Можаяева. – 2002 - №3. – С. 65-69.