

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи


ПОХІДНІ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛІВ У ПРАКТИЦІ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПЕДІАТРІЇ
(методичні рекомендації)

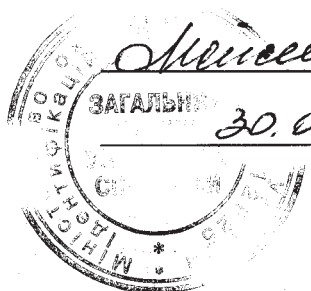
КИЇВ - 2006

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

Директор департаменту
організації та розвитку медичної
допомоги населенню МОЗ України


_____ Р.О.МОІСЕЄНКО
ЗАГАЛЬНІ _____
30.06.06. _____ 2006 р.



ПОХІДНІ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛІВ У ПРАКТИЦІ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПЕДІАТРІЇ
(методичні рекомендації)

Установа-розробник

Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України

Укладачі:

Георгіянц Маріне Акопівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО, тел. (0572) 97-41-81

Корсунов Володимир Анатолійович, к.мед.н., асистент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО, тел. (0572) 97-81-03

Рецензенти:

Головний дитячий анестезіолог МОЗ України, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Київської медичної академії післядипломної освіти **професор Бєлєбєз'єв Генадій Іванович**

Завідувач кафедри медицини невідкладних станів і анестезіології Харківського державного медичного університету, д.мед.н., **професор Хижняк Анатолій Антонович**

Голова проблемної комісії МОЗ України з анестезіології та інтенсивної терапії, д.мед.н., **професор Суслов Валентин Васильович**

Перелік скорочень:

АТ – артеріальний тиск
АТ діаст – діастолічний артеріальний тиск
АД сист – систолічний артеріальний тиск
ВІТ – відділення інтенсивної терапії
ГЕК - гідроксиетилкрохмаль
ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму
ІЗПСО – індекс загального периферичного судинного опору
ІРЛШ – індекс роботи лівого шлуночка
ІУРЛШ – індекс ударної роботи лівого шлуночка
КОТ – колоїдно-онкотичний тиск
КЛС – кислотно-лужний стан
ПТІ – протромбіновий індекс
САТ – середній артеріальний тиск
СЗП – свіжозаморожена плазма
СІ – серцевий індекс
УІ – ударний індекс
УО – ударний об'єм
ФВ – фракція викиду
ХОС – хвилинний об'єм серця
ЦВТ – центральний венозний тиск
ЧЗК – час згортання крові
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
АВ – актуальний бікарбонат
Аgup – аніонна діра

ВВ – буферні основи
ВЕ – дефіцит (надлишок) основ
СОРmv – колоїдний осмотичний тиск у капілярах
СОРis – колоїдний осмотичний тиск у інтерстиціальному просторі
DO₂ – доставка кисню
Ht - гематокрит
ІТЕО₂ – індекс тканинної екстракції кисню
Kf – коефіцієнт ультрафільтрації
PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
Pis – гідростатичний тиск у інтерстиціальному просторі
рН – зворотній десятичний логарифм концентрації іонів водню
Pmv – внутрішньокапілярний гідростатичний тиск
SB – стандартний бікарбонат
SvO₂ – насичення киснем центральної венозної крові
VO₂ – споживання кисню
Vf – швидкість фільтрації крізь капіляри
Z – коефіцієнт відображення, що характеризує здібність напівпроникної мембрани попереджувати проходження розчину

ЗМІСТ

	стор.
Вступ	5
Загальні відомості про клінічну фармакологію колоїдів	6
Природні колоїди	7
Синтетичні колоїдні плазмозамінники	11
Проведення інфузійної терапії у дітей при гіповолемічному шоці, що викликаний зневодненням	15
Інфузійна терапія гіповолемії з використанням “Гекодезу”	19
Висновки	22
Перелік рекомендованої літератури	23

ВСТУП

Гіповолемія є одним з найбільш частих компонентів критичних станів у дитячому віці. У малюків провідними чинниками гіповолемії є зневоднення та сепсис, які можуть супроводжуватись не лише інструментально діагностуємою гіповолемією, але й шоком [1]. Шок внаслідок зневоднення залишається однією з найчастіших причин смерті малюків у країнах, що розвиваються [2]. На відміну від дорослих, у яких механізми гемодинамічної нестабільності дещо відрізняються, гіповолемія є провідним механізмом гемодинамічних розладів при септичному шоці у дітей раннього віку [1]. У старших вікових групах гіповолемічні стани частіше зумовлені травмою, крововтратою та опіками [1]. Гіповолемія є обов'язковим супутником будь-якого значного оперативного втручання. Саме тому об'ємозамісна інфузійна терапія є одним з актуальних компонентів інтенсивного лікування у різних галузях педіатрії.

Незважаючи на беззаперечну значимість інфузійної терапії гіповолемії та її життєзберігаючі можливості, існує певна кількість протиріч та невирішених питань, що стосуються її проведення. Однією з головних вважається проблема обрання препаратів для об'ємозаміщення – тобто плазмозамінників. Розширення асортименту плазмозамінників не лише не сприяє вирішенню існуючих питань, але й навпаки – поглиблює гостроту дискусії.

Однією з найсучасніших груп плазмозамінників є похідні гідроксиетилкрохмалю (ГЕК). Вони широко використовуються у клінічній практиці «дорослої медицини», але дещо обмежено використовуються у педіатрії. Такий стан речей є дуже актуальним саме для України, де у педіатричній інтенсивній терапії до цього часу для об'ємозаміщення використовуються препарати плазми, декстрини, а похідні гідроксиетилкрохмалю повільно привертають увагу клініцистів.

Враховуючи накопичені світовою практикою дані, ми вважаємо, що подібна ситуація не є адекватною і потребує корекції. Ми сподіваємось, що запропоновані методичні рекомендації будуть суттєвою допомогою для клініцистів у питаннях лікування гіповолемічних станів та сприятимуть певному орієнтуванню у виборі інфузійних розчинів і покращенню якості лікування критичних станів у дітей.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-анестезіологів, дитячих анестезіологів, лікарів медицини невідкладних станів, педіатрів.

Методичні рекомендації на цю тему підготовлені в Україні вперше.

Загальні відомості про клінічну фізіологію та фармакологію колоїдів

Молекули колоїдів достатньо великі та за звичайних умов погано проникають крізь капілярну стінку. Введені ззовні колоїди залишаються у судинному руслі доти, доки проникність судинного русла залишається у межах норми. Пересування рідини та колоїдних молекул крізь судинну стінку відбувається за рівнянням Старлінга:

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

де:

V_f – швидкість фільтрації рідини крізь капіляри;

K_f – коефіцієнт ультрафільтрації;

P_{mv} – внутрішньокапілярний гідростатичний тиск;

P_{is} – гідростатичний тиск в інтерстиціальному просторі;

Z – коефіцієнт відображення, що є виразником можливості напівпроникної мембрани попереджати пересування розчину;

COP_{mv} – колоїдний осмотичний тиск у капілярах;

COP_{is} – колоїдний осмотичний тиск в інтерстиціальному просторі [3].

Для збереження колоїдних розчинів у внутрішньосудинному просторі коефіцієнт відображення Z повинен бути близьким до 1. У реальних умовах, навіть за відсутності патології, величина Z значно варіює. Наприклад, для легень вона дорівнює 0,6, для м'язів – 0,9. При критичних станах, величина Z зменшується, що призводить до зменшення волемічного ефекту і накопичення колоїдних молекул в інтерстиціальному просторі. Тоді, замість бажаної плазмоеспандерної дії, настає посилення інтерстиціального набряку. Видалення колоїдів з інтерстиція відбувається значно триваліше, ніж кристалоїдів, проте персистенція набрякового синдрому призводить до двох несприятливих наслідків. Перший полягає у збільшенні діаметру циліндра Круга та уповільненні дифузії кисню від капіляра до клітин. Другий – це стискання капілярів набряклими тканинами, аж до припинення капілярного кровотоку.

Таблиця 1

Порівняльна клініко-фармакологічна характеристика різних колоїдних плазмозамінників

Назва препарату	Молекулярна вага (т.Д)	Осмолярність (мОсмоль/л)	КОГ (мм рт. ст.)	Об'ємний ефект	Тривалість дії (ч)	Концентрація (%)	Вміст Na^+ (ммоль/л)	Вміст Cl^- (ммоль/л)	Максимальна доза (мл/кг/добу)
Альбумін 5%	66-69	300	20	1	Варіабельно	5	150	150	Без обмежень
Альбумін 20%	66-69	300	74	4	4-6	20	150	150	Без обмежень
Желатиноль	20±5	371	24	0,6	1-2	8	162	162	30
Гелофузін	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
ГЕК 200 (0,5) 6%	200	309	28	1	3-6	6	154	154	33
ГЕК 200 (0,5) 10%	200	309	64	1,4-1,5	3-6	10	154	154	20
ГЕК 450 (0,7)	450	300	18	1	4-6	6	154	154	20

Таким чином, за умов нерозумного використання колоїдів, замість покращення перфузії тканин можна отримати зворотній ефект. Але, не лише синдром «капілярного просочування» - «capillary leak syndrome» і його клінічні еквіваленти у вигляді респіраторного дистрес-синдрому, набряку мозку, стінки кишечника, тощо, є фундаментом дискусії про вибір інфузійних розчинів для інтенсивної терапії. Ця дискусія, що отримала назву колоїдно-кристалоїдної дилеми або колоїдно-кристалоїдної війни, і виникла понад сотню років тому між Конгеймом та Ліхтгеймом, коли з'явилися перші колоїдні розчини, отримані з соку акації, пов'язана ще з рядом негативних моментів у використанні різних колоїдних плазмозамінників. Клініко-фармакологічна характеристика основних колоїдів надана у таблиці 1.

Прихильники колоїдного відновлення відзначають, що колоїди більш швидко та ефективно збільшують об'єм циркулюючої плазми, хвилиний об'єм серця (ХОС), транспорт і споживання кисню. Практично всі колоїдні розчини позитивно впливають на гемореологію [4]. У той же час у колоїдних розчинів є цілий ряд як загальних, так і окремих (для різних груп препаратів) недоліків та негативних ефектів.

Практично всі колоїди, імовірно, за виключенням модифікованої желатини та нових похідних ГЕК, здатні викликати розвиток гострої ниркової недостатності. [5]. У числі недоліків колоїдних розчинів відмічають можливість зараження вірусним гепатитом та іншими інфекціями, що передаються парентеральним шляхом, при використанні плазми і альбуміну, анафілактоїдні та алергічні реакції (особливо декстрану і плазма) [6]. Серед недоліків декстранів необхідно визначити можливість розвитку нефропатії - «декстранової нирки» і тяжкої ниркової недостатності, підвищену кровоточивість за рахунок пригнічення фактора VIII і зменшення агрегації тромбоцитів, утруднення, що виникають при визначенні груп крові [6]. Підкреслюється також висока ціна природних колоїдів, яка у 20-40 разів перевищує ціну кристалоїдів [6]. Незважаючи на те, що у колоїдно-кристалоїдній війні далеко до заключення мирних угод, з'явилась нова площина «конфлікту» - питання вибору оптимального колоїдного препарату – так звана «колоїдно-колоїдна дилема» [5].

Природні колоїди

Група препаратів, що виробляється з людської, донорської плазми.

Свіжозаморожена плазма (кріоплазма). Найбільш цінний для клініки препарат донорської плазми, оскільки містить значні концентрації факторів гемостазу, у тому числі антитромбін III і протеїн С. Завдяки цим властивостям кріоплазма є ефективним препаратом для лікування коагулопатій. Ризик розвитку трансфузійних ускладнень є зависоким, тому свіжозаморожена плазма не повинна використовуватись для корекції гіпопротеїнемії та у якості «об'ємного» препарату. Використання її у якості імунокоригуючого препарату не має достатніх наукових обґрунтувань. Існує визначений ризик передачі деяких інфекцій: наприклад, гепатиту С - 1 випадок на 3300 перелитих доз, гепатиту В - 1 випадок на 200000 і ВІЛ-інфекції -1 випадок на 225000 доз [7].

Можлива передача і інших інфекцій (цитомегаловірусної, малярії). Трансфузійний набряк легенів - вкрай загрозове ускладнення, яке, на щастя, зустрічається не дуже часто (1 на 5000 трансфузій), але, між тим, може значно ускладнити процес інтенсивної терапії. Навіть якщо ускладнення трансфузії плазми у вигляді набряку легенів і не виникає, існують достатньо високі шанси значно погіршити стан системи дихання. Чинником такого розвитку подій є реакція лейкоаглютинації антитіл, що знаходяться у донорській плазмі. СЗП містить донорські лейкоцити. В одній дозі вони можуть існувати у кількості від 0,1 до $1,0 \times 10^2$ [8]. Чужорідні лейкоцити у хворих, що знаходяться у критичному стані, є потужним фактором розвитку системної запальної реакції із наступним генералізованим ушкодженням ендотелію. Іншим фактором, що здатен підсилювати ендотеліопатію, є значний вміст у СЗП комплекменту.

Показання до застосування:

1. ДВЗ-синдром;
2. Дефіцит факторів протромбінового комплексу при печінковій недостатності;
3. Необхідність швидкої нейтралізації дії непрямих антикоагулянтів;
4. Заміщення факторів згортання при масивній крововтраті (ефективність не доведена);
5. Заміщення плазми при операціях плазмаферезу;
6. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура [6].

При коагулопатіях трансфузії кріоплазми показані при зниженні ПТІ нижче 50-55% та фібриногену нижче 1,5 г/л [6]. Звичайно об'єм плазми, необхідний для досягнення гемостазу, сягає 10-20 мл/кг маси тіла на добу. Кріоплазму необхідно вводити швидко (на протязі 20-30 хвилин) через нестійкість факторів гемостазу після її розморожування.

Альбумін 5%. Ізоонкотичний розчин людського альбуміну з концентрацією останнього 50 г/л. Не містить інших фракцій плазми. Піддається стерилізації, тому практично не несе ризику передачі трансмісивних інфекцій. Кількість трансфузійних реакцій значно менше, ніж при використанні плазми.

Альбумін 10%. Гіперонкотичний розчин людського альбуміну з концентрацією останнього 100 г/л. Показання і несприятливі ефекти цього препарату не відрізняються від 5% розчину.

Альбумін 20%. Гіперонкотичний розчин людського альбуміну з концентрацією 200 г/л. В Україні зареєстровано єдиний представник цієї групи препаратів - альбумін іспанської фірми «Grifols». Тривалий час вважався «еталонним» плазмозамінником. Враховуючи цей факт, розумно висвітлити деякі аспекти колоїдно-кристалічної і колоїдно-колоїдної дилем стосовно до альбуміну.

Молекулярна вага людського альбуміну складає 69000 дальтон. Альбумін забезпечує 60-80% КОТ у капілярах, що зумовлено здатністю 1 граму альбуміну зв'язувати 18 мл рідини, що, у свою чергу, відповідає КОТ у 26-28 мм рт. ст. За загальнорозповсюдженим уявленням понад 50% альбумінів у людському організмі знаходиться за межами судинного русла [6]. Нормальний відсоток транскапілярної втрати альбуміну складає 5% за першу годину, але

при лікуванні критичних станів у хворих на сепсис було показано 300% збільшення виходу альбуміну в інтерстиціальний простір [9]. Таким чином, введення екзогенного альбуміну призведе до накопичення останнього в інтерстиціальному просторі, підсилює його набряк та затримує його розсмоктування. В умовах шоку та поліорганної недостатності, що супроводжуються підвищенням судинної проникності, інфузія колоїдів стає такою, що загрожує розвитком та підсиленням гіпергідратації легень [10]. Дослідження, проведенні з метою уточнити співвідношення розподілу альбуміну та сольових розчинів у судинному та інтерстиціальному секторах хворих на сепсис, показали, що понад 50% введеного альбуміну залишається поза судинним руслом та його розподіл незначно відрізняється від відповідного у сольових розчинів [9]. Ще у 80-роки ХХ сторіччя було показано, що альбумін знижує швидкість клубочкової фільтрації, кліренс натрію та вільної води, діурез. Існує ще один аспект, що утруднює використання альбуміну в якості об'ємозамісного препарату. Відомо, що розчини альбуміну містять значну кількість фрагментів фактора Хагемана, які викликають артеріальну гіпотензію при інфузії. Тому, швидкість інфузії альбуміну не повинна перевищувати 1-5 мл/хв [5]. Таким чином, враховуючи необхідність швидкого об'ємозаміщення при критичних станах, використання альбуміну стає проблематичним.

Проте, у літературі міститься достатньо багато аргументів, які обґрунтовують ефективність використання альбуміну в інтенсивній терапії таких станів як опіки, сепсис, ушкодження мозку різноманітного генезу, гіпоальбумінемія, асцит у хворих на цироз печінки та інше. Попри вже класичні міркування про необхідність забезпечення волемічного впливу та підтримання колоїдно-осмотичного тиску, виголошуються наступні положення про корисність інфузій альбуміну: антиагрегаційна дія; взаємодія з окисом азоту з утворенням S-нітрозотолуолів, здатних покращувати місцевий кровотік і зменшувати збуджуваність нейронів, що може принести користь при активації глутаматного каскаду, зумовленого ішемією-реперфузією мозку; регуляція піруватдегідрогенази астроцитів мозку з наступним сприятливим впливом на біоенергетику нейронів; здатність зв'язувати іони кальцію і зменшувати реперфузійні ефекти кальцієвого парадоксу (слід зазначити, що зв'язування кальцію може призводити до зниження серцевого викиду); зв'язування катіонів заліза та інгібіція процесів перекисного окислення ліпідів, зв'язування радикалів пероксиду та пероксинітриту; на відміну від синтетичних колоїдів (*in vitro*), не активує нейтрофіли і не призведе до збільшення експресії молекули адгезії CD18 [11-14].

Для того, аби зважити суперечливі аргументи «за» і «проти», було використано інструмент мета-аналізу. Опублікований у "British Medical Journal" Cochrane Albumine Injuries Group мета-аналіз впливу розчинів людського альбуміну на виживаємість критичних хворих (з травмою, опіками, сепсисом, гіпопротеїнемією) продемонстрував доволі невеселі результати [15]. Загальний відносний ризик смерті, пов'язаний з призначенням альбуміну, складав 1,68. Різниця рівня летальності між групами складала 6%, тобто, у групах, що отримували альбумін, кожна 17 смерть була внаслідок його використання. На

підставі цих даних було зроблено висновок про те, що не слід використовувати людський альбумін при лікування пацієнтів з гіповолемією, опіками та гіпопротеїнемією, оскільки альбумін не лише не зменшує летальність, але й навпаки, суттєво її підвищує [15].

Ці висновки були піддані жорсткій критиці з боку багатьох фахівців, які вважали, що відмова від використання альбуміну неможлива. Особливо активно виступали проти ті анестезіологи та інтенсисти, які стикались з необхідністю проведення інтенсивної терапії у хворих на опікову травму, блискавичний менінгококовий сепсис та ін. Деякі наступні дослідники продемонстрували здатність альбуміну знижувати летальність у певних категорій пацієнтів. Наприклад, аналіз 8084 випадків використання альбуміну і синтетичних колоїдів у хворих, яким проводилось аорто-коронарне шунтування, дав змогу зробити висновок про те, що застосування альбуміну супроводжується зниженням летальності на 25% (з 3,03% у групі синтетичних колоїдів, до 2,47% у групі альбуміну; $p=0,02$) [16]. У той же час продовжують з'являтися дослідження, у яких йдеться про відсутність переваг альбуміну перед кристалоїдами (наприклад, перед ізотонічними сольовими розчинами у лікуванні артеріальної гіпотонії у новонароджених) [17]. Ще в одній роботі констатується, що у дітей раннього віку, яким виконується кардіо-пульмональний байпас, використання альбуміну (порівняно з кристалоїдами) забезпечило більш ранній від'ємний водний баланс, більш високий рівень сироваткового альбуміну та колоїдно-осмотичного тиску при більш низьких значеннях гематокритного числа (що потребувало більшої кількості гемотрансфузій). Але вже за 24 години після операції гематокрит у групах не відрізнявся, а на 4-у добу не було відмінностей у масі тіла, летальності, частоті розвитку ускладнень; тривалість респіраторної підтримки, перебування у ВІТ та шпиталі також не відрізнялись [18]. У 2001 році було опубліковано новий огляд, тепер вже 55 рандомізованих контрольованих досліджень, який не підтвердив висновків Cochrane Albumine Injuries Group [19]. У цьому огляді, як і в аналітичній статті von Hoegen I., Waller C, що була опублікована у тому ж 2001 році у "Critical Care Medicine", не було знайдено зв'язку між використанням альбуміну та летальними випадками.

Ще в одному значному дослідженні, що торкалось негативних ефектів при застосуванні альбуміну, проаналізовано використання $1,62 \times 10^7$ доз альбуміну на протязі 1998-2000 рр. Зафіксовано 198 випадків розвитку сторонніх ефектів, летальних випадків, пов'язаних з використанням альбуміну, не було [20].

Намагання порівняти ефективність та безпечність застосування різноманітних колоїдів та альбуміну також дали суперечливі результати. В огляді, що заснований на базі даних Cochrane, який містить 56 публікацій та 3659 пацієнтів, не було виявлено відмінностей у ефективності між альбуміном та декстранами, альбуміном та похідними ГЕК, альбуміном та похідними желатину [21].

Але останній огляд, щодо використання альбуміну, стосовно питання колоїдно-колоїдної дилеми, показав перевагу деяких позицій альбуміну перед

штучними колоїдами. В нього увійшло 113 досліджень, які описували використання $1,09 \times 10^8$ доз різноманітних колоїдів у $1,54 \times 10^6$ пацієнтів. Ризик анафілаксії при використанні альбуміну склав 4,51 (2,06-9,98, СІ 95%), при використанні ГЕК - 2,32 (1,2-4,45, СІ 95%). У групі пацієнтів, яким призначався ГЕК, частіше відмічався зуд шкіри та був вищим ризик розвитку коагулопатій. Найменшу кількість побічних ефектів констатовано у альбуміну [22].

Виходячи з цього, далеко не повного переліку публікацій, ми бачимо, що мета-аналізи також не принесли беззаперечних відповідей. Питань про використання альбуміну в інтенсивній терапії залишається більше, ніж з'являється відповідей. Не становлячись на жоден з боків цієї давньої суперечки, хотілося б тільки зазначити декілька фактів, які можуть бути підґрунтям висновку про необхідність широкого використання альбуміну в інтенсивній терапії. Виходячи з того, що у критичних хворих закони транскapілярного обміну не повною мірою відповідають положенням Старлінга через зміни властивостей судинної стінки, високу, навіть у порівнянні з ціною деяких штучних колоїдів, ціну альбуміну, необхідно нагадати ще один цікавий факт, який вислизає від погляду клініцистів. Вже на протязі декількох десятиріч відомо, що ізольована гіпоальбумінемія не призводить до розвитку набрякового синдрому. За деякими даними зниження альбуміну до рівня 20-30 г/л не супроводжується несприятливими наслідками. Ще раніше звернули увагу на той факт, що у суб'єктів з вродженою відсутністю альбумінів набряки не спостерігаються [3]. У нещодавній Британській роботі підкреслюється, що гіпоальбумінемія є звичайним супутником критичних станів у дітей, але не визначає їх прогнозу [23]. Тому, з нашої точки зору, не зниження рівня альбуміну, як таке, але ті процеси, що за ним відбуваються, а також можливість керувати ними, є головними цілями для корекції.

Синтетичні колоїдні плазмозамінники

Намагання відшукати розчин, який би забезпечував колоїдно-онкотичну дію і при цьому, не виготовлявся з людської крові, відбувались достатньо давно. У теперішній час доступні для застосування чотири групи синтетичних колоїдів. До них відносяться похідні желатину, декстрини, гідроксиетилкрохмали та похідні поліоксидину. Найбільш інтенсивно розвивається група гідроксиетилкрохмалів.

Похідні гідроксиетилкрохмалю. Гідроксиетильований крохмаль - синтетичне похідне амілопектину, що отримується з кукурудзи або сорго. Він складається з одиниць D-глюкози, поєднаних у розгалужену структуру. Реакція між окисом етилену та амілопектином у присутності каталізатора-основи приєднує гідроксиетил до ланцюжків молекул глюкози. Гідроксиетильні групи уповільнюють гідроліз утвореної речовини амілазою, що збільшує час перебування його у кровообігу. Ступінь заміщеності відбиває кількість глюкозних ланцюжків, зайнятих гідроксиетильними групами. Розчини гідроксиетильованого крохмалю містять молекули різної маси. Чим більше молекулярна маса, наприклад 200000-450000 Д, та ступінь заміщеності – degree substitution (від 0,5 до 0,7), тим довше препарат буде залишатися у

внутрішньосудинному просторі, але тим більше негативним буде його вплив на гемостаз [5]. Ще однією характеристикою гідроксиетилкрохмалів є коефіцієнт C_2/C_6 , який характеризує співвідношення позицій заміщення гідроксиетильними молекулами на вуглецевому скелеті молекул глюкози. Заміщення може відбуватися на позиціях 2, 3 та 6 вуглецевого скелету. Чим більше співвідношення C_2/C_6 , тим тривалішим буде відбуватися гідроліз молекул гідроксиетилкрохмалю [5]. Препарати з середньою молекулярною масою 200000 Д та ступенем заміщення 0,5 було віднесено до групи «*Pentastarch*», а препарати з високою молекулярною масою 450000 Д та ступенем заміщення 0,7 - до групи «*Hetastarch*». Співвідношення C_2/C_6 у цих препаратів 6:1. Третє покоління плазмозамінників на основі гідроксиетилкрохмалю має молекулярну масу 130000 Д, ступінь заміщення 0,4, а співвідношення C_2/C_6 9:1. Завдяки цьому співвідношенню стало можливим зменшити ступінь заміщення та молекулярну масу, що скорочує кількість несприятливих ефектів. У той же час, тривалість дії залишилась такою, як і у препаратів групи «*Pentastarch*». Середньовагове значення молекулярної маси (Mw) розраховується з вагової частки окремих видів молекул та їх молекулярних мас. Чим нижче молекулярна маса та чим більше у полідисперсному препараті знаходиться низькомолекулярних фракцій, тим вищим є колоїдно-онкотичний тиск. 6% розчин ГЕК має КОТ рівний 30 мм рт. ст. Таким чином, при ефективних значеннях КОТ ці розчини характеризуються високою молекулярною масою, що і надає їм переваги перед альбуміном, плазмою та декстранами в умовах підвищеної проникності судинного ендотелію [5].

Вважають, що розчини ГЕК здатні «пломбувати» пори в ендотелії. Існує думка, що більш великі молекули не потрапляють до інтерстиціального простору, а більш малі, навпроти, легко фільтруються та збільшують онкотичний тиск в інтерстиціальному просторі. Припускають, що у капілярній стінці існують як малі пори (із $Z=1$), так і великі (із $Z=0$), а у пацієнтів із синдромом «капілярного просочування» змінюється не розмір, а кількість пор. КОТ, що утворюється розчинами ГЕК, не впливає на ток крізь великі пори, а торкається, головними чином, току крізь малі пори, яких у капілярах більшість [24].

Але інші дослідники показали, що розподіл за молекулярною масою та ступенем заміщеності розчинів ГЕК суттєво впливає на «капілярний витік» та набряк тканин [24]. Ці автори зробили припущення, що молекули гідроксиетилкрохмалю певного розміру та трьохвимірної конфігурації фізично «пломбують» дефектні капіляри.

Таким чином, деякі дослідники вважають, що розчини ГЕК, на відміну від СЗП та розчинів кристалоїдів, можуть зменшувати «капілярний витік» і набряк тканин [5]. В умовах ішемічно-реперфузійного ушкодження розчини ГЕК знижують ступінь патологічних змін у легенях та внутрішніх органах, а також викид ксантинооксидази [24].

Розчини ГЕК зазвичай впливають на об'єм внутрішньосудинної рідини на протязі 24 годин. Основний шлях виведення - ниркова екскреція. Полімери ГЕК з молекулярною масою менше 59 килodalтон практично одразу видаляються з крові шляхом клубочкової фільтрації. Ниркова елімінація триває і після гідролізу більш великих фрагментів на малі.

У тварин, яким вводили розчини ГЕК, рН слизової шлунку була вищою за тих, яким вводили рінгер-лактатний розчин. Функція печінки та рН слизової ШКТ у хворих на сепсис суттєво покращувалась після використання ГЕК, тоді як при інфузії альбуміну ці функції не змінювались [24].

При гіповолемічному шоці інфузійна терапія з використанням розчинів ГЕК знижує частоту розвитку набряку легенів порівняно із використанням альбуміну та 0,9% розчину хлориду натрію [24]. Інфузійна терапія, до складу якої були долучені розчини ГЕК, призводила до зниження рівня циркулюючих молекул адгезії у пацієнтів з тяжкою травмою або сепсисом. Зниження рівня циркулюючих молекул адгезії може вказувати на зменшення ушкодження або активації ендотелію [24].

В експерименті *in vitro* було показано, що розчини ГЕК, на відміну від альбуміну, інгібують викид фактора фон Вілебранда з ендотелію, що дозволяє припустити, що ГЕК впливає на експресію Р-селектину та активацію клітин ендотелію. Оскільки взаємодія лейкоцитів та ендотелію визначає трансендотеліальну міграцію та тканинну інфільтрацію лейкоцитами, вплив на цей патогенетичний механізм може зменшувати виразність ушкодження тканин при багатьох критичних станах [24].

Зниження концентрації циркулюючого фактора VIII та фактора фон Вілебранда може відігравати важливу роль у хворих з початково низькими концентраціями факторів згортання, або у пацієнтів, яким проводяться такі хірургічні втручання, де необхідний надійний гемостаз. Збільшення кровоточивості є одним з негативних моментів у використанні препаратів ГЕК, хоча вплив ГЕК на процеси згортання крові у мікроциркуляторному руслі може бути корисним у хворих на сепсис. Найбільш виразним негативним впливом на гемостаз характеризуються препарати групи **«Hetastarch»** - тобто препарати першого покоління. Друге покоління або препарати групи **«Pentastarch»** впливають на гемостаз менш істотно, а у препаратів третього покоління – ГЕК 130/0,4 – вплив на гемостаз зведено до мінімуму, та за вже існуючими літературними даними не має клінічного значення. Результати порівняльного дослідження, в якому використовувались дуже великі об'єми ГЕК 130/0,4, що сягали 70 мл/кг/добу, не встановили відмінностей у летальності, частоті кровотеч та потреби у гемотрансфузіях порівняно із контрольною групою хворих, яка отримувала ГЕК 200/0,5 в об'ємі 33 мл/кг/добу та 5% альбумін в об'ємі, який досягав 70 мл/кг/добу. Рівень фактора VIII та фактора фон Віллебранда у групі ГЕК 130/0,4 був вищим, ніж у контрольній [25]. Розчини ГЕК, переважно першого покоління (**«Hetastarch»**), можуть викликати ушкодження у каналцях нирки, подібне до осмотичного нефрозу. Але цей недолік, імовірно, усунуто у нових препаратах з меншою молекулярною масою.

У нещодавньому порівняльному проспективному рандомізованому дослідженні вивчався вплив ГЕК 130/0,4 на функціональні показники нирок та рівень нирковоспецифічних протеїнів у пацієнтів під час аорто-коронарного шунтування. ГЕК 130/0,4 вводився у дозі 3450±450 мл. У жодного з пацієнтів не розвинулась гостра ниркова недостатність [26].

6% розчин ГЕК (450/0,7) призводить до збільшення плазми до 100% від введеного об'єму. Період напіввиведення препарату складає 6-8 годин. 50% введеного препарату виводиться на протязі 72 годин із сечею. Максимальна добова доза для дорослих – не перевищує 20 мл/кг, у дітей – 15 мл/кг.

Препарати групи «*Pentastarch*» більш прийнятні, ніж «*Hetastarch*». Об'ємозамісний ефект 6% розчину ГЕК 200 дорівнює 1 та триває 3-4 години, а 10% розчину ГЕК 200 – 1,4 та триває до 4-6 годин.

6% розчин ГЕК (200/0,5). Одним з представників плазмозамінників групи «*Pentastarch*» є «Геккодез», який призводить до збільшення об'єму плазми до 100% від введеного об'єму. Імовірність розвитку анафілаксії при використанні розчинів ГЕК другого покоління у 3 рази нижче, ніж при введенні желатину, в 2,4 рази нижче, ніж при введенні декстранів, та у 1,1 рази нижче, ніж при інфузії альбуміну. Завдяки покращенню реології крові та гемодилуції використання розчинів ГЕК 200 сприяє покращенню кровообігу та мікроциркуляції, високоефективно не лише для усунення гіповолемії, але і при лікуванні ішемічних уражень органів. Період напіввиведення препарату сягає 12 годин.

Показання: профілактика та лікування гіповолемії, геморагічний шок, травматичний шок, опіковий шок, септичний шок.

Протипоказання: тяжкі розлади згортання крові, тяжка застійна серцева недостатність, ниркова недостатність з олігурією та анурією.

Побічні ефекти: анафілактоїдні та алергічні реакції, подовження часу кровотечі, погіршення функції нирок, об'ємне перевантаження кровообігу, гіпопротеїнемія та гемодилуція, підвищення рівня амілази крові (може призводити до гіпердіагностики панкреатитів).

Максимальна добова доза для дорослих – не більше 33 мл/кг, для дітей – залежно від віку дитини (табл. 2).

Таблиця 2

Вікові дози 6% ГЕК 200 (Рагимов А.А., Щербакова Г.Н., 2003)

Вікова група	Середня добова доза, мл/кг	Максимальна добова доза, мл/кг
Діти до 3 років і новонароджені	10-15	33
Діти від 3 до 6 років	15-20	33
Діти від 6 до 12 років	15-20	33
Діти понад 12 років	33	33

Підводячи деякі підсумки, можна сказати, що використання сучасних препаратів ГЕК дає змогу ефективно усувати волемічні розлади, покращувати перфузію життєвоважливих органів. Можливо, що ці сучасні плазмозамінники, на відміну від декстранів та альбуміну, сприяють зменшенню капілярної проникності, зменшують транскапілярну втрату рідини у пацієнтів в критичних

станах. Вони також сприятливо впливають на коагуляційний потенціал та мають певну протизапальну дію. Все це дає змогу вважати, що раннє використання похідних ГЕК при критичних станах, що супроводжуються гіповолемією, здатне не лише швидко коригувати гемодинамічні розлади, але і зменшувати виразність поліорганих розладів.

Спираючись на наведені міркування, ми розробили алгоритм проведення інфузійної терапії гіповолемічних станів у дітей, із використанням вітчизняного препарату ГЕК 200/0,5 – «Гекодез».

Проведення інфузійної терапії у дітей при гіповолемічному шоці, що викликаний зневодненням

Лікування гіповолемічного шоку, зумовленого втратою рідини та солей необхідно розпочинати з оцінки існуючого дефіциту рідини. Зазвичай, він перевищує 10% від маси тіла і зумовлює декомпенсоване зниження переднавантаження, серцевого викиду і погіршення реологічних властивостей крові через зростання гематокриту. Очевидно, що розвиток гіповолемії зумовлений зниженням об'єму позаклітинної рідини. Виходячи з цього, логічним вважається твердження про те, що першочергове завдання лікування полягає саме у відновленні втраченого об'єму позаклітинної та внутрішньосудинної рідини. Таким чином, ініціальна терапія має на меті швидке введення ефективного плазмозамінника для збільшення переднавантаження та серцевого викиду і ізотонічного сольового розчину для корекції дефіциту позаклітинної рідини. Зрозуміло, що це міркування потребує певних коректив. По-перше, при діарейі втрачається значна кількість бікарбонатів, та й позаклітинна рідина містить не менш 44-48 ммоль/л бікарбонатів. По-друге, зниження серцевого викиду і гіпоперфузія є причинами розвитку лактатемії. По-третє, голодування, супутнє диспепсії, супроводжується розвитком кетозу.

Таким чином, ми можемо констатувати, що гіповолемічний шок при діарейі може супроводжуватися метаболічним ацидозом. Саме тому, при відновленні дефіциту позаклітинної рідини, що розвинувся при діарейі, доцільно використовувати збалансовані сольові розчини, що містять буферні добавки (рінгер-лактатний розчин).

У той же час, якщо втрати рідини зумовлені стійким блюванням (пілоростеноз) - ситуація значно відрізняється. Втрата іонів водню, калія та хлоридів шлункового вмісту, призведе до компенсаторної реабсорбції у канальцях нирок бікарбонатів та розвитку метаболічного алкалозу. У таких випадках оптимальними будуть «кислі» кристалоїди – розчин Рінгера, 0,9% розчин хлориду натрію. Ініціальна інфузія гіповолемічного шоку, зумовленого зневодненням, незалежно від типу дегідратації (гіпо-, ізо- або гіпертонічний) здійснюється ізотонічними розчинами. Корекція дисгідрії проводиться після усунення шоку та відновлення функції нирок.

Практичний підхід до стартової інфузії полягає у тому, що після забезпечення надійного венозного доступу, встановлення сечового катетера, забору крові для біохімічного дослідження (гематокрит, електроліти, цукор,

білок, сечовина, креатинин, КЛС) та швидкого об'єктивного обстеження, яке обов'язково повинно включати оцінку гемодинаміки (ЧСС, АТ) і тканинної перфузії, внутрішньовенно вводиться болус в об'ємі 10-15 мл/кг підігрітого до температури 37-40°C 6% розчину ГЕК «Гекодез». Інфузія проводиться на протязі 10-15 хвилин. Після її закінчення оцінюється стан перфузії та показники гемодинаміки. Якщо прояви шоку ліквідовані – переходять до другого етапу лікування (усунення дефіциту позаклітинної рідини та солей, що залишились). Якщо прояви шоку зберігаються - вводять болус в об'ємі 20-30 мл/кг маси тіла обраного з урахуванням характеру втрат рідини ізотонічного сольового розчину (розчин Рінгера, розчин Рінгера з лактатом). Таким чином, за першу годину лікування вводять від 20-30 до 60-90 мл/кг рідини, з якої від 10 до 25% складає колоїдний плазмозамінник «Гекодез», що забезпечує утримання ефективного внутрішньосудинного об'єму, а наступну частину – збалансовані сольові розчини, що відновлюють як внутрішньосудинний, так і інтерстиціальний рідинні сектори. Доцільно вважати, що інфузія 90 мл/кг рідини повністю усуне її дефіцит при ексикозі II ступеня (60-100 мл/кг маси тіла), а при ексикозі III ступеня (150 та більше мл/кг маси тіла) призведе до компенсації стану при збереженні дефіциту рідини на рівні 50 мл/кг маси тіла – тобто легкого зневоднення, яке не супроводжується гемодинамічними розладами. Якщо інфузія кристалоїдів в об'ємі до 90 мл/кг за 1 годину не призвела до усунення шоку, показано поглиблене дослідження гемодинаміки (вимірювання ЦВТ, оцінка серцевого викиду та переднавантаження).

Причинами неефективності інфузії може бути збереження дефіциту рідини (в тих випадках, коли є її секвестрація у третьому просторі або продовжуються інтенсивні втрати – профузний пронос та блювання). У таких випадках буде констатовано збереження гіповолемії (низький ЦВТ, діастолічний об'єм лівого шлуночка). Терапія полягає у продовженні інфузії. Доцільне повторне швидке введення 10-15 мл/кг маси тіла колоїдів («Гекодез») та повторна оцінка гемодинаміки.

Другою причиною неефективності інфузії може бути вазодилатація, зумовлена викидом до кровотоку прозапальних медіаторів, що викликають вазоплегію. У таких випадках, незважаючи на зростання серцевого викиду, виникає зниження АТ та ІЗПСО. Інфузію необхідно продовжити, але у сполученні із симпатоміметиками.

Третя причина неефективності інфузії може полягати у дисфункції лівого шлуночка. Причин такого стану може бути немало – грубі електролітні розлади (гіпо- або гіперкаліємія, гіпокальціємія), глибокий ацидоз, гіпотермія, ішемія міокарду, органічні захворювання серця. У таких пацієнтів буде високий ЦВТ, можлива дилатація лівого шлуночка та зниження фракції викиду у поєднанні з високим ІЗПСО. Для усунення подібної ситуації доцільно зігріти хворого, провести корекцію метаболічних розладів та призначити препарати з позитивною інотропною дією (середні дози дофаміну, низькі дози адреналіну та добутамін), для забезпечення ЧСС понад 160 уд за 1 хв. Алгоритм інтенсивної терапії надано на рис. 1

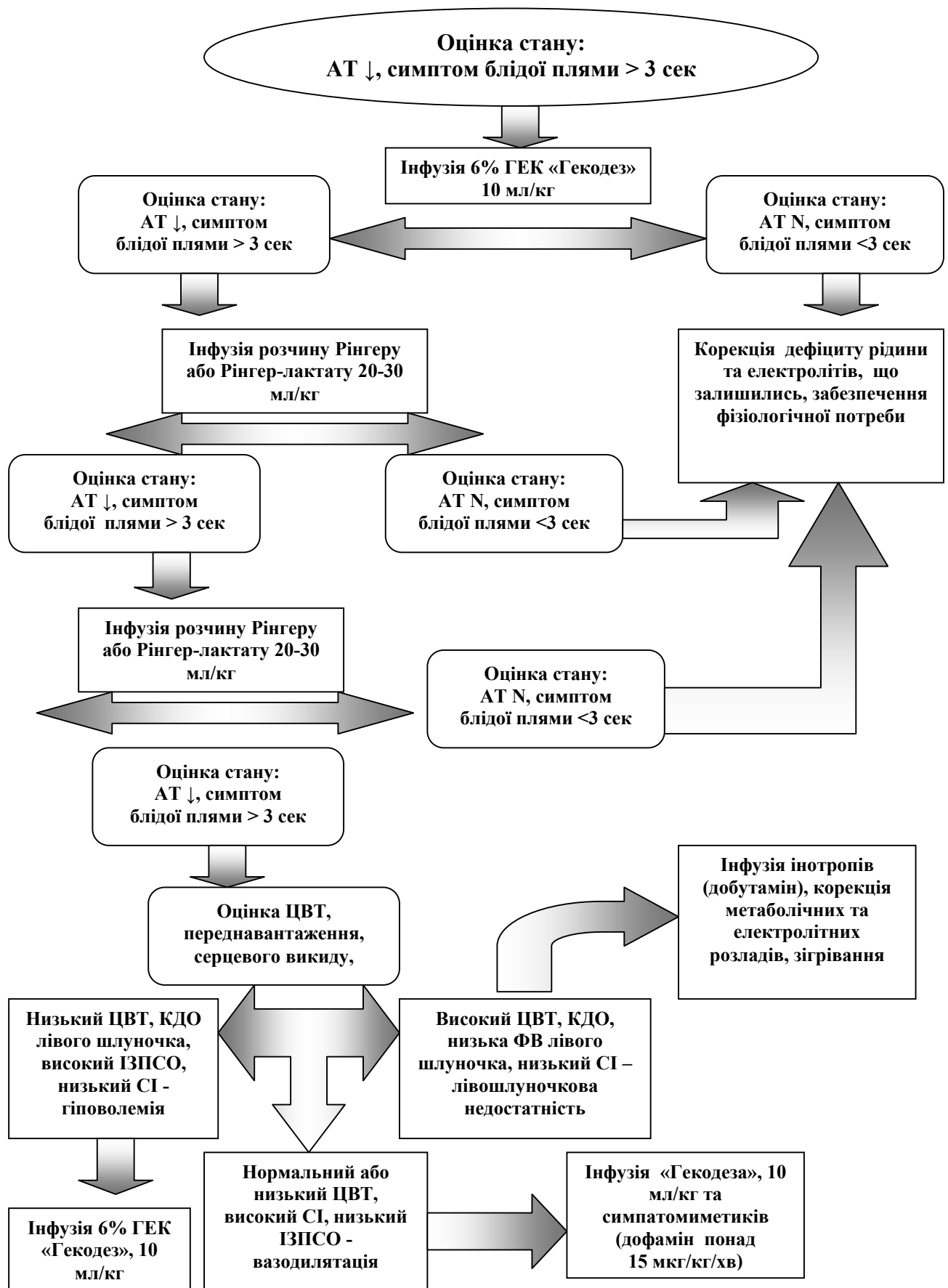


Рис. 1. Алгоритм інтенсивної терапії гіповолемічного шоку при ексикозі у дітей

Після виведення хворого з шоку проводиться повторне визначення гематокриту, електролітів, з оцінкою дефіциту рідини та електролітів, що збереглися, та фізіологічної потреби у рідині та електролітах. Отримані позначки сумуються і визначають величину об'єму рідини, яка необхідна для пацієнта. До отриманого об'єму додають величину, що відбиває кількість рідини патологічних втрат що тривають (якщо вони існують). Мова іде про блювання, діарею, лихоманку та задуху.

Рідина для корекції триваючих патологічних втрат визначається виходячи з наступних даних:

- гіпертермія – 10 мл/кг/добу на кожен 1°С понад норму;
- задуха - 15 мл/кг на кожні 20 дихань понад вікову норму;
- діарея – підрахунок об'єму випорожнень проводиться індивідуально (при зважуванні підгузників і т.п.). Якщо це неможливо, то орієнтовно визнають, що при помірному проносі (до 15 випорожнень на добу) необхідно додавати рідину з розрахунку 20-40 мл/кг/добу, при сильному проносі (15-20 раз/добу) - 60-90 мл/кг/добу, при профузному проносі – до 120-140 мл/кг/добу.
- при наявності парезу кишечника II ст. – 20 мл/кг/добу, III ст. – 40-50 мл/кг/добу.

При цьому слід підкреслити, що наведені рекомендації мають дещо умовний та відносний характер. Головними орієнтирами повинні бути оцінка стану дитини та динаміка маси тіла.

Таким чином, об'єм рідини на першу добу лікування визначається відповідно до формули: $V_{IT} = V_{ID} + V_{ФП} + V_{ПВ}$,

а у подальшому, відповідно до формули: $V_{IT} = V_{ФП} + V_{ПВ}$,

де V_{IT} – добовий об'єм інфузійної терапії, мл; $V_{ФП}$ – добова фізіологічна потреба у рідині, мл; V_{ID} – існуючий дефіцит рідини, мл; $V_{ПВ}$ – рідина патологічних втрат, мл.

Існуючий дефіцит рідини встановлюється у відповідності до ступеня зневоднення, який визначається у пацієнта.

Дефіцит позаклітинної рідини, що залишився, відновлюють на протязі 3-4 годин, після чого переходять до корекції внутрішньоклітинного дефіциту рідини та електролітів. Базовим розчином для продовження інфузійної терапії у дітей є 5% розчин глюкози, до якого додається розрахована кількість електролітів. Частіше за все, при ізотонічному типі дегідратації використовують 0,3%-0,45% розчин NaCl у 5% розчині глюкози. Але склад інфузії необхідно коригувати відповідно до динаміки показників електролітів.

Необхідно пам'ятати про те, що до відновлення сечовиділення солі калія додавати до інфузії категорично заборонено! Корекція дефіциту калія може бути розпочата за умов відновлення діурезу та усунення ацидозу. У переважній більшості випадків його добова доза не повинна перевищувати 3 ммоль/кг маси тіла (3 мл 7,5% розчину KCl на кг маси тіла за добу), а концентрація у застосованих розчинах не повинна бути понад 40-60 ммоль/л. Зручним препаратом для корекції гіпокаліємії є «ГІК» – офіційний розчин KCl у 5% глюкозі. Кальцій призначається за відсутності гіперкальціємії з розрахунку

фізіологічної потреби – 0,25-0,5 ммоль/кг/добу, або 0,5-1 мл/кг маси тіла 10% розчина CaCl на добу. Бікарбонат призначається лише за умов збереження декомпенсованого метаболічного ацидозу з рН<7,2 з розрахунку:

Об'єм 8,4% розчину NaHCO₃ = BE×Маса тіла×К екстрацелюлярної рідини, де К – коефіцієнт екстрацелюлярної рідини:

К=0,4 у новонароджених,

К=0,3 у дітей першого півріччя життя,

К=0,25 у дітей від 6 міс до 3 років,

К=0,2 у дітей понад 3 роки.

Якщо використовують 4,2% розчин бікарбонату, то отриману цифру необхідно помножити на 2, через те, що 4,2% розчин містить 0,5 ммоль бікарбонату у 1 мл.

Деяких зауважень потребує тактика корекції гіпо- та гіпернатріємії. Швидка корекція гіпонатріємії показана у хворих з ознаками водяної інтоксикації (судоми, розлади свідомості) на тлі гіпонатріємії нижче 125 ммоль/л. В інших випадках гіпонатріємію необхідно коригувати повільно. Для корекції виразної гіпонатріємії до досягнення рівня 125-130 ммоль/л використовують 3% розчин NaCl. Дефіцит натрію визначають за формулою:

Дефіцит Na⁺ = (135-Na⁺ хворого)×загальна кількість води в організмі (л)

Загальна кількість води у зневодненого пацієнта складає 50% від маси його тіла. Отриману кількість ммоль Na треба помножити на 2 і визначити кількість мл 3% розчину NaCl, яку необхідно для корекції дефіциту. Помірна гіпонатріємія, особливо у сполученні з метаболічним ацидозом і розладами мікроциркуляції, з успіхом може бути усунута призначенням гіперосмолярного сорбітольміщуючого розчину «Реосорбілакт» у дозі 10-20 мл/кг маси тіла.

У хворих на тяжку гіпернатріємічну дегідратацію швидка корекція рівня натрію може призвести до погіршення стану через підсилення набряку мозку і розвиток судом, тому швидкість зниження рівня натрію не повинна перевищувати 10 ммоль/л за добу. Загальну кількість рідини для регідратації необхідно обмежити на 25% від розрахованої кількості через знижений діурез, що зумовлено гіперпродукцією антидіуретичного гормону. Рекомендується введення 60-75 мл/кг 5% розчина глюкози за добу. До глюкози додають 25 ммоль/л натрію в вигляді хлориду або бікарбонату, відповідно до показників КЛС.

Третя фаза лікування полягає у поступовому переході на ентеральне введення рідини та відновленні толерантності до ентерального харчування.

Інфузійна терапія гіповолемії з використанням «Гекодезу»

Під нашим спостереженням у ВІТ Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні знаходилось 34 дитини середнім віком 9,3±3,4 міс з тяжкими формами інфекційних захворювань, що ускладнились розвитком гіповолемії. Оцінка за шкалою SOFA при надходженні до ВІТ складала 6,4±0,6 бала. Дослідження центральної гемодинаміки до початку лікування дало змогу констатувати наявність декомпенсованої гіповолемії, що супроводжувалась помірною тахікардією (табл. 3).

Таблиця 3

**Зміни деяких показників гемодинаміки на протязі першої години після
стартової інфузії 6% ГЕК 200 «Гекодез» (M±m)**

Показники	До інфузії	Після інфузії
ЧСС (уд/хв)	166,3±7,2	158,9±6,2
АТ сист. (мм рт ст)	75,8±6,4	87,0±3,7
АТ диаст. (мм рт ст)	35,6±4,6	43,8±1,9
САТ (мм рт ст)	49,0±5,2	58,4±2,4
ЦВТ (см вод ст)	1,2±0,9	3,5±1,1
ІКДО (мл/м ²)	49,8±2,4	62,1±4,4*
УО (мл)	8,5±2,0	13,0±2,6
УІ (мл/м ²)	29,3±1,9	35,5±2,8***
ХОС (л/мин)	1,3±0,3	2,0±0,3
СІ (л/хв/м ²)	4,49±0,30	5,33±0,50***
ФВ (%)	60±3	65±3
ІРЛШ (кг·хв/м ²)	2,8±0,3	5,3±0,4***
ІУРЛШ (Г·хв/м ²)	17,5±2,4	33,4±2,5***
ІВПСО (дин·с·см ⁻⁵ /м ²)	956,9±135,0	739,4±96,5

Тут і далі * - p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001

У якості препарату для стартової інфузійної терапії було використано 6% ГЕК 200 «Гекодез». Препарат вводився шляхом швидкої внутрішньовенної інфузії (за 20 хвилин) у середній дозі 11,1±0,9 мл/кг маси тіла. Після завершення стартової інфузії «Гекодезу» гемодинаміка зазнала ряд змін (табл.3).

Можна констатувати, що після завершення інфузії у хворих вірогідно покращилось переднавантаження, про що свідчило вірогідне збільшення ІКДО. Зростання переднавантаження сприяло вірогідному збільшенню УІ, ІРЛШ, ІУРЛШ та СІ (табл. 3). Також відзначалась тенденція до підвищення систолічного, діастолічного та САТ, УО та ХОС і зниження периферичного судинного опору. Таким чином, відбувалось не лише покращення переднавантаження, але і збільшення серцевого викиду та тенденція до покращення мікроциркуляції.

Покращення гемодинаміки певною мірою підтверджується показниками кисневого транспорту та КЛС. Отримані результати свідчать про вірогідне збільшення DO₂ з 636,6±36,7 л/хв/м² до 832,7±61,6 л/хв/м² (p<0,05). Після інфузії «Гекодезу» відбувалась нормалізація ІТЕО₂ та SvO₂, що підтверджує збільшення серцевого викиду. Вірогідне зменшення дефіциту основ та корекція метаболічного ацидозу також є підтвердженням покращення мікроциркуляції та кисневого забезпечення тканин (табл.4).

Таблиця 4

Зміни деяких показників газообміну та кисневого транспорту на протязі першої години після стартової інфузії 6% ГЕК 200 «Гекодез» (M±m)

Показники	До інфузії	Після інфузії	Норма
SaO ₂ (%)	94,0±1,0	96,0±0,05	97,0±2,0
DO ₂ (л/хв/м ²)	636,6±36,7	832,7±61,6*	600,0±50,0
VO ₂ (л/хв/м ²)	240,8±55,7	254,0±66,7	150,0±30,0
ІТЕО 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

Аналіз показників водно-електролітного обміну дав змогу констатувати, що інфузія “Гекодезу” в указаному об’ємі супроводжується розвитком гемодилуції, що підтверджується вірогідним зниженням гематокритного показника з 0,36±0,01 до 0,29±0,02 і показника загального білку.

Таблиця 5

Зміни деяких показників водно-електролітного обміну на протязі першої години після стартової інфузії 6% ГЕК 200 «Гекодез», (M±m)

Показники	До інфузії	Після інфузії
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
СГ (ммоль/л)	104,8±1,4	105,4±1,6
Ht	0,36±0,01	0,29±0,02**
Загальний білок (г/л)	63,2±3,8	52,5±2,8*
Сечовина (ммоль/л)	7,9±1,0	7,7±1,7
Глюкоза (ммоль/л)	4,7±0,3	4,7±0,2

При цьому електролітний склад плазми крові вірогідно не змінювався. Метаболічні показники, такі як глюкоза і сечовина крові, також вірогідно не змінювались (табл. 5). Що стосується показників плазмового гемостазу, то зміни, що спостерігались після інфузії характеризувались збільшенням ЧЗК з 5,1±0,4 до 7,3±0,5 хв. і зниженням рівня фібриногену з 2,88±0,08 до 2,53±0,08 г/л. Показники ПТІ і фібриногену В вірогідно не змінювались (табл.6).

Таблиця 6

Зміни деяких показників плазмового гемостазу після стартової інфузії 6% ГЕК 200 «Гекодез», (M±m)

Показники	До інфузії	Після інфузії
ЧЗК (хв.)	5,1±0,4	7,3±0,5**
ПТІ (%)	74,0±1,7	70,0±2,3
Фібриноген (г/л)	2,88±0,08	2,53±0,08**
Фібриноген В (+)	3,1±0,4	3,2±0,3

Необхідно зазначити, що як до, так і після завершення інфузії інтегральні показники гемостазу, за виключенням фібриногену В, залишались у межах норми. Деяке подовження ЧЗК та зниження рівня фібриногену відповідає літературним даним і певною мірою пояснюється дилуцією факторів згортання в ході інфузійної терапії. Для більшості клінічних ситуацій, помірно і кероване збільшення ЧЗК сприятливий фактор, що покращує перфузію тканин.

В жодному випадку використання «Гекодезу» ми не стикались із явищами непереносимості, анафілаксії або побічними реакціями.

Висновки

1. Існуючі літературні дані свідчать про доцільність використання похідних гідроксиетилкрохмалю 200/0,5 для відновлення обсягу циркулюючої плазми при різноманітних критичних станах.
2. Отриманий власний досвід дає змогу підтвердити високу ефективність похідних ГЕК 200/0,5 («Гекодез») у якості засобу для усунення гіповолемії при критичних станах у дітей.
3. Використання ГЕК 200/0,5 («Гекодез») сприяло швидкому покращенню показників переднавантаження, серцевого викиду та мікроциркуляції а також усуненню метаболічного ацидозу та системного транспорту кисню.
4. Клінічне застосування ГЕК 200/0,5 («Гекодез») не супроводжувалось побічними ефектами та погіршенням показників водно-електролітного обміну та гемостазу.

Перелік літератури

1. Textbook of Pediatric Intensive Care. Ed. Rogers M. Williams and Wilkins. 1996; pp 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. - P. 47-51.
2. Kirby R.R., Taylor R.W., Civetta J.M. Critical Care. 3rd ed. Lippincott-Raven. – 1997. – 1706 pp.
3. Хеламяе 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 Е.М. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога. - П.: 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. - P.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 properties of protein S-nitrosothiols derived from nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor // Arterioscler Thromb. - 1993. - №13. – P. 791-799.
11. Tabernero A., Medina A., Sanchez-Abarca L. et al. The effect of albumin on astrocyte negry metabolism is not brought about through the control of cytosolic Ca²⁺ concentration 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. Cochrane Injuries Group Albumin Rewiewers Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health // BMJ – 1998.- №7. – P. 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. – P. 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). – P. 473-476.

17. Riegger L. et al Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children // Crit. Care Med. – 2002. - №30(12). – P. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 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.- P. 410-422.
23. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д. Ифузионная терапия периоперационного 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. – P.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). – P.763-769.