

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОГЕМОДЕЗА, СОРБИЛАКТА И РЕОСОРБИЛАКТА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

УДК 615.384+616-03

Н. И. Гуменюк

Інститут фтизиатриї і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України

Резюме. В патогенезе многих заболеваний большое значение имеет синдром эндогенной интоксикации, который существенно отягощает протекание болезни развитием полиорганной недостаточности.

На материале 86 больных хроническим бронхитом в фазе обострения изучена эффективность инфузционной дезинтоксикационной терапии с использованием препаратов Неогемодез (группа 1, 29 пациентов), Реосорбилакт (группа 2, 28 пациентов) и Сорбилакт (группа 3, 29 пациентов). В динамике изучали клинические (общая слабость, фебрилитет, частота сердечных сокращений) и лабораторные (лейкоцитоз, содержание малонового диальдегида и молекул средней массы) показатели эндотоксикоза. В группах 1 и 2 отмечено снижение показателей (в группе 2 – более существенное) эндогенной интоксикации без достижения нормальных уровней, а в группе 3 наблюдали статистически доказанную нормализацию основных изучаемых параметров.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, эндотоксикоз, хронический бронхит, дезинтоксикационная терапия, сорбитол, Реосорбилакт, Сорбилакт.

Вступление. В патогенезе большинства заболеваний, известных современной медицине, ведущее место отводится синдрому интоксикации (токсикозу). Особое значение имеет эндогенная интоксикация, или эндотоксикоз. Под эндотоксикозом понимают накопление в тканях и биологических жидкостях организма избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ и клеточного реагирования. Клинические симптомы эндогенной интоксикации не зависят от этиологических факторов и проявляются классической триадой: тахикардия, тахипноэ и гипертермия [13].

Источниками эндогенной интоксикации могут быть очаги воспаления, зоны ишемии или деструкции тканей любой другой природы. Среди факторов эндотоксикоза выделяют три компонента: микробиологический, биохимический и иммунологический [15]. Более детальную классификацию эндотоксинов разработали Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. [19]. Они выделили 5 классов веществ-эндотоксинов: продукты нормального обмена в аномально высоких концентрациях (лактат, пируват, креатинин); продукты нарушенного обмена (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты); иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала (продукты деградации белков, глико- и липопротеидов, фосфолипидов); компоненты эффекторов регуляторных систем организма (ферменты коагулирующей системы крови, медиаторы воспаления, биогенные амины, антитела и ЦИК, продукты перекисного окисления липидов); диссеминированные органо- и цитоплазматизованные вещества (трипсин, амилаза, трансаминазы, миоглобин, лизосомальные белки и ферменты). Для эндогенной интоксикации характерна стадийность. Локальное накопление токсических продуктов в первичном патологическом очаге, сопровождающееся гиперергической воспалительной реакцией, соответствует первой фазе эндотоксикоза. Для второй фазы характерна токсемия. Третья фаза, терминальная, характеризуется клиническими проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в результате повреждения эффеरентных органов и систем [12].

Лечебные мероприятия, направленные на устранение эндотоксикоза, подразделяются на дезинтоксикационную терапию и детоксикацию. Дезинтоксикационная терапия – это мероприятия, направленные на активизацию и оптимизацию физиологических систем ор-

ганизма, ответственных за элиминацию токсинов. Детоксикация – удаление токсических факторов без напряжения этих систем (эфферентная детоксикация). Эфферентная детоксикация (плазмаферез, плазмосорбция, гемосорбция, лимфосорбция и др.) оправдана при тяжелых, далеко зашедших токсикозах в фазе полиорганной недостаточности из-за декомпенсации естественных детоксикационных механизмов. При этом она всегда сопряжена с высоким риском (до 10 %) развития побочных эффектов (снижения уровня белка, иммуноглобулинов) и тяжелых осложнений, к которым относятся ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа, эффект Бартринга [10], геморрагический синдром и др.

Более безопасная, но не менее эффективная дезинтоксикационная терапия получила наиболее широкое распространение. Основными принципами ее проведения являются: 1) усиление перфузии тканей с целью создания условий для диффузии токсических факторов из пораженных клеток, тканей и органов в общий кровоток; 2) гемодиализ, сопровождающаяся снижением концентрации токсинов в плазме крови; 3) форсирование диуреза, в результате чего токсины и метаболиты выводятся из организма. Немаловажное значение также имеют нормализация функционального состояния гепатоцитов, которые являются важнейшим звеном в детоксикационных метаболических превращениях, борьба с метаболическим ацидозом, восстановление энергетического обмена.

До недавнего времени основными компонентами дезинтоксикационной терапии были растворы кристаллоидов (электролиты, глюкоза) и коллоидный раствор синтетического полимера поливинилпирролидина (Неогемодез, молекулярная масса 8 000±2 000). В связи с открытием ПВП-тезаурусомоза – тяжелого осложнения, наблюдавшегося при многократных введениях ПВП-содержащих препаратов, обусловленного токсическим действием крупных фракций полимера на клетки РЭС, были активизированы исследования по изучению негативного влияния этих препаратов на организм [2,18,20, 21,22]. Новые перспективы дезинтоксикационной терапии наметились после того, как сотрудниками Института патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины (Львов) были созданы оригинальные комплексные инфузионные препараты Реосорбилакт и Сорбилакт [6].

Оба препарата содержат основные катионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), анион Cl^- , органический лактат-анион и сорбитол. Сорбитол в препарате Реосорбилакт представлен в изоосмотической концентрации по отношению к плазме крови (330 мМ), в препарате Сорбилакт - в гипертонической (1 095 мМ). Общая осмолярность Реосорбилакта в 3 раза превышает осмолярность плазмы крови (0,9 против 0,29 Осм), а Сорбилакта – в 5,5 раз (1,7 Осм). Такое сочетание компонентов и их концентраций обуславливает уникальность препаратов и обеспечивает им полноценный спектр дезинтоксикационных эффектов [11].

Благодаря высокой гиперосмолярности Реосорбилакт и Сорбилакт вызывают поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, чем решается первая задача дезинтоксикационной терапии. Перемещение жидкости из межклеточного сектора во внутрисосудистое сопровождается увеличением ОЦК за счет увеличения объема плазмы, т.е. гемодилюцией [8]. Наконец, благодаря мощному специфическому осмодиуретическому эффекту сорбитола, связанному с отсутствием у человека природных механизмов реабсорбции многоатомных спиртов в проксимальных почечных канальцах, отмечается выраженное диуретическое действие обоих препаратов, особенно Сорбилакта. При этом существенно, что последний имеет и нефропротекторное действие, а также усиливает диурез даже при наличии острой почечной недостаточности [3]. Кроме этого, сорбитол, частично метаболизируясь до фруктозы, способствует нормализации углеводного и энергетического обмена. Это особенно благоприятно сказывается на улучшении функционального состояния гепатоцитов, в которых восстанавливается депо гликогена [11], что является весомым вкладом в интенсификацию процессов естественной детоксикации. Немаловажно, что лактат-анион, содержащийся в обоих препаратах, способствует коррекции кислотно-основного равновесия плазмы, а также, участвуя в реакциях углеводно-энергетического обмена, восстанавливает и стимулирует функции клеток РЭС, печени и почек.

Целью данной работы было проведение сравнительного исследования эффективности препаратов Неогемодез, Реосорбилакт и Сорбилакт в дезинтоксикационной

инфузионной терапии у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) осложненными наличием хронического легочного сердца в период комплексного лечения выраженного обострения гнойно-воспалительного процесса в бронхах и легких. Необходимость проведения исследования была продиктована хорошо известным фактом, что в патогенезе ХНЗЛ эндотоксикоз занимает лидирующее положение, существенно отягощающая протекание болезни, приводя к декомпенсации хронического легочного сердца и развитию полигранной недостаточности [5,6].

Пациенты и методы исследования. В исследование было включено 86 больных ХНЗЛ в фазе обострения. Из них, у 47 пациентов был установлен клинический диагноз хронического бронхита, у 18 - бронхэкститической болезни и у 21 – хронического обструктивного бронхита. Длительность основного заболевания в группах колебалась от 12 до 31 года. Клиническая картина у всех пациентов соответствовала поражению бронхолегочной системы (кашель с отделением мокроты, одышка, тахипноэ, аркоцианоз и др.), а также включала симптомы эндотоксикоза (тахиардия, повышение температуры тела, резкая утомляемость, потливость). Помимо комплекса специальной терапии (антибактериальные и бронхолитические препараты, мукосекретики, ферменты, сердечные и т.д.) всем больным проводили инфузионную дезинтоксикационную терапию. В зависимости от примененных препаратов пациенты были разделены на три сопоставимые группы: в группе 1 (29 больных) для дезинтоксикационной терапии был использован Неогемодез, в группе 2 (28 больных) – Реосорбилакт, в группе 3 (29 больных) – Сорбилакт.

Таблица 1.
Распределение больных в группах по полу и возрасту

Группы	Пол и возраст больных								Всего	
	<45		45-60		61-70		>70			
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж		
1	2	1	6	5	7	5	2	1	29	
2	1	1	6	6	7	4	2	1	28	
3	1	0	5	4	8	6	3	2	29	
Итого	4	2	1	1	2	1	7	4	86	

Особенности бронхолегочной патологии у пациентов в группах

		Группы больных		
		1(29)	2(28)	3(29)
Обструкция бронхов	Есть	Количество больных	23	21
		%	79,3	75,0
Эмфизема легких	Нет	Количество больных	6	7
		%	20,7	25,0
Пневмосклероз	Есть	Количество больных	8	7
		%	27,6	25,0
Признаки хронического легочного сердца	Нет	Количество больных	21	21
		%	72,4	75
	Есть	Количество больных	12	12
		%	41,4	42,9
	Нет	Количество больных	17	16
		%	58,6	57,1
	Есть	Количество больных	27	28
		%	93,1	100
	Нет	Количество больных	2	-
		%	6,9	0

В таблице 1 приведено распределение больных по полу и возрасту. В таблице 2 представлены данные, характеризующие особенности патологических изменений бронхолегочной системы пациентов в группах.

Хорошо видно, что во всех группах превалировали больные с далеко зашедшими патологическими изменениями в бронхах и легочной ткани, т.е. со стойкими источниками хронической эндогенной интоксикации.

Все дезинтоксикационные препараты назначали ежедневно на протяжение 5-7 суток в виде капельной инфузии по 200-400 мл в сутки.

Для оценки выраженности эндогенной интоксикации до и после проведения инфузионной терапии использовали клинические показатели (общая слабость, фебрилитет и тахикардия) и лабораторные. В качестве последних были избраны следующие хорошо известные тесты эндотоксикоза: содержание лейкоцитов в периферической крови (уровень лейкоцитоза) [23], уровень малонового диальдегида [16], содержание молекул средней массы [17]. При этом, уровень малонового диальдегида определяли по методике Бенесович В.И., Идельсон Л.И. [1], а средние молекулы по методике, описанной Габриэля Н.И. и соавт. [4].

Полученные результаты и их обсуждение. В ходе проводимого комплексного лечения субъективное состояние больных во всех группах улучшалось (см. таблицу 3). Это проявилось в том, что уже на 6-е сутки проводимой этиопатогенетической терапии у большинства больных уменьшилась общая слабость. В группе 1 (инфузии Гемодеза) она сохранялась у 17,2 % больных, в группе 2 (Реосорбилакт) – у 14,3 %, а в группе 3 (Сорбилакт) – лишь у 10,3 % пациентов, однако различия между группами недостоверны. Также недостоверны различия и относительно динамики усредненных температурных кривых: во всех группах наблюдалось снижение фебрилитета приблизительно на 1°C, хотя и здесь прослеживалась тенденция к более позитивной картине у больных, которым проводили инфузии Сорбилакта. Однако анализ наиболее объективного показателя в данном блоке параметров – частоты сердечных сокращений – убеди-

лечения констатировали снижение исходного лейкоцитоза. Однако у больных первой группы уровень лейкоцитов в периферической крови после 5-7 дней лечения так и не достиг нормальных показателей и составлял $9,1 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в группе 2 он, практически, достиг верхней границы нормы ($7,8 \times 10^9/\text{л}$), а в группе 3 – нормализовался ($6,4 \times 10^9/\text{л}$). То же самое можно сказать и относительно других параметров. Несмотря на то, что в группе 1 зарегистрировано статистически достоверное уменьшение содержания и малонового диальдегида, и молекул средней массы, на 6-е сутки от начала лечения все же не наблюдали их снижения до нормальных показателей (которые составляют: для малонового диальдегида – $10,45 \text{ мкмоль/л}$, а для средних молекул – $0,180-0,210 \text{ усл. ед.}$). В группе 2 значения этих параметров также не достигли нормы, хотя и были ниже, чем в предыдущей группе ($p > 0,05$). Наиболее благоприятную картину наблюдали в группе 3, где среднее содержание малонового альдегида почти нормализовалось ($10,56 \text{ мкмоль/л}$), а уровень средних молекул в конце лечения от нормы не отличался ($0,201 \text{ усл. ед.}$).

На основании приведенных результатов исследования видно, что инфузионные препараты на основе сорбитола являются действенными средствами дезинтоксикационной терапии. В результате их применения у больных с обострениями хронического гнойного бронхита, отягощенного декомпенсированным легочным сердцем, удалось за непродолжительный отрезок времени существенно уменьшить проявления интоксикационного синдрома (препарат Реосорбилакт), либо даже в основном купировать его (препарат Сорбилакт). Безусловно, это имеет существенное значение для повышения результативности лечения данной категории больных, поскольку столь адекватная дезинтоксикационная терапия успешно решает проблему эндотоксикоза и связанного с ним “порочного круга”, запускающего механизмы развития полиорганной недостаточности, и должна являться обязательным дополнением к этиологическому лечению.

Такую высокую дезинтоксикационную эффективность Сорбилакта и Реосорбилакта у больных с обострениями

Таблица 3.
Динамика клинических показателей эндогенной интоксикации до и после дезинтоксикационной терапии

Группы больных	Показатели			
	Выраженная общая слабость		Средняя температура тела (°C)	Средняя частота сердечных сокращений (в мин.)
	Количество больных	%		
1	До лечения	29	100,0	$37,9 \pm 0,7$
	На 5-е сутки	5	17,2 ± 7,0	$36,9 \pm 0,5$
2	До лечения	28	100,0	$37,8 \pm 0,6$
	На 5-е сутки	4	14,3 ± 6,6	$36,9 \pm 0,6$
3	До лечения	29	100,0	$38,0 \pm 0,6$
	На 5-е сутки	3	10,3 ± 5,6	$36,7 \pm 0,7$

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

** - $p < 0,05$ в сравнении с исходным показателем.

тельно доказывает, что купирование тахикардии было наиболее эффективным у пациентов, получавших препараты на основе сорбитола, особенно, получавших Сорбилакт.

Различия между средней частотой сердечных сокращений у больных групп 1 и 3 после проведения дезинтоксикационной терапии достигло около 10 в минуту ($p < 0,05$).

Наибольший интерес представляет изучение изменений лабораторных показателей эндотоксикоза (таблица 4).

Во всех группах больных в результате проводимого

ХНЗЛ, отягощенным декомпенсированным хроническим легочным сердцем можно обосновать, если глубже взглянуть в патогенез развития интоксикационного синдрома. Вначале приходится сталкиваться с интоксикацией, вызванной инфекционными агентами. Первичным объектом микробной агрессии у этих больных, как правило, является слизистая бронхов. Пусковым механизмом для развития интоксикации служат продуцируемые микробными клетками экзотоксины и эндотоксины. Эндотоксины могут оказывать прямое повреждающее действие на клетки эндотелия, но главным является их взаимодействие со специфическими видами клеток и системами плазменных белков, в результате чего высвобождается множество активных продуктов. Специфи-

Таблиця 4.

Динамика средних показателей эндогенной интоксикации до и после дезинтоксикационной терапии

Групpires больных		Показатели		
		Лейкоциты крови ($10^9/\text{л}$)	Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	Средние молекулы (усл. ед.)
1	До лечения	12,4±2,3	19,12±1,42	0,421±0,011
	На 5-7е сутки	9,1±3,3	13,9±1,01**	0,274±0,012**
2	До лечения	12,7±2,1	19,02±1,35	0,419±0,013
	На 5-7е сутки	7,8±2,2**	11,8±1,04**	0,224±0,011**
3	До лечения	12,1±2,5	19,31±1,39	0,428±0,014
	На 5-7е сутки	6,4±1,6**	10,56±0,92*, **	0,201±0,007*, **

* - $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой** - $p<0,05$ в сравнении с исходным показателем.

ческими мишениями для эндотоксинов служат клетки соединительной ткани, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, тромбоциты и другие. Под влиянием эндотоксинов они начинают продуцировать цитокины и другие биологически активные субстанции.

Эти вещества относятся к провоспалительным агентам: фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, эластаза нейтрофилов, ИФ- γ , протеинкиназа, хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 2, фактор ингибиции лейкемии или D-фактор, тромбоксан, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адгезивные растворимые молекулы, вазоактивные нейропептиды, фосфолипаза A2, тирозинкиназа, свободные кислородные радикалы, простациклин, простагландини и многие другие. Для начальной фазы инфекционного процесса характерно локальное накопление токсических продуктов в тканях первичного очага. При непрерывном высвобождении чрезмерного количества эндотоксинов ситуация теряет локальный характер и выходит из-под регуляторного контроля, что приводит к существенному превалированию провоспалительной стимуляции над противовоспалительной, системным интоксикационным расстройствам кровообращения и полиорганной недостаточности.

В развитии эндогенной интоксикации, вызванной инфекционными агентами, важную роль играют и другие факторы. Из-за развития гипоксии тканей и блокирования в них тканевого дыхания в патологическом очаге в высоких концентрациях накапливаются лактат, пируват и креатинин, а также альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты. При поступлении этих веществ в сосудистое русло это крайне неблагоприятно оказывается на кислотно-основном равновесии и может вызывать прямое поражение некоторых органов, например, мозга. Вследствие повреждения тканей в системный кровоток также могут поступать литические ферменты (трипсин, амилаза, трансаминазы, гиалуронидаза, лизосомальные белки и ферменты), а также некоторые другие вещества (например, продукты протеолиза белков).

И, наконец, одним из наиболее важных патогенетических факторов развития интоксикационного синдрома при ХНЗЛ с декомпенсированным легочным сердцем являются нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови [7,9,14]. Это связано с тем, что у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких кроме развития локальной или системной воспалительной реакции в ответ на артериальную гипоксию наблюдается компенсаторное увеличение эритропоэза, развитие полицитемии, повышение уровня гематокрита и гиперагрегация форменных элементов [6].

Исходя из этих представлений, становится понятным, что Сорбилакт и Реосорбилакт являются "идеальными" средствами для дезинтоксикационной инфузационной терапии, поскольку выполняют следующие основные за-

дачи: усиливают перфузию тканей в патологическом очаге с целью ускорения элиминации оттуда токсических факторов в сосудистое русло; увеличивают ОЦК приводя к уменьшению концентрации токсических веществ, находящихся в русле (гемодилия); связывают циркулирующие токсины; ускоряют их выведение из организма путем усиления диуреза. Особо важными в дезинтоксикационной терапии представляются такие свойства Сорбилакта и Реосорбилакта, как улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, коррекция кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса [8,11].

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что Реосорбилакт по своей эффективности не только не уступает Неогемодезу, но и несколько пре-восходит его. В отношении Сорбилакта можно уверенно утверждать, что по своему дезинтоксикационному действию он значительно превосходит оба других препарата.

Выводы.

1. В патогенезе ХНЗЛ большое значение имеет синдром эндогенной интоксикации, который существенно отягощает протекание патологических процессов в бронхолегочной системе, особенно при наличии декомпенсированного хронического легочного сердца, и приводит к развитию полиорганной недостаточности.

2. Комплексные инфузионные препараты на основе сорбитола являются эффективными средствами дезинтоксикационной терапии. При лечении больных с обострениями гнойно-воспалительного процесса при ХНЗЛ, отягощенного выраженным бронхолегочными изменениями и хроническим легочным сердцем, использование Реосорбилакта позволяет очень быстро и существенно ослабить тяжесть эндотоксикоза, а применение Сорбилакта – полностью купировать проявления интоксикационного синдрома.

Список рекомендованной литературы находится в редакции.