

# ДЕТОКСИКАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА РЕОСОРБИЛАКТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ

**В. Е. Аваков, Р. М. Сайинов, Д. В. Давыдов, С. Ж. Бегматов, А. Н. Базаров**

*Ташкентская Медицинская Академия*

Адрес для переписки: Аваков В. Е.

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии*

*Ташкентская медицинская академия*

*2, ул. Фароби, Ташкент, Республика Узбекистан*

Инфузионно-детоксикационная терапия (ИДТ) в работе анестезиолога-реаниматолога является основополагающей для благоприятного исхода заболевания. Развитие хирургии, в частности так называемой «большой хирургии», было бы невозможным без модернизации терапии сопровождения, где главенствующую роль занимает ИДТ. В необходимости проведения ИДТ, конечно же, никто из врачей не сомневается, но вопрос «что использовать?» является актуальным.

Что же является основополагающим в выборе того или иного препарата для врача анестезиолога-реаниматолога? Основные направления инфузионной терапии:

- волюмокоррекция — восстановление адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК) и нормализация ее состава при гиповолемии;
- гемореокооррекция — нормализация гомеостатических и реологических свойств крови;
- инфузионная регидратация — поддержание нормальной микро- и макроциркуляции (в частности, при клинически отчетливой дегидратации), нормализация электролитного баланса и кислотно-основного равновесия [9].

Общеизвестно, что главным недостатком кристаллоидов является их быстрое перераспределение из сосудистого русла в межклеточное пространство — 75–80 % введенного препарата через 1–2 час после инфузии оказывается в интерстиции. В связи со столь непродолжительным волемическим эффектом для поддержания ОЦК при изолированном применении солевых растворов требуется введение большого объема растворов, что чревато риском развития отека [8].

К компонентам крови относят свежемороженную плазму (СЗП) и раствор альбумина. Общеизвестно, что переливание СЗП в клинической практике проводится только с целью предотвращения или восстановления гемостатических нарушений, связанных с дефицитом факторов свертывания крови. Показания к трансфузиям альбумина можно свести к необходимости коррекции дефицита общего белка и гипоальбуминемии. Кроме того, использование альбумина и СЗП ограничивается их высокой стоимостью, на порядок и более превышающей стоимость современных синтетических коллоидных плазмозаменителей [10].

Растворы на основе желатина являются наименее токсичными, могут применяться у больных с патологией почек. Производные желатина увеличивают объем плазмы на 100 %, но этот эффект непродолжителен и составляет всего 3–4 час [3].

При применении растворов ГЭК не выявлено повышения уровня гистамина, возникающего при прямом введении растворов желатина, не установлено появление реакций антиген-антитело, характерных для растворов декстрана. Но в последнее время получены данные об отрицательном действии на систему гемостаза и высокий риск поражения почек, также следует учитывать высокую стоимость данных препаратов [11].

Новые перспективы детоксикационной терапии наметились после создания оригинальных инфузионных препаратов на основе многоатомных спиртов, натрия лактата и электролитов, одним из которых является Реосорбилакт (Юрия-Фарм, Украина). Это препарат с полифункциональным действием, обладая свойствами как кристаллоидов, так и коллоидов, нормализует несколько видов нарушений гомеостаза.

Реосорбилакт содержит сорбитол, основные катионы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), анион  $\text{Cl}^-$  и лактат-анион [7]. Благодаря гиперосмолярности Реосорбилакт вызывает поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей [5]. Перемещение жидкости во внутрисосудистое русло сопровождается увеличением ОЦК. Благодаря мощному специфическому осмодиуретическому эффекту сорбитола, связанному с отсутствием у человека природных механизмов реабсорбции многоатомных спиртов в проксимальных почечных канальцах, отмечается выраженное диуретическое действие [4]. Кроме того, сорбитол, частично метаболизируясь до фруктозы, способствует нормализации углеводного и энергетического обмена, что особенно благоприятно сказывается на улучшении функционального состояния гепатоцитов, в которых восстанавливается депо гликогена. Пути обмена и утилизации сорбитола, фруктозы, глюкозы во многом похожи, но сорбитол обладает более выраженным антикетогенным свойством — он стимулирует окисление жирных кислот по некетогенному пути метаболизма и облегчает включение кетонных тел в цикл Кребса, таким образом подтверждается ценность сорбитола как энергетического субстрата [1]. Сорбитол усиливает моторику кишечника за счет прямого действия на нервно-рецепторный аппарат кишечной стенки и усиления синтеза и секреции вилликинина, холецистокинина и витаминов группы В [6]. Лактат-анион, который содержится в препарате, способствует коррекции кислотно-основного равновесия плазмы, восстанавливает и стимулирует функции клеток РЭС печени и почек. Все вышеуказанные эффекты

Таблиця 1 — Динаміка МДА і МСМ в крові больних після інфузії Реосорбілакта, (М ± m) нмоль/мл

Показатель	До інфузії	Через 20 мин	Через 2 час	Через 4 час
больные гнойно-септическими заболеваниями				
МДА	9,17 ± 0,19	14,8 ± 0,57*	9,27 ± 0,43 <sup>^</sup>	7,88 ± 0,63 <sup>^</sup>
МСМ (254 нм)	0,44 ± 0,03	0,45 ± 0,01	0,27 ± 0,05* <sup>^</sup>	0,22 ± 0,03* <sup>^</sup>
МСМ (286 нм)	0,44 ± 0,04	0,48 ± 0,15	0,30 ± 0,03* <sup>^</sup>	0,28 ± 0,10* <sup>^</sup>
больные с пневмонией				
МДА	6,19 ± 0,21	5,9 ± 0,20	5,04 ± 0,103* <sup>^</sup>	4,96 ± 0,52*
МСМ (254 нм)	0,88 ± 0,029	0,83 ± 0,01	0,80 ± 0,014*	0,74 ± 0,04* <sup>^</sup>
МСМ (286 нм)	0,30 ± 0,026	0,23 ± 0,01*	0,19 ± 0,008* <sup>^</sup>	0,11 ± 0,01* <sup>^</sup> <sup>°</sup>
больные с изолированной ЧМТ				
МДА	8,12 ± 0,21	7,01 ± 0,10*	6,93 ± 0,28*	5,13 ± 0,14* <sup>^</sup> <sup>°</sup>
МСМ (254 нм)	0,31 ± 0,03	0,18 ± 0,01*	0,17 ± 0,01*	0,16 ± 0,02*
МСМ (286 нм)	0,25 ± 0,02	0,15 ± 0,01*	0,12 ± 0,01* <sup>^</sup>	0,12 ± 0,01* <sup>^</sup>
больные после реконструкции ВСА				
МДА	8,09 ± 0,26	5,61 ± 0,26*	5,48 ± 0,22*	4,87 ± 0,25* <sup>^</sup>
МСМ (254 нм)	1,38 ± 0,18	1,34 ± 0,09	0,75 ± 0,12* <sup>^</sup>	0,62 ± 0,09* <sup>^</sup>
МСМ (286 нм)	1,22 ± 0,02	1,10 ± 0,08	0,40 ± 0,03* <sup>^</sup>	0,35 ± 0,03* <sup>^</sup>

Примечания: \* —  $p < 0,05$  относительно данных до инфузии,

<sup>^</sup> —  $p < 0,05$  относительно данных через 20 мин после инфузии,

<sup>°</sup> —  $p < 0,05$  относительно данных через 2 час после инфузии.

обуславлюють спектр фармакологічних властивостей Реосорбілакта: противошокове, енергетичне, детоксикаційне, діуретичне, стимулююче перистальтику кишечника діяння, коррекцію метаболічного ацидоза, коррекцію водно-солевого балансу [2].

Ціль дослідження — аналіз детоксикаційної здатності і впливу на згортливу систему Реосорбілакта.

Обстежено 50 больних: 20 пацієнтів з гнійно-септичними захворюваннями, 10 — з ізольованою черепно-мозговою травмою (ЧМТ), 10 — з пневмонією і 10 — після реконструкції внутрішньої сонної артерії (ВСА). Подібна неоднорідність больних пояснюється тим, що нас цікавив детоксифікуючий ефект Реосорбілакта при різних токсичних станах, викликаних інфекцією, травмою, гіпоксією і гіперкапнією. Всім пацієнтам проводили лікування в відділеннях хірургічної реанімації № 1 і другої клініки Ташкентської медичної академії з квітня по червень 2013 г.

Для оцінки вираженості інтоксикації використовували експрес-методику [3] визначення в крові і сечі концентрації молекул середньої маси (МСМ), які, на думку абсолютного більшості дослідників, надають універсальний токсичний ефект в результаті їх вираженого мембранотропного діяння. Для більшої достовірності результатів дослідження проводили на різних показателях довжини хвилі спектрофотометра — 254 і 286 нм. В нормі рівень МСМ: в крові при спектрі 254 нм = 0,16–0,18 нмоль/мл, при спектрі 286 нм = 0,126–0,136 нмоль/мл; в сечі в нормі при спектрі 254 нм = 0,5–0,9 нмоль/мл, при спектрі 286 нм = 0,26–0,43 нмоль/мл.

З цією ж метою досліджували малоновий діальдегід (МДА) в крові, який утворюється при перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ). МДА яв-

ляється вторичним продуктом ПОЛ. Установлено, що в умовах гіпоксії і при деяких патологічних станах, супроводжуваних гіпоксією тканин, відбувається накоплення продуктів ПОЛ, в частині МДА. Підрахунок проводили за методом Л. І. Андрєєвої і співавторів (1988). В нормі рівень МДА: в крові = 2–3 нмоль/мл, в сечі = 6–9 нмоль/мл.

Суть інфузійної терапії полягала в покращенні периферическої гемодинаміки і виведенні токсинів з тканинних депо, що можна розглядати як процес мобілізації токсинів. Поставив задачу домогтися найбільш ефективного мобілізації токсинів з тканинних депо в центральній кровотоці, ми досліджували рівень МСМ і МДА в венозній крові і в сечі.

Реосорбілакт вводили внутрішньовенно в дозі 10–15 мл/кг зі швидкістю введення 40–60 крапель в хвилину.

У больних з гнійно-септичними захворюваннями концентрація МСМ і МДА в плазмі крові по истеченні 20 мин від моменту закінчення інфузії Реосорбілакта збільшилася з подальшим (через 2 і 4 час) зниженням в порівнянні з початковим рівнем (табл. 1). У пацієнтів з пневмонією, ізольованою ЧМТ і після реконструкції ВСА уже з 20 мин відзначалося поступове зниження концентрації токсинів. У пацієнтів всіх досліджуваних груп через 4 час після інфузії Реосорбілакта концентрація МСМ і МДА в плазмі крові знизилася в середньому на 65–70 %.

Даний феномен можна пояснити виходячи з фармакодинамічних властивостей Реосорбілакта. Збільшуючи об'єм плазми, зменшуючи в'язкість крові, Реосорбілакт викликає активізацію мікрогемодинаміки, розмивання агрегатів формених елементів крові, відновлення обміну між кров'ю і інтерстицієм во всіх тканинах організму,

что закономерно приводит к вымыванию МСМ и МДА из микрогемодиализаторного русла в центральный кровоток.

После инфузии Реосорбилакта концентрация МСМ и МДА достоверно увеличивалась (табл. 2), а также улучшились реологические свойства крови (табл. 3).

Таким образом, через 4 часа после инфузии Реосорбилакта в дозе 10–15 мл/кг происходит значительное снижение концентрации в крови молекул средней массы (на 14–40 % от исходного значения) и малонового диальдегида (на 36–72 %), что связано с эффектом гемодилуции и усилением экскреции их почками.

Реосорбилакт обладает выраженным дезинтоксикационным действием и может быть рекомендован как базовый препарат для лечения пациентов с гнойно-септическими заболеваниями, изолированной ЧМТ, пневмонией, в послеоперационном периоде после реконструкции ВСА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышев А. А. Гемодинамические плазмозаменители // Мир медицины. – 2001. – № 3–4. – С. 21–23.
2. Гаврисюк В. К., Гуменюк Н. И. Влияние реосорбилакта и реополиглокина на состояние гемоконцентрации, вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2. – С. 39–40.

3. Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях // Метод. рекомендации. – М., 1985. – 17 с.
4. Гаврисюк В. К., Ячник А. И. Хроническое легочное сердце. – Киев, 1997. – 96 с.
5. Гуменюк Н. И., Лишневецкая В. Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – №3. – С. 38–40.
6. Молчанов И. В., Косаченко В. М., Горбачевский Ю. В. Современные методы применения коллоидных растворов в инфузионотрансфузионной терапии // Вестник службы крови. – 1999. – С. 35–40.
7. Погоня М. З., Пастернак Г. И., Ткачева М. Ю. Опыт применения отечественных препаратов реосорбилакт и сорбилакт в комплексном лечении больных с острым панкреатитом в условиях отделения интенсивной терапии // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 172–175.
8. Dintenfass L., F Lilian D., Miller Y. Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis // Am. Heart J. – 1986. – Vol. 111. – P. 587–600
9. Donnandy L., Edelman L. High blood viscosity an aetiological factor in venous thrombosis // Brit. L. Surg. – 1973. – Vol. 60, N 3. – P. 187–190.
10. Dormandy L. Clinical evidence of link between haemostatology and thrombosis // Haemostasis. – 1982. – Vol. 12, №1. – P. 168–170.
11. Hajamae Y., Dahlqvist M., Walentin F. Artificial colloid in clinical practice: pros and cons // Clin. Anaesthesiol. – 1997. – Vol. 1. – P. 49–79.
12. Simone Y., Devereax R., Shulhien P. Relation of blood viscosity to demographic and physiology variables and to cardiovascular risk factors in apparently nonnal adults // Circulation. – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 107–117.

Таблица 2 — Динамика МДА и МСМ в моче пациентов после инфузии Реосорбилакта, (М ± m) нмоль/мл

Показатель	До инфузии	Через 6 час	Через 12 час
больные пневмонией			
МДА	62,7 ± 1,5	83,1 ± 2,19*	55,2 ± 3,74^
МСМ (254 нм)	3,3 ± 0,03	3,7 ± 0,07*	2,9 ± 0,14*^
МСМ (286 нм)	2,3 ± 0,04	2,9 ± 0,07*	2,1 ± 0,08*^
больные изолированной ЧМТ			
МДА	16,3 ± 0,66	25,3 ± 1,37*	10,91 ± 0,63*^
МСМ (254 нм)	2,6 ± 0,12	3,04 ± 0,48	2,47 ± 0,22
МСМ (286 нм)	3,3 ± 0,60	3,95 ± 0,51	2,86 ± 0,26
больные после реконструкции ВСА			
МДА	51,1 ± 1,69	62,7 ± 2,24*	43,1 ± 1,35*^
МСМ (254 нм)	2,2 ± 0,22	2,7 ± 0,25	1,7 ± 0,09*^
МСМ (286 нм)	2,2 ± 0,34	2,3 ± 0,17	2,0 ± 0,16
больные гнойно-септическими заболеваниями			
МДА	78,9 ± 1,73	90,2 ± 1,40*	61,1 ± 1,71*^
МСМ (254 нм)	3,0 ± 0,25	4,1 ± 0,12*	2,5 ± 1,71
МСМ (286 нм)	2,3 ± 0,06	3,5 ± 0,09*	2,1 ± 0,11^

Примечания: \* — p < 0,05 относительно данных до инфузии,

^ — p < 0,05 относительно данных через 6 час после инфузии.

Таблица 3 — Влияние Реосорбилакта на свертывающую систему, М ± m

Показатель	До введения	Через 20 мин	Через 2 час	Через 4 час
ВСК, сек	4 <sup>00</sup> –5 <sup>00</sup>	4 <sup>10</sup> –5 <sup>15</sup>	4 <sup>25</sup> –5 <sup>30</sup>	4 <sup>35</sup> –5 <sup>40</sup>
АЧТВ, сек	36,2 ± 5,6	38,8 ± 5,9	42,6 ± 6,8	45,2 ± 7,3
Фибриноген, мг%	329,2 ± 63,5	323,5 ± 62,4	301,6 ± 59,0	292 ± 57,3
Гематокрит, %	33,0 ± 3,1	32,5 ± 3,2	32,0 ± 3,4	30,0 ± 3,5
Гемоглобин, г/л	126,0 ± 5,9	124,8 ± 6,1	122,7 ± 6,4	120,6 ± 6,9