

**ХАРЬКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**ИНТОКСИКАЦИОННЫЕ  
СИНДРОМЫ  
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
ИХ КОРРЕКЦИИ**

**Георгиянц М.А., Одинец И.Ю., Корсунов В.А.**

В статье обсуждаются современные аспекты патогенеза интоксикационных синдромов. Обоснованы патогенетические подходы к инфузионной терапии эндогенной интоксикации. Проведен критический анализ возможностей экстракорпоральной детоксикационной терапии и отдельных инфузионных препаратов в качестве средств для дезинтоксикации. Представлены практические рекомендации по использованию некоторых инфузионных растворов с дезинтоксикационным действием.

*Ключевые слова:* дезинтоксикация, плазмаферез, инфузионная терапия.

### ІНТОКСИКАЦІЙНІ СИНДРОМИ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ І НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Георгіянц М. А., Одинець І. Ю., Корсунов В. А.

У статті обговорюються сучасні аспекти патогенезу інтоксикаційних синдромів. Обґрунтовано патогенетичні підходи до інфузійної терапії ендогенної інтоксикації. Проведено критичний аналіз можливостей екстракорпоральної детоксикаційної терапії та окремих інфузійних препаратів у якості засобів для дезинтоксикації. Надані практичні рекомендації щодо використання окремих інфузійних розчинів із дезинтоксикаційною дією.

*Ключові слова:* дезинтоксикація, плазмаферез, інфузійна терапія.

### INTOXICATION SYNDROME IN INTENSIVE CARE MEDICINE AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

M. A. Georgiyants, I. Yu. Odinets, V. A. Korsunov

The advances aspects of intoxication syndrome pathogenesis are discussed. The pathogenic guidelines to infusion therapy of endogenic intoxication is proved. Critical analyses of detoxication extracorporeal therapy and some desintoxication infusion solution were carried out. The practical recommendations about some infusion desintoxication solution is present.

*Key words:* desintoxication, plasmapheres, infusion therapy.

Инттоксикация является одним из самых широко потребляемых в клинической практике терминов, интоксикацией приходится сталкиваться в самых разнообразных отраслях медицинской практики, среди которых, помимо токсикологии, необходимо упомянуть хирургию, особенно гнойно-септическую, различные направления внутренней медицины и педиатрии, инфекционные заболевания и, несомненно, интенсивную терапию. Несмотря на очевидность этого патологического процесса, его строгие научные очертания не в полной мере сформулированы и по сей день. Это обусловлено вполне объективными причинами, среди которых необходимо упомянуть: чрезвычайное разнообразие токсических факторов, и, как следствие, большой полиморфизм симптомов интоксикации; сложное взаимодействие между процессами токсинопродукции и детоксикации в условиях целостного организма; доминирование неспецифических проявлений интоксикации вследствие известной универсальности метаболических последствий различных интоксикационных процессов.

В этой связи представляется целесообразным осветить некоторые наиболее общие положения относительно классификации токсинов и механизмов интоксикации. Морфологической основой интоксикации являются субклеточные взаимодействия между токсином (лигандом) и рецептором, а также последующие изменения различных внутри- и внеклеточных регуляторных молекул. Следствием состоявшегося взаимодействия является изменение тех или иных биохимических процессов и нарушение функционального состояния тканей и органов. Условием развития интоксикации, которую понимают как динамический процесс, является доминирование процессов поступления токсинов извне или образования их внутри организма над возможностями систем детоксикации их элиминировать. В зависимости от источников поступления токсинов, интоксикации подразделяются на:

- 1) экзогенные;
- 2) эндогенные;
- 3) эндотоксикозы [1].

С экзогенными интоксикациями приходится иметь дело токсикологам и, в меньшей степени, инфекционистам при лечении пациентов с заболеваниями, возбудители которых продуцируют экзотоксины (дифтерия, столбняк, ботулизм). Экзогенные интоксикации, как правило, имеют четко очерченную клиническую картину, а наилучшим средством детоксикации является введение специфических антитодов или анатоксинов.

В большинстве иных клинических ситуаций интоксикационный синдром обусловлен накоплением:

- 1) бактериальных эндотоксинов (липополисахарид) и иных бактериальных модулинов (тейхоевые кислоты, пептидогликан, маннозы и пр.), которые и являются первичным биохимическим субстратом эндотоксикоза;
- 2) токсических органических соединений (меркаптан, аммиак, индол, скатол, ложные нейромедиаторы);
- 3) избыточных количеств физиологических продуктов межклеточного обмена и метаболизма (кетоновые тела, мочевины, креатинин, мочевая кислота, билирубин, молочная кислота и пр.);
- 4) биологически активных веществ и медиаторов (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей и иные медиаторы системной воспалительной реакции, эйкозаноиды, кинины, серотонин, биогенные амины и пр.).

Помимо этих токсических факторов на формирование интоксикационного синдрома и его клинических проявлений несомненное влияние оказывают развивающиеся водно-электролитные, осмотические и кислотно-основные нарушения. Хотелось бы отметить, что проявления этих расстройств нередко очень сходны с симптомами эндотоксикоза, и могут, в некоторой степени, определять выраженность этого симптомокомплекса.

С практической точки зрения очень важно знать размеры молекул токсинов, а также прочность их связывания с белками-переносчиками. В соответствии с этим различают токсины с молекулами размером менее 150 нм, которые имеют преимущественно дисметаболическое происхождение, от 150 до 250 нм, которые имеют параинфекционное происхождение (липополисахарид) и ксенобиотики, и молекулы токсинов с размером более 250 нм, образующиеся в результате резорбции продуктов клеточной деструкции. По имеющимся данным, токсины параинфекционного происхождения достаточно часто не имеют прочной связи с белками-носителями (альбуминовой и глобулиновой фракциями плазмы), а крупномолекулярные токсины, образующиеся при клеточной деструкции, имеют высокопрочную связь с токсиннесущими фракциями плазмы [2].

Не менее важным для практики является представление о путях детоксикации. Наиболее известными путями детоксикации являются:

- 1) метаболические механизмы (утилизация кетонных тел);
- 2) экскреторные механизмы (выведение с мочой, выдыхаемым воздухом и содержимым желудочно-кишечного тракта);
- 3) иммунные механизмы (поглощение токсинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы, связывание нейтрализующими антителами и др.)

Учитывая потенциально фатальные результаты прогрессирующей интоксикации, детоксикация была и остается одним из основных направлений современной интенсивной терапии [3].

Инфузионная детоксикация может быть эффективна только при условии грамотного использования ее возможностей. Это, в свою очередь, базируется на знаниях фармакодинамики инфузионных препаратов и вытекающей из этого возможности инфузионной терапии повлиять на известные пути детоксикации.

К сожалению, именно эта область инфузионной терапии в значительной мере подвержена мифотворчеству и отличается явно недостаточной научной базой.

**Миф первый.** Инфузионная терапия всегда оказывает дезинтоксикационное действие. Очевидно, что детоксикационный эффект от инфузионной терапии возможен только в тех случаях, когда существуют предпосылки для усиления естественных путей детоксикации с помощью вводимого инфузионного препарата. Это возможно лишь в тех случаях, когда токсин не имеет прочной связи с белками-переносчиками либо рецепторными молекулами и может легко преодолевать почечный барьер, т. е. выводится из организма при увеличении диуреза. Именно в таких случаях инфузионная детоксикация, получившая название форсированного диуреза, получила наибольшее распространение в токсикологической практике. В остальных случаях при проведении инфузионной терапии приходится рассчитывать лишь на дилуционный эффект и уменьшение в результате этого концентрации токсических соединений. Однако имея в виду тот факт, что объем интерстициального сектора у взрослых составляет 15-16% массы тела (около 10 литров), а плазмы – 4-5% массы тела (около 3 литров), для того чтобы уменьшить концентрацию растворенных токсинов вдвое, необходимо ввести и удержать в организме пациента около 13 литров жидкости, что неизбежно приведет к развитию отеков. Очевидно, что польза от этой «детоксикации» более чем сомнительна. Несмотря на эти разумные аргументы, очерчивающие рамки инфузионной детоксикации, сложился еще один миф относительно возможностей инфузионной терапии.

**Миф второй.** Существуют специальные «дезинтоксикационные растворы». В отечественной и российской литературе, посвященной инфузионной терапии, как правило, имеется раздел, посвященный плазмозаменителям с дезинтоксикационным действием. К этим препаратам относятся производные поливинилпирролидона («Гемодез», «Неогемодез», «Глюконеодез») и поливинилового спирта («Полидес»). Эти низкомолекулярные растворы, в соответствии с имеющимися инструкциями, способны связывать и выводить с мочой различные токсические соединения. К сожалению, все усилия, направленные на установление научных первоисточников, которые могли бы дать информацию о сорбционной мощности этих препаратов, прочности образуемых с токсинами соединений, их молекулярную массу и размер, токсичность образуемых молекулами поливинилпирролидона и токсинов комплексов, и,

собственно, какое же количество и каких токсинов могут выводить рекомендуемые дозы этих препаратов, не привели к желаемой цели. Такие данные попросту отсутствуют.

В то же время хорошо известны негативные свойства этих так называемых дезинтоксикационных растворов. Быстрое введение «Гемодеза» и «Неогемодеза» может сопровождаться снижением артериального давления, тахикардией, загрудинными болями, ощущением нехватки воздуха, гиперемией кожи [4]. Таким образом, собственное токсическое действие растворов поливинилпирролидона достаточно очевидно. Более того, известно, что при повторных введениях «Гемодез» тормозит функцию моноцитарно-макрофагальной системы печени, так как частицы поливинилпирролидона накапливаются в этих клетках, блокируя их фагоцитарную активность. Повторные инфузии «Гемодеза» неизбежно ведут к развитию ятрогенного тезауризма (болезнь Дюпона-Лашапелле) [5, 6]. Особенно интенсивно это явление выражено у новорожденных и детей раннего возраста. Интересно отметить, что этот эффект производных поливинилпирролидона стал известен немецким и американским исследователям еще в начале 50-х гг. XX века, когда были проведены постмортальные гистологические исследования органов людей, за несколько лет до своей смерти получавших немецкий плазмозаменитель на основе поливинилпирролидона «Перистон». Представляется вполне логичным сделать вывод о том, что блокада РЭС и иммуносупрессия никоим образом не будут способствовать уменьшению интоксикации. Стала известна и бластогенная способность поливинилпирролидона [7].

К немалым недостаткам этих препаратов относятся несбалансированный ионный состав и низкая осмолярность. Другой серьезной проблемой производных поливинилпирролидона является малая молекулярная масса коллоидных молекул, что приобретает особую важность у пациентов с нарушением транскапиллярного обмена. Очевидно, что высокая проницаемость капиллярной стенки, типичная для синдрома эндогенной интоксикации и интоксикации вызванной эндотоксином, благоприятствует накоплению молекул поливинилпирролидона за пределами сосудистого русла. В результате получается своеобразное депо токсинов, связанных с молекулами коллоида в печени, селезенке, легких и костном мозге пациента, и усиливается интерстициальный отек [7].

Неудивительно, что в 1958 году применение производных поливинилпирролидона было запрещено в США, а начиная со второй половины 70-х годов XX столетия упоминание о производных поливинилпирролидона окончательно исчезло со страниц зарубежной медицинской литературы. Даже немецкие клиницисты и ученые, разработавшие в годы Второй мировой войны «Перистон» в качестве плазмозаменителя, полностью отказались от его клинического использования.

**Миф третий.** Растворы поливинилпирролидона незаменимы для дезинтоксикационной инфузионной терапии.

Угроза прекращения производства «Гемодеза», «Неогемодеза» и его аналогов вызвала среди многих практических врачей некое сожаление о том, что теперь нечем проводить дезинтоксикационную терапию у широкого контингента нуждающихся в ней пациентов. Особенно «тяжело переживают» сложившееся положение вещей не intensivисты и анестезиологи, многие из которых отказались от использования «Гемодеза» еще в 80-е годы XX столетия, а неврологи, гинекологи и интернисты, привыкшие к «целительной» силе инфузии 200 мл в сутки этого препарата.

Постараемся опровергнуть и этот миф. Учитывая изложенные в начале статьи механизмы образования эндотоксинов и пути детоксикации, логичным выглядит предположение о том, что инфузионный раствор, способный оказывать дезинтоксикационное действие должен иметь следующие свойства:

- 1) оптимизировать перфузию тканей с целью улучшения условий для диффузии токсических факторов из пораженных клеток, тканей и органов в общий кровоток;
- 2) вызывать гемодилюцию, сопровождающуюся снижением концентрации токсинов в плазме крови;
- 3) форсировать диурез, в результате чего токсины и метаболиты, способные преодолевать геморенальный барьер, выводятся из организма;
- 4) поддерживать функциональное состояние гепатоцитов, которые являются важнейшим звеном метаболической детоксикации и позволяют обеспечить активный метаболизм ряда эндо- и экзотоксинов;
- 5) устранять последствия интоксикационного синдрома (метаболический ацидоз, дизэлектrolитные нарушения и метаболические нарушения).

Новые возможности для интенсивной терапии интоксикационного синдрома открыло появление оригинальных инфузионных препаратов «Реосорбилакт<sup>®</sup>» и «Сорбилакт<sup>®</sup>», которые были разработаны в НИИ патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины в 1998 г.

Особенностью этих растворов является сбалансированный по калию, кальцию и магнию состав, который содержит избыток натрия в виде двух солей – хлорида и лактата. Очевидно, что только натрий в составе этих препаратов обеспечивает осмоляльность около 600 мосмоль/кг, что делает «Реосорбилакт<sup>®</sup>» и «Сорбилакт<sup>®</sup>» весьма схожими с гипертоническим рингер-лактатным раствором, который использовался для лечения ожогового шока в 70-80 гг. XX века. Основное отличие заключается в том, что они имеют значительно большую ощелачивающую способность, обеспеченную лактатом натрия, которого в них больше, чем в рингерлактатном растворе почти в 6 раз. Лактат натрия, метаболизируясь в печени и почках, образует ион бикарбоната,

повышает уровень актуального бикарбоната плазмы крови, корригирует метаболический ацидоз. Вторая особенность «Реосорбилакта®» и «Сорбилакта®» – это наличие в их составе ионов магния, что позволяет рассчитывать на некоторые позитивные влияния этого электролита на нервную мышечную возбудимость и тонус гладкой мускулатуры. Кроме этого, «Реосорбилакт®» содержит сорбитол в изотонической концентрации, т. е. 60 г/л, а «Сорбилакт®» в гипертонической концентрации, т. е. 200 г/л. В совокупности с ионами натрия сорбитол обеспечивает «Реосорбилакту®» теоретическую осмоляльность около 900 мосмоль/кг, что в 3 раза превышает осмоляльность плазмы, а «Сорбилакту®» 1670 мосмоль/кг, что почти в 6 раз превышает осмоляльность плазмы.

Наличие сорбитола существенным образом влияет на фармакодинамику этих препаратов. Сорбитол – многоатомный спирт. Он был открыт французским химиком Boussingault в 1868 г. при изучении ягод рябины (по французски рябина – le sorb, а по латыни – Sorbus aucuparia) [8]. Сорбитол в больших количествах содержится в самых разнообразных фруктах и ягодах, придавая им сладкий вкус.

Большая часть (90%) сорбитола метаболизируется в печени под влиянием фермента сорбитолдегидрогеназы во фруктозу. Фруктоза, в свою очередь, под влиянием ферментов гексокиназы и фруктокиназы метаболизируется до фруктозо-6-фосфата и фруктозо-1-фосфата, которые являются субстратами для образования гликогена и/или поступают в цикл Кребса с образованием энергии. 10 % сорбитола метаболизируется в миоцитах, миокардиоцитах, клетках головного мозга. При этом следует отметить очень важную отличительную особенность метаболизма сорбитола от метаболизма глюкозы – он не зависит от инсулина, что значительно облегчает утилизацию в условиях относительной инсулиновой недостаточности, свойственной всем критическим состояниям, сопровождающимся стрессовой реакцией, реализующейся доминированием контринсулярных гормонов [9].

Следовательно, 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 естественная утилизация сорбитола предупреждает возможность его накопления внутри клеток и уменьшает риск развития феномена «рикошета».

Таким образом, сорбитол в составе «Реосорбилакта®» и «Сорбилакта®» не только повышает осмолярность раствора и усиливает их гемодинамическое действие, но является фактором, обеспечивающим энергетический метаболизм и частично обеспечивающим энергетические потребности организма.

Благодаря высокой осмолярности «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 пространство приводит к увеличению ОЦК за счет увеличения объема плазмы, что сопровождается гемодилюцией [10, 11]. Таким образом, осуществляется «дренирование» интерстициального пространства и освобождение его от токсических факторов. Наконец, благодаря мощному осмодиуретическому эффекту сорбитола и гипертонического натрия, отмечается выраженное диуретическое действие обоих препаратов, особенно «Сорбилакта<sup>®</sup>». При этом существенно, что последний имеет и нефропротекторное действие, а также усиливает диурез даже при наличии острой почечной недостаточности [12]. Следовательно, токсины способные преодолевать почечный барьер усиленно элиминируются из организма. Стимуляция перистальтики кишечника также является немаловажным фактором детоксикации, который реализуется через усиление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, сорбитол, метаболизируясь до фруктозы, нормализует углеводный и энергетический обмен.

Это благоприятно влияет на функциональное состояние гепатоцитов, в которых восстанавливаются запасы гликогена, что является очевидным вкладом в интенсификацию процессов естественной детоксикации. Лактат натрия, содержащийся в этих препаратах, способствует коррекции кислотно-основного состояния, а также, участвуя в реакциях углеводно-энергетического обмена, восстанавливает и стимулирует функции клеток РЭС, печени и почек [13].

Не менее интересным представляется использование препарата «Ксилат<sup>®</sup>», который является 6 % (изотоническим) раствором ксилитола в рингерацетатном растворе с осмолярностью 610 мосмоль/л. Одним из основных действующих веществ препарата является ксилитол – пятиатомный спирт, 80 % которого усваивается в печени, а 20 % – в других органах. Так же как и сорбитол, ксилитол метаболизируется независимо от инсулина, что позволяет использовать препарат в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности. Отсутствие инсулинозависимости предопределяет мощное антикетогенное и липотропное действие ксилита. Наличие ацетата натрия делает «Ксилат<sup>®</sup>» препаратом, способным корригировать метаболический ацидоз, так как из ацетата натрия в организме образует бикарбонат и увеличивает буферную емкость внеклеточной жидкости. Как и любой гиперосмолярный кристаллоидный препарат, «Ксилат<sup>®</sup>» обладает определенным гемодинамическим (объемозамещающим) и диуретическим действием. Максимальная скорость инфузии регламентируется скоростью метаболизма ксилитола и составляет 0,15 г ксилита/кг массы тела/час или 210 мл/час. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 2100 мл в сутки (1,5 г ксилитола/кг массы тела в сутки). Учитывая особенности метаболизма ксилитола, «Ксилат<sup>®</sup>» является одним из наиболее эффективных препаратов для устранения кетоновой интоксикации при диабетических и недиабетических кетоацидозах [15].

Несколько иным направлением в инфузионной терапии является сочетание кристаллоидных растворов с различными соединениями, оказывающими антиоксидантное и антигипоксическое действие. Приоритет в разработке подобных препаратов принадлежит России. В числе наиболее известных препаратов следует назвать «Мафусол<sup>®</sup>» и «Реамберин<sup>®</sup>». Последний зарегистрирован на территории Украины.

«Реамберин<sup>®</sup>» представляет собой полиионный сбалансированный раствор, содержащий сукцинат (янтарную кислоту). Ионный состав препарата выглядит следующим образом: натрий – 142,4 ммоль/л, калий – 4,0 ммоль/л, магний – 1,2 ммоль/л, хлорид – 109,0 ммоль/л, сукцинат – 44,7 ммоль/л, N-метилглюкаммония – 44,7 ммоль/л.

Фармакодинамика «Реамберина<sup>®</sup>» определяется двумя факторами. Первый фактор – неспецифическое гемодинамическое действие и способность замещать утраченную внеклеточную жидкость – свойства любого кристаллоидного солевого раствора. Второй, специфический фактор – биологические свойства янтарной кислоты и ее способность влиять на окислительно-восстановительные процессы и энергопродукцию в различных клетках и тканях организма. Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров. Сукцинат является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса.

Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования. Именно это и обеспечивает широкий диапазон неспецифического лечебного действия янтарной кислоты и ее солей. При применении физиологических доз янтарной кислоты выявлены две ведущие группы эффектов:

- прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм;
- влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в ткани.

В экспериментах *in vitro* было показано, что применение сукцината приводило к приросту потребления кислорода тканями за счёт окисления добавленных субстратов до конечных продуктов – углекислоты, воды и тепла. Окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот для утилизации кислорода. Янтарная кислота является метаболитом человеческого организма и эндогенный уровень её в плазме крови человека колеблется от 1 до 6 мкг/мл. Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека достаточным оказалось экзогенное введение лишь одного сукцината, который является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке.

Биологическое значение этого явления заключается в быстром синтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности<sup>TM</sup>. Введение сукцината натрия лабораторным животным или здоровым людям приводило к снижению уровня органических кислот в крови, экскреции кислых продуктов обмена из организма, что указывает на нормализацию аэробной фазы тканевого дыхания. Преимущества сукцината перед другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях гипоксии, когда возрастает продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления. В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит их модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков.

В небольших проспективных исследованиях показана эффективность применения «Реамберина<sup>®</sup>» в комплексной интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности, являющейся классическим вариантом тяжелого эндотоксикоза [16]. Пилотные исследования по применению «Реамберина<sup>®</sup>» у детей с ожогами, политравмой, сепсисом отметили положительное влияние препарата на функцию печени и почек, уменьшение тяжести церебральной недостаточности [17].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что «Реамберин<sup>®</sup>» в дозах 100 и 250 мг/кг оказывает гепатопротекторное действие, снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов, препятствует истощению запасов гликогена в гепатоцитах и препятствует повышению концентрации билирубина в сыворотке крови. Антитоксическое действие «Реамберина<sup>®</sup>» при отравлении барбиталом, оказалось более эффективным, чем действие парацетама и «Мафусола<sup>®</sup>». «Реамберин<sup>®</sup>» снижал продолжительность гексеналового сна в 2,8 раза и предотвращал гибель экспериментальных животных. Эти данные могут свидетельствовать о защитном действии «Реамберина<sup>®</sup>» на микросомальную ферментативную систему метаболизирующую ксенобиотики.

Все эти данные и послужили основанием для применения «Реамберина<sup>®</sup>» при интоксикациях различной этиологии: отравлениях ксенобиотиками или эндогенной интоксикации.

«Реамберин<sup>®</sup>» применяют только внутривенно капельно: детям старше 1 года в суточной дозе 10 мл/кг, взрослым 400-800 мл раствора в сутки. Скорость введения и дозы препарата определяют в соответствии с состоянием больного, но не более 90 капель в минуту (4-4,5 мл/мин). В зависимости от степени тяжести заболевания курс введения препарата до 11 дней.

Одними из наиболее перспективных и эффективных методов дезинтоксикационной терапии являются экстракорпоральные методы детоксикации.

Обратим внимание читателя на возможности современного лечебного плазмафереза (ПФ), так как модификация методики его проведения

(использование мембранной технологии) сделала эту процедуру намного более доступной, в том числе и для младших возрастных групп пациентов.

Лечебный ПФ – это процедура, при которой вместе с плазмой из организма выводятся токсические метаболиты и продукты экзо- и эндогенного происхождения, которые определяют тяжесть и длительность течения целого ряда заболеваний [18]. По специфичности, а вернее – неспецифичности, этот способ часто называют самым мощным методом эфферентной терапии, что не совсем верно, так как метод позволяет удалять любой токсин, но только циркулирующий в плазме крови. Становится очевидным, что этот метод наиболее эффективен при лечении только тех заболеваний, при которых удаление или существенное снижение токсинов в плазме является патогенетически обоснованным и сопровождается хорошим клиническим эффектом.

Основные протоколы эффективности лечебного ПФ при различных нозологических формах (табл. 1).

Несомненно, необходимо учитывать то, что наряду с токсинами в плазме крови содержатся вещества, играющие настолько важную роль в поддержании и регуляции гомеостаза, что их избыточное удаление может причинить больному вред, который будет превышать пользу от удаления токсина.

Поэтому, определяя показания для проведения ПФ и объем плазмоэксфузии, необходимо исходить не только из возможностей элиминации токсических веществ, но и из неизбежных потерь необходимых для поддержания гомеостаза компонентов крови.

Накопленный в настоящее время клинический опыт свидетельствует, что у компенсированных больных без выраженного дефицита плазменных компонентов однократное удаление 25-30 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП) не вызывает каких-либо нарушений гомеостаза при адекватном восполнении кристаллоидными растворами. Адекватным в этом случае считается восполнение кристаллоидными растворами в 1,5-2 раза большими объемами, чем объем плазмоэксфузии, поскольку при возмещении кристаллоидными растворами снижается коллоидно-осмотическое давление плазмы и часть ее перемещается в ткани. Если восполнение производить в соотношении 1:1 с объемом удаленной плазмы, это через 1-2 часа после проведения процедуры приведет к гиповолемии. Данные о составе инфузионных сред, используемых для плазмозамещения в зависимости от объема плазмоэксфузии и зависимости между концентрациями веществ, в основном, внутрисосудистого распределения при проведении ПФ приведены в табл. 2, 3.

Ресинтез удаленных белков и липидов при полноценном питании продолжается примерно 3 суток. Естественно, что за этот период происходит и накопление эндотоксинов. Однако восстановление эндотоксинов идет медленнее, чем восстановление нормальных компонентов плазмы и уровень интоксикации снижается с каждой последующей процедурой [20].

Кроме снижения уровня токсинов в плазме крови при проведении ПФ большое значение придается и таким положительным эффектам, как: коррекции состава плазмы, ее белков, иммунных нарушений, улучшение реологических качеств крови и ее форменных элементов, восстановление и стимуляция клеток ретикуло-эндотелиальной системы.

**Таблица 1**

**Основные протоколы эффективности лечебного ПФ  
(Петров М.М., 2001 г.)**

I категория. Лечебный ПФ является стандартной и законно утвержденной процедурой. Может рассматриваться как основной метод лечения	Гломерулонефрит, болезнь накопления фитановой кислоты, трансфузия несовместимой крови, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, хроническая демиелинизирующая полинейропатия, синдром Гийенна-Барре, миастения, посттрансфузионная пурпура, гипервискозная полинейропатия, полинейропатия с повышением уровня IgA,G
II категория. Лечебный ПФ является общепринятым и может применяться как метод комплексного лечения	Злокачественный гломерулонефрит, наследственная гиперхолестеринемия, ревматоидный артрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ингибиторы к факторам свертывания, синдром Ламберта, полинейропатия с повышением уровня Ig M, хорея Sydenham's, PANDAS
III категория. Эффективность ПФ является недостаточной, требуются дополнительные научные исследования	Аутоимунная гемолитическая анемия, гемолитико-уремический синдром, гломерулосклероз, отторжение сердечного трансплантата, острая печеная недостаточность, передозировка медикаментов, васкулит, склеродермия, системная красная волчанка, гемолитическая болезнь новорожденных, иммунизация к тромбоцитам, рассеянный склероз, миеломная полинейропатия
IV категория. Лечебный ПФ имеет частичный эффект, нет научных протоколов	Дерматомиозит, псориаз, системный амилоидоз, отторжение почечного трансплантата

**Таблица 2**

**Плазмозамещение при проведении лечебного ПФ [19]**

0,25 ОЦП	растворы кристаллоидов
0,5 ОЦП	растворы кристаллоидов + декстраны
0,5 ОЦП	растворы кристаллоидов + 40 % замещение по альбумину
1,0 ОЦП	растворы кристаллоидов + 80 % замещение по альбумину + криоплазма

ОЦП рассчитывается по формуле:

$$\text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht}),$$

где Ht – гематокрит – содержание форменных элементов л/л [20].

**Таблица 3**

**Зависимость степени снижения ингредиентов  
в плазме от объема плазмозксфузии [19]**

<b>Объем удаленной плазмы (ОЦП)</b>	<b>Оставшаяся часть плазмы</b>	<b>% удаления</b>
0,5	0,61	39
1,0	0,39	61
1,5	0,22	78
2,0	0,14	86
2,5	0,08	92
3,0	0,05	95

Благодаря этим эффектам применение мембранного ПФ в комплексе лечебных мероприятий позволяет предотвратить катастрофическое течение патологического процесса, направить его в благоприятное русло, предотвратить рефрактерность или повысить эффективность медикаментозной терапии.

В зависимости от соотношения объемов плазмозксфузии и возмещения можно заканчивать операцию с необходимым гидробалансом. В зависимости от конкретной клинической задачи, которую приходится решать, он может быть

положительным или отрицательным. Например, при гиперволемии количество плазмозамещения превышает плазмозамещение, ограничивается использование при возмещении плазмы коллоидных и белковых препаратов. Перед проведением ПФ пациентам с малой массой тела (в педиатрической практике), нестабильными гемодинамическими показателями, гиповолемией, поводят внутривенное капельное введение плазмозамещающего раствора в объеме 10-15 мл/кг с целью создания «гемодинамического подпора» во избежание гипотензивных реакций. Опережающее плазмозамещение стараются сохранить, как правило, в течение всего сеанса ПФ. Использование осмотически активных кровезаменителей позволяет влиять на осмолярность и перераспределение жидкости по водным секторам организма. Например, 6 %-ный гидроксиэтилкрахмал «Геккодез» имеет осмолярность, соответствующую плазме крови (после его инфузии «утечки воды из сосудистого русла в ткани» не происходит), онкотические свойства примерно соответствуют таким у плазмы – 5,0 г удерживают 80 мл жидкости. С этой же целью целесообразно использование растворов «Реосорбилакт<sup>®</sup>» и «Сорбилакт<sup>®</sup>», осмолярность которых в 3 и 6 раз соответственно выше осмолярности плазмы. Таким образом, использование современных инфузионных сред позволяет производить коррекцию волемиических, осмотических, онкотических и реологических параметров крови.

Отдельно следует выделить проведение обменнозаместительного ПФ. Механизмами лечебного действия этого метода можно назвать протезирование всех функций плазмы крови. Конечно, нельзя забывать обо всех реакциях и осложнениях, которые могут возникнуть при введении в организм чужеродной ткани, и нужно крайне серьезно подходить к показаниям при проведении этой операции.

С другой стороны, любые критические расстройства при которых функции жидкой части крови несостоятельны, значительно расширяют область применения ПФ в борьбе за жизнь пациента. Например, выполнение обменнозаместительного ПФ при ДВС – синдроме в стадии глубокой гипокоагуляции, когда имеет смысл и удаление коагулотоксинов и возмещение факторов свертывания. Те же показания имеют место при острой печеночной недостаточности, синдроме полиорганной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме и др.

Подводя итоги, хотелось бы подчеркнуть, что клиническая практика требует переосмысления сложившихся представлений о дезинтоксикационной инфузионной терапии. Очевидно, что отказ от стереотипного представления о дезинтоксикационном растворе только как о препарате, который связывает и выводит с мочой некие токсические субстанции, будет способствовать расширению патогенетических представлений и механизмах и способах детоксикации, а также внедрению в клиническую практику иных, более обоснованных и полифункциональных средств инфузионной детоксикации.

## Перечень ссылок

1. Межирова И.М., Михельсон В.А., Лужников Е.А. Диагностика, клиника и лечение синдрома эндогенной интоксикации у новорожденных. – Харьков: Астрал, 1993. – 146 с.
2. Шейман Б.С, Осадная О.И., Волошина Н.А. Выбор методов детоксикационной терапии у детей с неуточненным диагнозом. // Український журнал екстремальної медицини. – 2002 – № 3. – С. 28–32.
3. Филин В.И., Костюченко А.П. Неотложная панкреатология. – Санкт-Петербург: Питер, 1994. – 416 с.
4. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. Руководство по инфузионно-трансфузионной терапии. – Москва: Медицинское информационное агентство. – 2003. – 184 с.
5. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – С-Пб.: Сотис, 1993. – 374 с.
6. Кюо Т.Т., Ни S., Huang C.L. et al. Cutaneous involvement in polyvinylpyrrolidone storage disease: a clinicopathologic study of five patients, including two patients with severe anemia. // Am. J. Surg Patol. – 1997. – № 21 (11). –P. 1361-1367.
7. Интенсивная терапия в педиатрии. Практическое руководство. Под ред. В.А. Михельсона. – Москва: «Гэотармед», 2003. – 552 с.
8. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – Киев: Книга плюс, 2004. – 320 с.
9. Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание. – Москва: Медицина, 1982. – 494 с.
10. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. – Киев: Книга плюс, 2004. – 208 с.
11. Згржебловская Л.В., Малыш И.Р., Шлапак И.П., Гайдаев Ю.А., Никишаев В.И. Стратегия предупреждения развития стрессовых повреждений слизистой гастроинтестинального тракта у пострадавших с тяжелой политравмой. // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. Можяева. – 2002. – №3. – С. 65-69.
12. Возгонов О.Ф., Боженко А.Н, Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. Одеса, Одеський мед університет. – 2003. – С. 271-311.



13. Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов «Сорбилакт» и «Реосорбилакт») в интенсивной терапии при тяжелой политравме. Метод, рекомендации. / Сост. И.П. Шлапак, И.Р. Малыш – К., 2003. – 29с.
14. Гуменюк Н.И. Сравнительная эффективность неогемодеза сорбилакта и реосорбилакта в комплексной инфузионной дезинтоксикационной терапии. // Семейна медицина. – 2004. – №2. – С. 68-72.
15. Недіабетичні кетоацидози у дитячому віці: клініка, діагностика та інфузійна терапія. Метод, рекомендації. / Геоґріянци М.А., Корсунов В.А., Шилова С.В. – Київ, 2006. – 22 с.
16. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности. Метод, рекомендации. / Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. – Днепропетровск, 2004. – 35 с.
17. Применение реамберина – 1,5% раствора для инфузий при интенсивной терапии и анестезии у детей: Метод, пособие. / Лазарев В.В., Лекманов А.У, Михельсон В.А. – Москва, 2003. – 31 с.
18. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – Москва, 2002. – 236 с.
19. Калинин Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения – М.: ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2006. – 168 с.
20. Чаленко В.В., Редько А.А., Андожская И.В., Пастухова Н.К. Флуо-коррекция. – СПб: «Агентство РДК-принт», 2002. – 586 с.

# Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
20.07.06 № 499  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/0530/01/01

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

*основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин;  
*склад:* 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг);  
*допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

## ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*Фармакодинаміка.* Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У пост-інфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

*Фармакокінетика.* Не вивчалась.

## ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

## **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-1,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

*Дітям першого року життя* вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

*Недоношеним дітям* доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

*Дітям від 1 до 14 років* призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

## **ПОБІЧНА ДІЯ**

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

## **ПРОТИПОКАЗАННЯ**

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

## **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

## **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ**

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

## **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

Препарат є антагоністом барбітуратів.

## **УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ**

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

## **УМОВИ ВІДПУСКУ**

За рецептом.

**УПАКОВКА**

Флакони скляні по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

**ВИРОБНИК**

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

**АДРЕСА**

ТОВ НТФФ ПОЛІСАН,

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;

т/ф. (812) 710-82-25

**Заступник директора**

**Державного-фармакологічного центру**

**МОЗ України, д.м.н.**

**Т.А. Бухтіарова**