

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА  
«ПОЛИСАН»**

**РЕАМБЕРИН**  
**(пострегистрационные клинические  
исследования 1999-2005 г.)**

**Рефераты опубликованных в периодической печати научных статей**  
**Составил: А. Д. Лавлинский**

**Санкт-Петербург**  
**2005**

БК

УДК

**Реамберин** (пострегистрационные клинические исследования 1999-2005 г.):  
Рефераты опубликованных в периодической печати научных статей /  
А.Д. Лавлинский. – СПб., 2005. – 144 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

ГЕМАТОЛОГИЯ.....	12
Влияние реамберина на сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья гемостаза в плазме крови у доноров <i>in vitro</i> .....	12
ХИРУРГИЯ .....	17
Фармакоэкономическая оценка препарата энергопротекторного типа – реамберина в периоперационном обеспечении резекций печени.....	17
Коррекция метаболизма и эндотоксикоза при полиорганной дисфункции у больных перитонитом.....	19
Применение реамберина у больных с механической желтухой .....	22
Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких.....	26
Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией.....	30
Результаты применения препарата реамберин после ортопедических операций на коленном суставе.....	33
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ.....	35
Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы.....	35
Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете.....	37
Реамберин как средство потенцирования лечения диабетической периферической нейропатии.....	40
СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА .....	42
Клинико-функциональная оценка медикаментозной коррекции гемодинамики и обменных процессов организма у борцов греко-римского стиля.....	42
ОНКОЛОГИЯ .....	44
Влияние препарата реамберин на кардиотоксическое действие антрациклинов в лечении местно-распространенного рака молочной железы.....	44
Новые подходы к лечению местнораспространенного рака молочной железы с применением препарата реамберин (ООО НТФФ «Полисан»).....	48
ГИНЕКОЛОГИЯ .....	53
Применение растворов гидроксиэтилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза .....	53

Коррекция реологических свойств крови больных послеродовым эндометритом.....	56
Исследование антиоксидантного статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью из группы риска по внутриутробному инфицированию плода .....	58
<b>ПЕДИАТРИЯ</b> .....	60
Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации.....	60
Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных.....	63
<b>ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	66
Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберином в практике восстановительной медицины .....	66
Применение плазмозаменивателя IV поколения реамберина в практике восстановительного лечения .....	68
<b>ТОКСИКОЛОГИЯ И НАРКОЛОГИЯ</b> .....	71
Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями .....	71
Коррекция свободнорадикальных процессов препаратом янтарной кислоты (реамберином) в интенсивной терапии острых отравлений .....	75
Клиническая эффективность 1,5% раствора Реамберина при лечении больных с тяжелыми отравлениями уксусной кислотой .....	78
Влияние реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии.....	80
Купирование алкогольного абстинентного синдрома и прерывание запоев с применением препаратов янтарной кислоты .....	83
<b>ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b> .....	85
Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС).....	85
Принципы лечения больных хроническими вирусными гепатитами (этапность, индивидуальность, комплексность) .....	88
Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом .....	91
Терапия вирусных инфекций .....	96
Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты.....	100

ДЕРМАТОЛОГИЯ .....	102
Псориаз. Эффективность лечения реамберином .....	102
Некоторые аспекты патогенеза и лечения псориаза.....	105
Антигипоксанты в терапии атопического дерматита у детей .....	107
Реамберин – эффективное средство лечения хронической крапивницы .....	111
НЕВРОЛОГИЯ .....	113
Комплексная антиоксидантная терапия Реамберином с критическими состояниями различного генеза .....	113
Комплексная антиоксидантная терапия Реамберином у больных с критическими состояниями неврологического генеза .....	117
Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу.....	119
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ .....	122
Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных тяжелой внебольничной пневмонией .....	122

## **ЧТО ЖЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТО ГЕМОДЕЗА?**

***В.В. Афанасьев***

*Кафедра неотложной медицины СПбМАПО,  
Институт токсикологии*

Циркуляром Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ 1100-Пр/05 от 24.05.2005) гемодез был запрещен для последующего применения в клинической практике и его производство приостановлено.

Это решение вызвало неоднозначную реакцию медицинской общественности, так как многие годы врачи использовали гемодез на всех этапах оказания медицинской помощи, у больных различного профиля, и зачастую этот препарат нужно было искать. С помощью гемодеза можно было «поддерживать» гемодинамику на догоспитальном этапе, токсикологи применяли этот препарат в составе гемодилюции, форсированного диуреза и в прочих мероприятиях, кардиологи рассчитывали на антиагрегантные свойства гемодеза, анестезиологи пользовались гемодезом для ведения тяжелых больных в послеоперационном периоде, психиатры использовали этот препарат в качестве инфузионной основы для введения centrally действующих средств; одним словом, многие специалисты широко использовали гемодез, будучи уверенными в его полезных свойствах.

Напомним, что в состав гемодеза входят низкомолекулярные поливинилпирролидоны, средней массой 12 600 (максимальная масса не должна превышать 45 000), электролиты, такие как, натрия хлорид (5,5 г), калия хлорид (0,42 г), кальция хлорид (0,005 г), натрия гидрокарбонат (0,23 г) и апиrogenная вода (до 1 л). Согласно одной из классификаций инфузионных сред, гемодез относили к кровезаменителям дезинтоксикационного действия, в основном за счет его способности связывать и выводить токсины из организма. Последнее свойство было установлено с помощью коллоидных красителей, которые на фоне гемодеза выделялись почками быстрее. Поливинилпирролидоны также обладали свойством повышать ОЦК, вследствие чего гемодез применяли в составе волюм-терапии.

Каким образом «старый», испытанный при многих ситуациях препарат перестал удовлетворять насущным потребностям современной медицины?! Возникают простые потребительские вопросы, на которые доктору необходимо дать четкие ответы.

С чем связано такое решение Федеральной службы? Какие сведения о неблагоприятном действии гемодеза послужили основанием для прекращения

выпуска этого препарата? Чем заменить привычный гемодез, прочно вошедший в состав инфузионной терапии?

Здесь, справедливости ради, отметим, что ни в одном из перечисленных выше (и других) случаев применения гемодеза полной и точной убежденности в реализации его специфического действия, к сожалению, не было. Этот препарат практически всегда применяли в комплексе с другими инфузионными средами или веществами, кроме, пожалуй, единичных случаев применения гемодеза при некоторых пищевых токсикоинфекциях в условиях клинических испытаний того времени.

Однако гемодез считали активным, полезным и безопасным. Такое убеждение происходило оттого, что в то время, когда гемодез появился в клинической практике, к вопросам сравнительных исследований, оценке безопасности лекарственных веществ и критериям регистрации побочного действия лекарств подходили иначе, чем это принято делать сегодня.

Поэтому для ответа на поставленные вопросы необходим краткий экскурс в историю эволюции доклинической и клинической оценки лекарственных препаратов, произошедшей за последние десятилетия в мировой фармакологической практике, и охарактеризовать специфическую и сравнительную активность гемодеза в свете новых воззрений на фармакогенез тех заболеваний и состояний, в рамках которых этот препарат применялся.

Начнем с главного. Лекарственные препараты влияют на качество жизни людей, и направленность фармакотерапии продиктована специфической фармакологической активностью лекарственного препарата, воздействие которой сопровождается устранением клинических проявлений заболевания и ускорением выздоровления больного.

Вместе с тем, любые лекарственные средства, как самые современные, так и давно применяемые, несут в себе потенциальную опасность, которая может проявиться побочными реакциями даже при правильном назначении препаратов врачом или при правильном их приеме пациентом, так как все лекарственные средства являются ксенобиотиками, т. е. чужеродными организму человека веществами, способными изменять процессы обмена веществ. Более того, последствия действия лекарственных веществ могут быть не осознаны врачом, особенно при отсутствии у него настороженности в этом плане или при дефиците соответствующей информации, и особенно при убежденности врача только в благотворном действии лекарственного средства. Последнее положение необходимо подчеркнуть, особенно, при использовании врачами «старых» и, казалось бы, проверенных временем фармакологических веществ.

Также заметим, что, по данным исследований, проведенных в США, где, как известно, учет и контроль осложнений медикаментозной терапии является наиболее строгим по сравнению с другими странами, было установлено, что ни один из существующих современных методов мониторинга побочного действия лекарственных веществ не отслеживает в полной мере частотность их встречаемости. Принято считать, что в среднестатистическом госпитале частота

тяжелых последствий, вызванных приемом известных и проверенных лекарств (т. н. АЕ), составляет до 10 случаев на 100 госпитализаций, а средняя стоимость «тяжелого последствия» составляет в среднем 2000 долларов. Таким образом, годовой экономический ущерб от осложнений фармакотерапии превышает 2 миллиарда долларов (Bates et al., 1997; Morelli, 2000).

В 60-е годы, когда в Госфармакопее появился гемодез, централизованной системы контроля побочного действия лекарств, по крайней мере той, которая существует в нашей стране сейчас, не было, поэтому на многие эффекты, возникавшие при назначении гемодеза (и других веществ), не всегда обращали внимание, относя их к явлениям других категорий (эффектам, связанным с состоянием больного, эффектам полипрагмазии и т. д.). Заметим, что в то время двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний также не проводили.

Также важно подчеркнуть, что доклиническая оценка лекарственных веществ не соответствовала современным правилам GLP (да и сами правила еще не были окончательно разработаны). Оценка параметров хронической токсичности и ее видов существовала в лимитированном виде. Одно из правил, сохранившихся до сегодняшнего дня, в тактике оценки хронической токсичности новых фармакологических веществ – препаратов однократного применения (а назначение гемодеза укладывалось в эти временные рамки) регламентировало изучение нового соединения в течение 10 дней, что и было сделано в отношении гемодеза. Но главное заключается не в этом. Входящий в состав гемодеза поливинилпирролидон, модное в те годы средство, со средней молекулярной массой в 12,600 дальтон, был взят на «вооружение» в качестве потенциального носителя фармакологических субстанций с целью увеличения длительности их действия. Рабочая гипотеза о том, что низкомолекулярная поливинилпирролидоновая основа не метаболизируется, фильтруется почками и является интактной для организма человека, послужила основанием для разработки длительно действующих препаратов. На поливинилпирролидон пытались «посадить» но-шпу (дротаверин), антигипертензивные препараты, существовавшие в свое время, и некоторые другие фармакологические средства. Экспериментальное изучение подтипов хронической токсичности, иммуно-тропных и других свойств новых фармакологически активных веществ, а также оценку показателей их фармакокинетики стали выполнять позднее.

Отметим, что в комплексе с поливинилпирролидоном многие субстанции теряли специфическую активность, поэтому дальнейшая разработка этой гипотезы была приостановлена.

Электролиты, входящие в состав гемодеза, в целом удовлетворяли практике проведения инфузионной терапии, однако при сравнительном анализе можно было заключить, что их состав не сбалансирован, по сравнению с другими инфузионными средами (см. таблицу). Впоследствии это обстоятельство послужило основанием для формулировки одного из противопоказаний для введения гемодеза – а именно, тяжелых электролитных расстройств и расстройств кислотно-основного баланса.

**Таблица. Некоторые электролиты (ммоль/л),  
входящие в состав гемодеза и других препаратов**

Показатель	Гемодез	0,9% NaCl	Р-р Рингера	1,5% р-р реамберина	Плазма крови
Натрий	94,8	154	130	142	141
Калий	5,6	-	4	4	4-5
Кальций	4,5	-	3	-	5
Магний	0,041	-	0	1,2	2

Абсолютных противопоказаний к назначению гемодеза не было, однако одними из первых, на побочные эффекты, возникавшие при введении этого вещества, обратили внимание педиатры, затем и другие специалисты, отмечавшие различные реакции в ответ на введение гемодеза в виде покраснения лица, нехватки воздуха снижения АД. Некоторых больных «трясло», особенно при быстром введении гемодеза. Токсикологи назначали гемодез только в составе инфузионного подкрепления другими средами, особенно натрийсодержащими. Заметим, что при назначении в изолированном виде действие «кровяного сорбента», как иногда называли гемодез, было невозможно отследить, так как практически всегда выполнялось сочетанное введение препарата с другими инфузионными средами. У больных были отмечены неясные нарушения со стороны почек, в том числе редукция диуреза при тщательном отслеживании последнего, особенно при длительном лечении хронических интоксикаций промышленными средствами. Эти побочные эффекты врачи были склонны отнести за счет «аллергических» реакций, вызываемых гемодезом. Так, постепенно, формировалось мнение об «аллергенности» этого препарата, однако препарат продолжали широко использовать в клинической практике.

Если вернуться к таблице, то становится ясно, что электролитный состав гемодеза не является совершенным, особенно для нужд токсикологии, хотя поливинилпирролидон способен связывать молекулы ядов небольшого размера (МНиСММ).

Вот здесь, на наш взгляд, и скрывается главная особенность этого носителя: связывать другие вещества он способен, высвобождая собственные электролиты (напомним, одно из противопоказаний к назначению гемодеза – нарушения электролитного обмена веществ), и, связывая МНиСММ, поливинилпирролидон может приобретать новые свойства и аллергенные характеристики за счет своей биохимической трансформации.

Многочисленные работы профессора М.Я. Малаховой, выполненные на протяжении последнего десятилетия, указывают на то, что любое патологическое состояние сопровождается накоплением МНиСММ, прямо пропорциональным тяжести этого состояния. Это означает, что при многих заболеваниях или состояниях гемодез может нести в себе потенциальную

опасность и оказывать неблагоприятное воздействие на мембраны клеток, которые выполняют барьерную функцию в органах детоксикации, например в почках.

Сегодня сорбционная способность гемодеза, даже если она очень велика (в чем есть сомнения, поскольку методы ее оценки с применением коллоидных красителей являются устаревшими), никак не может конкурировать с современными эфферентными методами, применяемыми с целью детоксикации. Многие из них в ближайшей экспозиции способны быстро и полно экстрагировать яды при отравлениях и МНиСММ, образующиеся при различных заболеваниях. Однако если время экспозиции достаточно велико, то даже эти способы «срабатывают» далеко не всегда.

Перспективная фармакологическая защита кроется в разработке способов усиления естественной детоксикации, в частности, в той ее части, когда под воздействием фармакологически активного (активных) соединения, почечная, печеночная, миокардиальная или любая иная клетка становится способной поддерживать энергетический обмен и выполнять возложенную на нее природой функцию. Конечно, это препарат будущего, однако потребности сегодняшнего дня диктуют необходимость поиска адекватной замены гемодезу, как по качеству действия, так и по фармакоэкономическим критериям оценки.

### **Что же взамен?**

Среди группы кровезаменителей – гемокорректоров гемодез был практически единственным детоксикационным препаратом. Его аналог (неогемодез) и гомолог (полидиз – раствор низкомолекулярного поливинилового спирта) практически не применяются. Группа кровезаменителей с функцией переноса кислорода (эмульсии фторуглеродов, крахмалов) слишком дорогостоящи для широкого применения, не изучены до конца и клинический опыт в отношении их продолжает накапливаться. Препараты для белкового парентерального питания и «гемодинамические» кровезаменители на основе декстрана или желатина имеют другую направленность действия и другие показания к применению.

Наиболее широко используются регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного состояния: 0,9% р-р NaCl – несбалансированный раствор, быстро покидает сосудистое русло, противопоказан при гипертонической де- и гипергидратации, пригоден для кратковременных манипуляций (например, на догоспитальном этапе) или в качестве корригирующего средства.

Растворы Рингера-Локка, Рингер-лактата (р-р Гартмана), ацесоль, дисоль, хлосоль – более «физиологичные» по своему составу растворы по сравнению с натрия хлоридом, применяются как в изолированном виде, так и в комплексе с другими инфузионными средами, однако все они не способны направленно воздействовать на энергетический обмен веществ в клетках и не обладают сорбционными свойствами.

Растворы, содержащие фосфорилированные углеводы, в нашей стране не применяются, однако имеются растворы, которые содержат компоненты цикла трикарбоновых кислот (ц-Кребса), таких как фумаровая и янтарная. Первый препарат называется мафусолом, второй – реамберином. Преимущества последнего заключаются не только в сбалансированном составе электролитов (см. таблицу), или в присутствии в растворе специфического носителя N-метилглюкамина, но также и в том, что янтарная кислота играет исключительную роль в цикле Кребса, по сравнению с фумаровой, яблочной и другими кислотами.

**Реамберин** – относительно новый препарат, однако его доклиническое и клиническое обследования выполнены в полном объеме и удовлетворяют современным требованиям. Очень важно отметить, что реамберин – препарат отечественный и недорогой. Он достаточно хорошо изучен в клинической практике как догоспитального, так и госпитального этапов, и о нем имеются благоприятные отзывы работников практического здравоохранения. Подробные описания действия реамберина можно найти в специальной литературе. Здесь отметим только тот факт, что к важной положительной стороне действия реамберина следует отнести его выраженные противогипоксические и детоксицирующие свойства, что позволяет его рекомендовать в качестве субстратного антигипоксанта, современного заменителя гемодеза.

К сожалению (или, наоборот, к достоинству доказательной медицины), гемодез – не единственный препарат, в отношении которого накопилось достаточное количество негативных наблюдений в ходе использования в лечебной практике. Другим примером может служить маннитол, – средство сравнительно ограниченного применения по сравнению, например, с поливинилпирролидоном, однако практически незаменимое при некоторых клинических ситуациях, встречающихся в нейрохирургии, токсикологии, реаниматологии и т. д. Так, данные последних лет убедительно указывают на способность маннитола стимулировать развитие апоптоза. К сожалению, в отличие от гемодеза, на сегодня заменителей маннитолу нет, поэтому рано или поздно остро встанет вопрос о синтезе новых препаратов с аналогичным маннитолу действием, но лишенных такого грозного побочного эффекта.

Решение Федеральной службы показало, что в громоздкой машине контроля побочного действия лекарственных веществ происходят сдвиги и методы доказательной медицины начинают работать в нашей стране. Время покажет...

## **ГЕМАТОЛОГИЯ**

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2003. №4. С 132-136.*

### **ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА СОСУДИСТО-ТРОМБО-ЦИТАРНОЕ И ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННОЕ ЗВЕНЬЯ ГЕМОСТАЗА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДОНОРОВ IN VITRO**

*А.А. Скоромец, В.В. Никитина, Б.А. Барышев*

*Кафедра неврологии и нейрохирургии СПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург*

#### **Введение**

Реамберин – 1,5% – 400 мл – раствор для инфузий, выпускаемый НТФФ «Полисан», представляет собой изотоническую композицию соли янтарной кислоты (сукцинат натрия с хлоридами магния, калия и натрия), обладающую дезинтоксикационным, антиоксидантным эффектами при парентеральном введении. Присутствие в составе препарата ионов сукцината и магния создает предпосылки для реализации физико-химических влияний на белок-белковые взаимодействия и сродство различных лигандов плазмы крови к транспортным молекулам. В силу этого некоторые важные в практическом отношении эффекты препарата следует ожидать сразу после попадания его компонентов в кровь.

#### **Цель исследования**

Целью исследования являлось подтвердить наличие антиагрегантного действия препарата реамберин в крови *in vitro* у доноров. При выявлении обозначенного эффекта у препарата для выяснения механизмов развития антиагрегантного эффекта проводился анализ сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза в крови у доноров *in vitro*.

## Методики исследования

Кровь для исследования забиралась у 22 доноров утром натощак пункционной иглой из локтевой вены самотеком. Свертываемость крови предупреждалась 3,8% раствором цитрата натрия, добавляемого в соотношении 1 : 9. Для исключения контактной активации тромбоцитов в работе использовалась пластмассовая или силиконовая посуда. Вначале кровь центрифугировали на малых оборотах (15 минут при 100 g). При этом определялась богатая тромбоцитами плазма, которая отсасывалась в пластмассовые пробирки. Затем оставшуюся кровь снова центрифугировали, но уже на более высоких оборотах (15 минут при 2000 g). Образовавшийся после повторного центрифугирования верхний слой являлся бестромбоцитарной плазмой. Плазма, богатая тромбоцитами, использовалась для исследования функциональной активности тромбоцитов, бестромбоцитарная плазма – для калибровки шкалы оптической плотности прибора и, при необходимости, для разведения богатой тромбоцитами плазмы до стандартного содержания клеток, которое должно составлять  $(200-250) \times 10^9/\text{л}$ .

Для исследования влияния реамберина на показатели свертывающей системы крови *in vitro* в 0,874 мл плазмы крови 22 доноров – основная серия опытов – добавлялось 0,026 мл раствора препарата или 0,026 мл физиологического раствора – контрольная серия опытов. Эти растворы инкубировались в течение 10 и 60 минут при температуре 37° С. После этого производился анализ показателей тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза. Исследование проводили с использованием агрегометра AP 2110 (Беларусь, Минск). Анализировались следующие показатели: число тромбоцитов,  $10^9/\text{л}$  (в контрольной группе  $222,9 \pm 6,18$ ), время достижения максимальной агрегации тромбоцитов, сек (в контрольной группе  $7,14 \pm 0,78$ ), максимальная амплитуда (в контрольной группе  $14,3 \pm 1,8$ ), скорость на 30 сек., %/мин (в контрольной группе  $10,12 \pm 0,98$ ).

Диагностический комплекс агрегирующих агентов использовался для преимущественного выявления того или иного звена в цепи реакций, лежащих в основе агрегационного процесса: состояния соответствующих мембранных рецепторов (АДФ, адреналин), способности кровяных пластинок развивать реакции освобождения (АДФ, адреналин, коллаген). Исследование индукционной агрегации тромбоцитов проводилось на агрегометре AP 2110 с различными агрегирующими агентами: АДФ 5 мкМ («Технология-стандарт», Россия), адреналином 5 мкМ («Технология-стандарт», Россия), коллагеном 0,2 мг/л, адгезии – коллагеном 2 мг/л (СПБНИИ ГТ, Россия). Исследование по определению активированного времени рекальцификации (АВР) (каолиновое время) проводилось с помощью метода Bergerhof U.и [1954], протромбинового времени. Протромбиновый индекс (ПТИ), проводилось одностадийно по А. Quick [1966], фибриногена с помощью метода Рутберга Р. А. [1961]. Тромбинового времени с помощью метода R. Marbet, Winterstein. [1959]

(Детинкина Г. Н. и соавт., 1984). Индекс коагуляции (ИК) АВР вычислялся с помощью формулы:

$$\text{ИК}_{\text{АВР}} = \text{АВР}_{\text{Д}} / \text{АВР}_{\text{П}},$$

где Д – донор,  
П – пациент.

Протромбиновый индекс (ПТИ) вычислялся по формуле:

$$\text{ПТИ} (\%) = \text{ПВД} / \text{ПВП} \times 100\%,$$

где ПВ – протромбиновое время.

Для качественного определения в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) применялся РФМК-тест (Момот А. П. и соавт., 1996), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) определяли согласно инструкции «Технологии-стандарт» (Россия). С помощью этого исследования определялось время свертывания крови в условиях стандартизованной контактной (каолином) и фосфолипидной (кефалином) активации процесса в присутствии ионов кальция.

Индекс АПТВ вычислялся с помощью формулы:

$$\text{Индекс АПТВ} = \text{АПТВ}_{\text{П}} / \text{АПТВ}_{\text{Д}}$$

Активность антитромбина III (АТ III) определяли согласно инструкции «Технологии-стандарт» (Россия).

Протромбиновое отношение (ПО) вычисляли по формуле:

$$\text{ПО} = (\text{Протромбиновое время больного}) / (\text{Протромбиновое время плазмы})$$

В последующем рассчитывали международное нормализованное отношение (МНО), исходя из ПО и международного индекса чувствительности (МИЧ) (Гаранина Е.Н и соавт., 1994). D-димер в плазме крови исследовался качественно (Тиц Н., 1997).

## **Результаты исследования**

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза

Необходимо обратить внимание на то, что гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении первичной агрегации кровяных пластинок, которая является обратимой (Репина М. А. и соавт., 1998).

В механизме агрегации тромбоцитов исключительно важную роль играют циклические эндоперекиси и тромбоксаны. Под влиянием индукторов агрегации коллагена и тромбина активируется фосфолипаза А2 мембраны тромбоцитов,

что обеспечивает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводя к расщеплению фосфолипидов мембраны (Амелин А. В. с соавт., 2000). Интересен тот факт, что в плазме крови доноров, в которую добавляли реамберин, отмечалось достоверное увеличение времени достижения максимальной амплитуды агрегатограммы как после инкубации 10 минут, так и после инкубации 60 минут, что свидетельствует о возможном снижении скорости склеивания тромбоцитов между собой (Багатырова К. М., 1993).

Последнее обстоятельство носит позитивный характер и может рассматриваться как прогностически благоприятный критерий для рекомендаций по применению препарата у пациентов с тромботическими поражениями артерий организма. Этот параметр в плазме крови доноров контрольной группы после добавления физиологического раствора при инкубации 10 и 60 минут практически не отличался от его значения в плазме крови доноров без добавления физиологического раствора.

#### **Плазменно-коагуляционное звено гемостаза**

Условно процесс активации свертывания крови подразделяют на три стадии: образование протромбиназы, образование тромбина и образование нерастворимого фибрина.

Активация фактора X по внутреннему пути. В плазме крови доноров под влиянием реамберина регистрировалось снижение индекса АВР без тромбоцитов, АВР с тромбоцитами и укорочение АПТВ по сравнению с этими показателями в плазме крови доноров в контрольной серии опытов. Изменения в этих группах не выходили за рамки нормы.

Активация фактора X по внешнему пути. В плазме крови доноров с реамберинном выявлено удлинение протромбинового времени по сравнению с этими показателями в плазме крови доноров в контрольной серии опытов. Изменения в этих группах не выходили за рамки нормы.

Образование фибрина. При проведении исследования было зарегистрировано достоверное увеличение тромбинового времени в плазме крови доноров после добавления реамберина по сравнению с этими показателями в плазме крови доноров в контрольной серии опытов.

Отмечено достоверное уменьшение концентрации фибриногена в плазме крови после использования реамберина по сравнению с уровнем этого показателя в плазме крови контрольной серии опытов. Изменения в этих группах не выходили за рамки нормы. В свою очередь, необходимо отметить, что уровень РФМК в плазме крови у доноров под влиянием реамберина несколько ниже, чем в контроле. Изменения в этих группах выходили за рамки нормы.

Физиологические антикоагулянты. Активность одного из естественных антикоагулянтов – антитромбина III, снижалась под влиянием реамберина, по сравнению с контрольной группой.

При проведении статистической обработки остальных данных плазменно-коагуляционного звена гемостаза с использованием критерия Стьюдента

отклонений от показателей нормы в основной и в контрольной серии опытов не получено.

### **Обсуждение полученных результатов**

Под влиянием реамберина в плазме крови доноров *in vitro* наблюдается тенденция ускорения активации фактора X по внутреннему пути и торможение активации фактора X по внешнему пути.

Достоверное удлинение тромбинового времени под влиянием реамберина в плазме крови доноров *in vitro* при нормальной концентрации антитромбина III, отсутствии D-димеров позволяет говорить о наличии ранних продуктов деградации фибриногена (X), обладающих антитромбиновой активностью.

Достоверное снижение концентрации фибриногена в сочетании с удлинением тромбинового времени под влиянием реамберина в плазме крови доноров *in vitro*, по-видимому, можно объяснить фибринолизом.

### **Заключение**

Добавление раствора реамберина в плазму крови доноров *in vitro* приводит к:

1. антиагрегантному эффекту;
2. фибринолизу.

## **ХИРУРГИЯ**

*Журнал «Вестник интенсивной терапии». № 5, приложение. С. 68-69.*

# **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА ЭНЕРГОПРОТЕКТОРНОГО ТИПА – РЕАМБЕРИНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ**

*В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, А.В. Булдакова*

*Кировская государственная медицинская академия, г. Киров*

Проблема медикаментозной корректировки критических состояний в хирургической гепатологии стоит особенно остро, поскольку повреждающее действие на печень ухудшает ее детоксицирующую и биотрансформирующую функции, усугубляет ксенобиотическую нагрузку, вызывает энергодефицит в гомеостатических системах организма. Совокупность фармакологических воздействий на организм сопоставима по агрессивности с хирургическим вмешательством и представляет самостоятельный фактор анестезиологического риска, который в послеоперационный период может замедлять выздоровление и реабилитацию больных, повышать затраты на медицинскую помощь.

Комплекс традиционных медикаментозных средств для периоперационного обеспечения резекций печени состоит из разных групп препаратов, которые не обладают прямым фармакодинамическим действием на энергетические составляющие гомеостатических функций – митохондриальные системы энергопродукции органов и тканей, наиболее чувствительных при хирургических операциях и их лекарственном сопровождении. Инфузионный препарат кристаллоидного типа – реамберин (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) во многом смягчает действие неблагоприятных факторов операционно-анестезиологического риска. В данной работе обсуждаются клиничко-фармакологические и фармакоэкономические результаты дополнительного введения реамберина в программу инфузионно-трансфузионной терапии при резекциях печени.

Результаты контролируемого рандомизированного исследования 30 больных, которым проводили резекции печени по поводу очаговых поражений, показали, что введение реамберина способствует клинически и статистически значимому повышению эффективности вмешательства по большинству показателей-откликов, отражающих состояние основных гомеостатических систем пациентов (гемодинамических, метаболических, связанных с после-

операционной реабилитацией), а также фармакоэкономических параметров медицинской технологии. Способность реамберина обеспечивать потенцирующее фармакодинамическое взаимодействие с традиционными средствами медикаментозного сопровождения сочеталось с сокращением сроков пребывания больных в ОРИТ и длительности послеоперационной госпитализации. Это явилось отражением ресурсосберегающих свойств медикаментозной технологии с участием энергопротектора субстратного типа. Количественная оценка фармакоэкономической эффективности путем сопоставления коэффициентов «затраты/эффективность» в группах сравнения показала существенное снижение затрат на лечение в группе пациентов, получавших реамберин, и уменьшение стоимости единицы клинического эффекта.

### **Выводы**

Таким образом, применение инфузионного препарата энергопротекторного типа реамберина при инфузионно-трансфузионном обеспечении операций по резекции печени обосновано патогенетически, повышает клиническую эффективность хирургического вмешательства и целесообразно с фармакоэкономических позиций.

*Журнал «Вестник интенсивной терапии». № 5. С. 144-147.*

## **КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ**

*А.Ю. Яковлев, Г.А. Бояринов, И.В. Мухина, Н.В. Емельянов,  
С.А. Тезяева, О.С. Короткова*

*Военно-медицинский институт ФСБ России, Нижний Новгород*

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) при перитонеальном сепсисе в основном обусловлен эндотоксикозом, тесно связанным с нарушениями метаболизма клетки. Формирование гипоксических повреждений при перитонеальном эндотоксикозе многофакторно, но по-прежнему одним из основных методов их коррекции является инфузионная терапия.

**Цель исследования:** изучение зависимости нарушений метаболизма, эндотоксемии и проявления органной дисфункции у больных перитонитом, осложненным СПОН, от выбранной тактики окислительной и инфузионной терапии гипохлоритом натрия и реамберином (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) (детоксицирующий, сукцинатсодержащий препарат с антиоксидантным и антигипоксантным типом действия).

### **Материал и методы исследования**

В исследование вошли 259 больных разлитым перитонитом, осложненным СПОН. В зависимости от применяемой тактики инфузионной и окислительной терапии все больные были разделены на 7 равных групп: 1-я группа больных получала внутривенную инфузионную терапию (ВВИТ), во 2-й группе ВВИТ дополнялась внутривенным введением гипохлорита натрия, в 3-й группе применялась внутриаортальная инфузионная терапия (ВАИТ), в 4-й группе в первые сутки после операции проводился форсированный диурез с увеличением объема внутриаортальной инфузии до 100 мл/кг, в 5-й группе – ВАИТ сочеталась с внутривенным введением гипохлорита натрия, в 6-й группе применялось внутриаортальное введение гипохлорита натрия на фоне ВАИТ, в 7-й группе ВАИТ и внутриаортальное введение гипохлорита натрия дополнялось внутриаортальным введением 1,5% раствора реамбериона 800 мл. Во всех группах объем инфузионной терапии составил 50-60 мл/кг/сут.

Гипохлорит натрия вводился ежедневно в виде 0,06% раствора в количестве 6 мл/кг, скорость введения 120 мл/час.

Исследование биохимических показателей проводилось с помощью унифицированных методик: токсичности крови мочи по методике С. В. Оболенского с определением индекса синдрома эндогенной интоксикации (ИСЭИ) отношением произведения ВНСММ плазмы на ВНСММ эритроцитов к ВНСММ мочи.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Коррекции лактатемии придается особое значение при лечении и для предупреждения усугубления степени тяжести СПОН у септических больных, что очевидно из полученных нами данных в зависимости от применяемой терапии. У больных 1-й группы метаболические нарушения прогрессировали в 1-е сутки с последующим их снижением к 5-м суткам только на 21,5%. У больных 2-й группы внутривенное ведение гипохлорита предупредило нарастание лактатемии, но и в этом случае степень ее снижения на 5-е сутки составила только 30,6%. У больных из 3-й и 4-й групп показатели уровня снижения лактатемии составили к пятым суткам соответственно 38,8 и 33,6%, что, вероятно, связано с улучшением микроциркуляции и вымыванием конечных продуктов метаболизма из тканей в сосудистое русло. У больных 5-й группы уровень лактатемии в первые часы и первые сутки не нарастал, а к пятым суткам снизился на 42,5%, что подтверждает известное прямое окислительное действие внутривенно вводимого гипохлорита натрия НЭХОК в момент его введения.

В 6-й группе уже в первые часы после внутриаортального введения гипохлорита натрия лактатемия снизилась на 17,9%, а к пятым суткам снизилась на 51,4%.

Но самые наилучшие показатели оказались в 7-й группе, где включение реамберина в комплекс внутриаортальной инфузионной и окислительной терапии привело к снижению лактата наилучшими темпами по сравнению со всеми остальными исследуемыми группами. К пятым суткам уровень лактата снизился на 66,3% от исходного, что, вероятнее всего, связано не только с коррекцией метаболизма в органах и тканях, составляющих СПОН, но и с известным гепатотропным действием реамберина за счет стимуляции внутривисочного глико-неогенеза.

Индекс лактат/пируват отражает процессы аэробного/анаэробного гликолиза и коррекцию тканевой гипоксии. Высокие исходные цифры индекса лактат / пируват в первые сутки после операции имели тенденцию к увеличению на 24,5 и 15,2% соответственно у больных 1-й и 2-й групп, и на пятые сутки не достиг достоверного снижения относительно исходного уровня по сравнению с исходным, что свидетельствовало о толерантности к примененным методам лечения. У больных 3, 4 и 5-й групп применяемая терапия не приводила к увеличению отношения лактат/пируват на начальных этапах лечения, и после двухсуточной стабилизации индекса происходило его постепенное снижение к

пятым суткам до 25, 8, 19, 3 и 22,1% соответственно. У пациентов 6-й и 7-й групп сразу после внутриаортального введения гипохлорита натрия происходило достоверное снижение индекса лактат/пируват, и в 6-й группе к пятым суткам регресс индекса составил 39,3%, а в 7-й группе на фоне применения реамберина – 52,8%.

Исходно у всех больных определялась декомпенсация эндотоксикоза. В 1-й группе ИСЕИ нарастал ко вторым суткам после операции, что совпадало по времени с прогрессированием органных дисфункций и после его стабилизации только к восьмым суткам он снизился на 21,9% от исходного. У больных 2-й группы на фоне проводимой терапии ИСЕИ был стабилизирован в первые трое суток с последующим снижением к восьмым суткам до уровня субкомпенсации. У больных 3-й и 4-й групп проводимая терапия позволила избежать подъемов ИСЕИ и достичь его снижения с третьих суток послеоперационной терапии. У больных 5-й группы ИСЕИ имело тенденцию к снижению со вторых суток послеоперационной терапии, однако к восьмым суткам не удалось достичь уровня компенсации эндотоксикоза. У больных 6-й и 7-й групп снижение ИСЕИ происходило с первых суток после операции и к восьмым суткам оно достигло 64,9 и 68,9% соответственно, но только в 7-й группе на фоне применения реамберина темпы снижения эндотоксикоза позволили достичь уровня его компенсации.

Исходная степень органной недостаточности, определяемая по шкале SOFA, предполагала высокую вероятность ее прогрессирования и возможного летального исхода. В 1-й и 2-й группах степень исходной органной недостаточности нарастала в течение первых двух суток, но к исходу восьмых суток она достоверно снизилась на 35 и 36,9% соответственно. В 3, 4 и 5-й группах без предварительного повышения степени органной недостаточности и с третьих суток отмечался ее регресс, с достижением к восьмым суткам уменьшения соответственно на 46,9, 43,6 и 49%.

У больных 6-й и 7-й групп достоверное снижение органных дисфункций происходило со вторых суток и превосходило темпы коррекции в других группах, а к восьмым суткам достигнуто снижение относительно исходного уровня соответственно на 60,8% и 73,7%. Но при этом с пятых суток на фоне применения реамберина регресс органной дисфункции в 7-й группе шел почти вдвое быстрее, чем в 6-й группе.

## **Выводы**

Летальность при гнойно-септических заболеваниях определяется не только количеством органов, вовлеченных в СПОН, но и ее продолжительностью, которая может резко ухудшить прогноз заболевания. Выполненная нами работа ярко показывает **преимущества ВАИТ в объеме 50-60 мл/кг/сут с ежедневным внутриаортальным введением 800 мл реамберина и гипохлорита натрия 0,6% – 6 мл/кг в коррекции нарушений метаболизма, синдромов эндотоксикоза и полиорганной недостаточности у больных перитонитом.**

*Журнал «Лечащий врач». № 7, 1999 год.*

## **ПРИМЕНЕНИЕ РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

*Э.Г. Топузов, доктор медицинских наук, профессор,*

*А.Л. Коваленко, кандидат химических наук,*

*Е.И. Дрогомирецкая, кандидат медицинских наук,*

*В.К. Балашов,*

*Н.В. Белякова*

*Медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург,*

*Государственный научный центр экспертизы*

*лекарственных средств, Москва*

Механическая желтуха, являющаяся одним из тяжелейших недугов, может быть вызвана полной и неполной закупоркой желчных протоков. При неполной obturации желчных протоков развитию механической желтухи способствует нарушение функции гепатоцитов (Шалимов А.А. и др., 1993). Таким образом, механическая желтуха развивается вследствие механической обструкции и, как следствие, повреждения гепатоцитов в результате гипоксии, гепатита и холестаза. Операционная травма и наркоз способствуют дополнительному нарушению функции печени. У части больных после устранения холестаза не только не достигается обратное развитие желтухи, но и выявляется тенденция к ее прогрессированию. Причина – сложный симптомокомплекс эндогенной интоксикации, обусловленный влиянием декомпрессии на функциональное состояние печени и различных звеньев гомеостаза. Недостаточность печеночного кровотока, обусловленная в первую очередь желчной гипертензией, а также сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вместе с нарушениями микроциркуляции и снижением кислородной емкости крови приводят к гипоксии гепатоцитов. Почечные нарушения развиваются в результате эндотоксикоза, связанного с наличием желтухи и микробной токсемии и вызывающего опосредованно нарушение микроциркуляции в почках. При механической желтухе нарушения в системе перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий приводят к нарушению проницаемости мембран и гибели клеток, помимо этого, происходит нарушение окислительного фосфорилирования, уменьшение синтеза АТФ и креатинфосфата (Brass С.А. et al., 1995). Это объясняет необходимость комплексного подхода в лечении данной категории больных, с учетом состояния реактивности организма больного и токсических реакций, вызываемых желтухой и

холангитом. В настоящее время в биологии и медицине в качестве биологически активного вещества, обладающего широким спектром фармакологических свойств, предлагают использовать янтарную кислоту и ее различные соли – сукцинаты (Кондрашева М.Н., 1996). В медицинской литературе имеются многочисленные данные о гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах солей янтарной кислоты – сукцинатов (Малюк В.И. и др., 1979; Косенко Е.А. и др., 1994). О цитопротекторном и антиоксидантном действии янтарной кислоты известно давно (Кондрашова М.Н., 1996). В клинике хирургических болезней №1 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова изучалась клиническая эффективность препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий» в качестве дезинтоксикационного, антиоксидантного и гепато-нефропротекторного средства в комплексном лечении больных механической желтухой неопухолевого генеза в раннем послеоперационном периоде.

Клинические исследования проводились по единой программе при эндогенной интоксикации, связанной с механической желтухой. Исследование открытое, контролируемое, рандомизированное. Для испытания были сформированы группы по 30 человек (контрольная и основная). Среди пациентов 30 мужчин и 30 женщин (по 15 в каждой группе). Средний возраст больных составил  $60 \pm 1,7$  года ( $p < 0,05$ ). Все больные с сопоставимой патологией желчевыводящих путей. Пациенты подверглись различным оперативным вмешательствам, сопоставимым по тяжести, объему и длительности. Все больные в период наблюдения находились в состоянии тяжелом или средней тяжести. Клиническая оценка была основана на выявлении жалоб, данных клинического осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации, данных клинических анализов крови и мочи, биохимических и иммунологических исследований. Для оценки эндогенной интоксикации проводилось определение пула веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНисММ) и олигопептидов (ОП) и регистрация спектральной характеристики плазмы крови в зоне длин волн от 238 до 310 нм по способу М.Я. Малаховой (Малахова М.Я., 1995). Индекс интоксикации рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ИИ плазмы} = \text{ВНисММ плазмы} \times \text{ОП плазмы}$$

Для лечения всех больных обеих групп применялись общепринятые антибактериальные препараты, объем внутривенных инфузий колебался от 1, 5 до 3 л и включал в себя различные солевые и энергетические растворы. В контрольной группе применялся в качестве основного дезинтоксицирующего раствора гемодез, в основной группе «реамберин 1,5%-ный для инфузий». При учете клинических показателей, таких как болевой синдром, желтушность кожных покровов, потемнение мочи и т. д., мы столкнулись с проблемой субъективности их оценки. В то же время необходимо отметить некоторое улучшение самочувствия, сна, более быстрое снятие кожного зуда и болевого

синдрома у больных в основной группе. В результат лабораторного исследования нами включены только показатели, динамика изменений которых в сравнении контрольной и основной групп была достоверной ( $p < 0,05$ ). В биохимических показателях при применении препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий» выявлена явная положительная динамика, сопоставимая с одним из основных дезинтоксигирующих препаратов, применяемых в хирургии, – гемодезом. Положительная динамика внутриклеточных ферментов печени (АСТ, АЛТ и наиболее показательного при механической желтухе – щелочной фосфатазы), более выраженная в основной группе, говорит об улучшении функции печени, уменьшении повреждения мембран гепатоцитов, связанных с гепатопротекторными и антигипоксическими свойствами препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий». Положительная динамика билирубина в послеоперационном периоде у больных с механической желтухой может быть объяснена с позиций как цитопротекторных свойств препарата, так и его дезинтоксигационного влияния (увеличение диуреза, связывание непосредственно билирубина и выведение его с мочой). У больных с острой почечной недостаточностью применение препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий» имело также положительный эффект, что подтверждается исследованиями креатинина, а также более быстрым переходом острой почечной недостаточности из стадии олигоурии в полиурию с увеличением суточного диуреза, то есть более быстрым разрешением острой почечной недостаточности (в среднем на два-три дня). Особенно эффективным оказалось применение реамберина у больных с анурией. Со стороны периферической крови положительная динамика отчетливо видна на примере лейкоцитоза, сопоставимая с такой же динамикой в контрольной группе, что говорит о более быстром разрешении одного из компонентов механической желтухи – холангита при использовании реамберина. В основной группе более низкий уровень ВНиСММ в плазме крови после операции, с тенденцией к нормализации в первую неделю после операции. Вторичный иммунодефицит, связанный с эндотоксикозом вследствие механической желтухи, оценивался с помощью тестов 1-го и 2-го уровня, характеризующих иммунологические показатели периферической крови. В основной группе после применения препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий» выявлены умеренные нарушения со стороны неспецифической резистентности: менее низкое значение фагоцитарного числа (по сравнению с контрольной группой), умеренное повышение фагоцитарного индекса и НСТ-теста и спонтанной миграции в РТМЛ с ФГА. В основной группе в клеточном звене нами отмечена положительная динамика абсолютного количества лимфоцитов с сохранением практически нормальных процентных соотношений в их подгруппах, повышение абсолютного количества Т-активных лимфоцитов, снижение Т-лимфоцитов (Е-РОК), нормальные значения теофиллинрезистентных лимфоцитов и снижение количества теофиллинчувствительных лимфоцитов, повышение индекса миграции в РТМЛ с ФГА. В гуморальном звене в основной группе выявлена также положительная динамика:

уменьшение абсолютного количества В-лимфоцитов с сохранением их функциональной активности; менее высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (что указывает на улучшение их элиминации из крови) и нормальное содержание иммуноглобулинов А, М и G. Анализ полученных результатов убедительно показывает, что состояние иммунной системы и неспецифической резистентности организма зависит от тяжести эндогенной интоксикации при механической желтухе и успешно корректируется при использовании реамберина. При механической желтухе образование кислородных радикалов в клетках и тканях резко усиливается. Вследствие высокой агрессивности свободных радикалов окислению могут подвергаться самые разнообразные по химическому строению, свойствам, биологической активности субстраты. В результате свойства этих веществ резко меняются, что делает свободные радикалы потенциально опасными и требует применения в терапии механической желтухи специфических антиоксидантных препаратов. Наиболее показательными с точки зрения оценки антиоксидантного действия являются тиолдисульфитные соотношения. Общая буферная емкость антиоксидантной системы тем выше, чем больше смещено влево (в сторону восстановительных эквивалентов) окислительно-восстановительное равновесие в тиолдисульфидной системе (SH/SS). Анализ данных тиолдисульфидных соотношений, приведенных как для общих, так и для белковых и небелковых показателей антиоксидантной системы больных с механической желтухой, убедительно доказывает нормализацию буферных свойств этой системы при применении препарата «реамберин 1,5%-ный для инфузий» в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2005. № 1. С. 137-139.*

## **РЕАМБЕРИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ДЕСТРУКЦИЙ ЛЕГКИХ**

*Е.Е. Фуфаев, А.Н. Тулунов*

*Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург*

Острые нагноения легких и плевры относятся к числу наиболее тяжелых форм гнойной хирургической инфекции. Несмотря на внедрение в практику новых антибактериальных препаратов, иммунокорректоров, методов экстракорпоральной детоксикации, частота гнойно-септических заболеваний и осложнений, а также летальность при них остаются высокими и в настоящее время не имеющими тенденции к снижению. Так, острые абсцессы легких при пневмониях возникают в 2-5% случаев, закрытая травма груди сопровождается абсцедированием у 1,5-2% пострадавших. При огнестрельных ранениях груди частота возникновения острых инфекционных деструкций легких колеблется от 1,5-2%. Летальность при острых абсцессах легких варьирует от 7 до 25%, достигая при гангрене 90%. При исследовании причин летальных исходов у больных острыми инфекционными деструкциями легких выявлено, что прогрессирование эндотоксикоза и полиорганной несостоятельности составляет около 65% от общей летальности данных больных. Одними из ключевых звеньев патогенеза при гнойно-деструктивных заболеваниях легких и плевры являются эндотоксикоз и гипоксия. Именно их выраженность в основном определяет тяжесть гнойной интоксикации и в конечном счете влияет на исход заболевания. Гипоксия является фактором, поддерживающим эндотоксикоз, эндотоксикоз усугубляет гипоксию. При острых гнойно-деструктивных заболеваниях легких имеется смешанная форма кислородной недостаточности. При данной патологии сочетаются практически все, но в различной степени выраженные на различных этапах заболевания виды гипоксии.

Основной, по влиянию на тяжесть состояния, является респираторная (гиповентиляционная, обструктивная, гиподиффузионная) гипоксия. Она возникает вследствие инфекционной деструкции и отека легочной ткани, снижения ее эластичности, повышения аэродинамического сопротивления, увеличения шунтирования венозной крови в легких, нарушений вентиляционно-

перфузионного соотношения. Гемическая (анемическая) гипоксия развивается в связи с секвестрацией эритроцитов, угнетением гемопоза на фоне интоксикации и истощения. Гемодинамическая гипоксия (гиповолемическая, циркуляторная) обусловлена выраженной системной воспалительной реакцией с гипертермией, тахипноэ, экссудацией, ведущими к дефициту ОЦК. Тканевая (метаболическая) гипоксия связана с нарушениями микроциркуляции и перфузии тканей, увеличением артериовенозного сброса, снижением активности энзимов цепи дыхательных ферментов митохондрий и блока аэробного окисления. В каскаде метаболических нарушений при гипоксии центральное место занимают нарушения энергетического обмена и активация свободнорадикальных процессов. В связи с этим в фармакотерапии состояний, сопровождающихся гипоксией, все чаще применяются препараты метаболического типа действия, способные предупреждать развитие энергодифицита, усиление процессов перекисного окисления липидов.

**Целью исследования** являлась оценка эффективности использования препарата «Реамберин 1,5% для инфузий» в комплексном лечении больных острыми инфекционными деструкциями легких.

Реамберин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие. Вышеуказанные свойства позволяют препарату действовать на основные патогенетические звенья острой фазы гнойно-деструктивных заболеваний легких – гипоксию и интоксикацию.

Для оценки эффективности реамберина было проанализировано течение гнойно-деструктивного процесса у 43 больных острыми нагноениями легких. У 37 из них диагностированы острые абсцессы легких, у 4 – ограниченная гангрена легких и у 2 – распространенная гангрена легкого. Средний возраст больных составил 43,3 года (от 21 до 59 лет) В основном это были мужчины – 80,4%, женщины составляли 19,6% от общего числа наблюдавшихся больных. Больные были разделены на 2 группы. Всем пациентам проводилось комплексное консервативное лечение, включавшее санацию трахеобронхиального дерева с целью дренирования очагов деструкции в легких, дезинтоксикационную и антибактериальную терапию. С целью коррекции грубых метаболических расстройств и анорексии больным проводились курсы вспомогательного искусственного энтерального и парентерального питания. Ряду больных выполнялись пункции и дренирование очагов нагноения в легких. В первой группе (22 человека) наряду с традиционным лечением в программу инфузионной терапии был включен реамберин 1,5% 800 мл в сутки внутривенно капельно. Пациенты второй группы (21 человек) получали стандартную инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами. Исследовались показатели эн-дотоксикоза, синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Исследования проводились в различных фазах легочно-плеврального нагноения (острая фаза, фаза разрешения, фаза реконвалесценции и остаточных явлений). При лабораторной оценке выраженности ССВР использовались

показатели величины лейкоцитоза, абсолютного содержания лимфоцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИ). В качестве маркеров эндотоксинемии определялось количество молекул средней массы (МСМ) в плазме и моче по методике М. Я. Малаховой и С. В. Оболенского, рассчитывалась интегральная токсичность (ИТ) плазмы и мочи по формуле:

$$\text{ИТ} = \Sigma (E_{230} + E_{240} + \dots + E_{290}) / 100 \text{ (усл. уд.)}$$

Вышеперечисленные показатели оценивались в сочетании с данными традиционного обследования больных: показателей гемодинамики (частота сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление), термометрии тела, частоты дыхательных движений, характера отхождения мокроты, рентгенографии и рентгеноскопии органов груди.

При поступлении в стационар с заблокированным гнойным очагом в легких у больных средней степени тяжести показатели эндотоксикоза и ССВР были умеренно выражены, в то время как у больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии лабораторные данные позволяли трактовать интоксикацию как выраженную. В то же время у больных в крайне тяжелом состоянии наряду с выраженной токсинемией не отмечалось достоверно большей выраженности ССВР. Вероятно, это связано с истощением иммунитета и компенсаторно-приспособительных возможностей организма.

У всех пациентов отмечалась высокая ИТ мочи, что обусловлено усиленной экскрецией эндогенных токсических субстанций. В течение первых 4 суток лечения у больных первой группы улучшалось общее состояние, показатели гемодинамики, купировались признаки токсической энцефалопатии, которые сохранялись у больных второй группы до 7-8 суток. Лабораторные маркеры гнойной интоксикации в первые 3 суток достоверно не отличались в обеих группах. Отмечалась лишь более интенсивная экскреция токсинов с мочой у больных первой группы, что выражалось в достоверно больших цифрах ИТ мочи. На 7-е сутки в первой группе интегральная токсичность плазмы, эритроцитов, мочи, лейкоцитоз и ЛИИ в первой группе были достоверно ниже, чем во второй. К 14-м суткам показатели интоксикации у больных первой группы не превышали пределов нормы, во второй группе сохранялось повышение ИТ плазмы, ЛИИ.

Из полученных результатов исследования видно, что применение препарата реамберин в острой фазе легочно-плеврального нагноения способствует повышению детоксикационной функции почек, устойчивости к гипоксии, более быстрому купированию признаков ССВР.

У больных первой группы в процессе лечения с использованием препарата «Реамберин 1,5% для инфузий» в составе инфузионной терапии по 400 мл 2 раза в сутки побочных реакций не отмечалось.

Таким образом, включение в интенсивную терапию, в острой фазе легочного нагноения, препарата реамберин снижает признаки гнойной интоксикации у больных с острыми инфекционными деструкциями легких и способствует более быстрому выздоровлению больных.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2004. № 2. С. 122-124; 2005. № 1. С. 145-149.*

## **РЕАМБЕРИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

В настоящее время применение препаратов янтарной кислоты в комплексном лечении критических состояний, сопровождающихся гипоксией, эндогенной интоксикацией, полиорганной дисфункцией иммуносупрессией, признано обоснованной и патогенетически направленной.

Гипоксия и интоксикация взаимосвязаны и взаимообусловлены («эффект взаимного потенцирования и отягощения»), а также являются основными факторами патогенеза и таногенеза тяжелых интра-абдоминальных инфекционных процессов. Таким образом, изучение антигипоксического и антитоксического действия препаратов является задачей клиницистов и фармакологов.

**Целью исследования** явилось изучение антигипоксического и антитоксического действия 1,5% раствора реамберина у больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекционными процессами.

**Материалы и методы.** Проведена комплексная оценка результатов лечения 59 пациентов с тяжелыми интраабдоминальными инфекционными процессами. У 88,1% больных диагностирован тяжелый абдоминальный сепсис или септический шок. Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства, направленные на устранение источника интраабдоминального инфекционного процесса, проводилось комплексное антибактериальное, иммуностропное, симптоматическое лечение, коррекция нарушений гомеостаза. Основную группу составили 29 пациентов, в комплексное лечение которых был включен 1,5% раствор реамберина (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия). Препарат вводили от 400 до 800 мл в сутки со скоростью до 90 капель в минуту (4-4,5 мл/мин) на протяжении 7-12 дней.

Основная группа и группа сравнения были идентичны в соответствии со шкалами АРАС НЕП, SAPS-II и AC («абдоминальный сепсис»). У всех пациентов регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД) в 1 минуту, артериальное (АД), центральное венозное давление

(ЦВД). Среднее артериальное давление (САД) рассчитывали по формуле Хикема. Системную гемодинамику исследовали методом эхокардиографии. При этом определяли ударный (УдО) и минутный объемы сердца (МОС), ударный (УИ) и сердечный индексы (СИ), рассчитывали общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Параметры газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) крови, показателей общего и биохимического анализов крови оценивали с помощью автоматических анализаторов. Степень эндогенной интоксикации определяли путем оценки уровня молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови по методу Н. И. Габриэляна и др. (1983); подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по способу Я. Я. Каль-Калифа (1941), а также путем вычисления лейкоцитарного индекса сдвига по Н. И. Ябучинскому (ЛИЯ) (1983). Полученные данные обрабатывали статистически с помощью прикладных компьютерных программ.

**Результаты и обсуждение.** Исходно у исследуемых пациентов отмечалось достоверное повышение ЧСС, САД, ОПСС по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) при снижении ЦВД, УдО и МОС, что свидетельствовало о явлениях гиповолемии и систолической дисфункции миокарда в обеих группах. Стабилизация САД достигалась за счет существенного повышения ОПСС (в 1,47 и 1,48 раза соответственно,  $p < 0,05$ ). Данные нарушения коррелировали с выраженностью тахипноэ, снижением рН и уменьшением ВЕ, что указывало на развитие острой дыхательной недостаточности и прогрессирование метаболического ацидоза.

У пациентов основной группы на седьмые сутки послеоперационного периода отмечена тенденция к стабилизации основных показателей гемодинамики ( $p > 0,05$ ). Показатели ЦВД указывали на не полностью восстановленные гиповолемические нарушения, что подтверждалось также сниженными (по отношению к норме) показателями ударного и минутного объема сердца (в 1,09 и 1,02 раза соответственно) на фоне несколько сниженного ОПСС. На 7-е сутки после операции у пациентов основной группы отмечены: нормализация частоты дыхания; относительная стабилизация рН сыворотки крови.

У больных группы сравнения на седьмые сутки после операции сохранялись: гиповолемия; снижение ЦВД (в 1,67 раза по отношению к норме;  $p < 0,05$ ), УО и МОС (в 1,17 и 1,04 раза по отношению к норме соответственно;  $p < 0,05$ ), которые компенсировались за счет умеренно выраженной тахикардии. Стабилизация САД достигалась увеличением ОПСС в 1,32 раза (по отношению к норме) ( $p < 0,05$ ). Расстройствам системной гемодинамики соответствовали умеренное тахипноэ, метаболический ацидоз, снижение уровней рН и ВЕ.

Применение реамберина у пациентов основной группы к седьмым суткам послеоперационного периода способствовало уменьшению уровня эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома (снижение МСМ в 1,96 раза,  $p < 0,05$ ), ЛИЯ в 2,49 ( $p < 0,01$ ). При этом оба этих показателя были ниже данных группы сравнения на 29,7 и 26,7%, хотя и превышали норму на 8,3 и 22,9%, соответственно.

В основной группе пациентов после проведенного лечения на фоне

снижения лейкоцитоза отмечен рост содержания относительного и абсолютного количества лимфоцитов (на 35,3 и 21,8% соответственно по отношению к исходному уровню). При этом отмечено увеличение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) и лейкоцитарного интегрального показателя (ЛИП) (на 14,8 и 7,8%, соответственно), что свидетельствовало об активации иммунного ответа посредством повышения клеточного звена иммунитета.

Таким образом, применение реамберина в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией позволило к 7-м суткам послеоперационного периода стабилизировать гиповолемические нарушения, нормализовать показатели сократительной функции миокарда и общего периферического сопротивления при одновременной нормализации показателей КОС организма. У пациентов при использовании этого препарата отмечено достоверное снижение показателей эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома; тенденция к нормализации Т-клеточного звена иммунитета за счет повышения его лимфоцитарной активности. Во многом данный эффект реамберина обусловлен его дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Он определяется способностью препарата усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергетических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, стабилизацией клеток иммунной системы человека. Комплексное использование реамберина позволило улучшить течение послеоперационного периода по отношению к группе сравнения. При этом отмечено более быстрое (в среднем на 2,52 дня) разрешение воспалительного синдрома, явлений полиорганной дисфункции (на 2,78 дня) и снижение частоты гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений на 1,67%. При этом отмечено снижение общей летальности в основной группе с 26,7 до 20,7%. Включение реамберина в комплексную терапию больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений синдромов эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности, позволяя улучшить непосредственные результаты лечения – снизить частоту послеоперационных осложнений и уменьшить общую летальность.

Таким образом, реамберин в условиях тяжелого интраабдоминального инфекционного процесса позволяет достоверно уменьшить проявления гипоксии тканей. Вероятным механизмом действия препарата в условиях критического состояния является повышение устойчивости к гипоксии за счет энергообеспечивающих интермедиатов цикла Кребса путем положительного влияния на аэробные процессы в клетках, уменьшения продукции свободных радикалов и восстановления энергетического потенциала клеток, активации антиоксидантной системы ферментативного звена, снижения процессов перекисного окисления липидов и инициации мембраностабилизирующего эффекта.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И. И. Мечникова. 2003. №4. С. 128-130.*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КОЛЕННОМ СУСТАВЕ**

*Н.В. Корнилов, К.А. Новоселов, А.Л. Коваленко, Ю.Н. Орлов*

*Российский НИИ травматологии и ортопедии  
им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург,  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург*

Операции на коленном суставе сопровождаются большой кровопотерей, как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде, что приводит к уменьшению кислородной емкости крови, гиповолемии, угнетению дыхания, гипоксии тканей, ацидемии, эндотоксикации. Для восполнения кровотери и коррекции указанного симптомокомплекса используют традиционные инфузионные растворы, фармакологический эффект которых направлен на коррекцию одного из параметров гомеостаза. Новый отечественный инфузионный препарат реамберин 1,5% 400 мл с антигипоксическим, антиоксидантным и детоксикационным типом действия отвечает практически всем требованиям коррекции кровопотери и ее последствий.

**Цель исследования:** доказать преимущества применения реамберина в сравнении с традиционной терапией больных, перенесших операцию на коленном суставе.

**Материалы и методы.** В исследование включены 100 пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями коленного сустава, которым выполнены корригирующие околоуставные остеотомии большеберцовых костей и эндопротезирование коленного сустава различной степени сложности.

Основная группа больных – 40 (40%) получали инфузионную терапию реамберинном 400-800 мл ежедневно внутривенно капельно в течение 4-8 дней, контрольная группа – 60 больных (60%) получали традиционную инфузионную терапию. Возраст от 36 до 74 лет. Всем больным в первые сутки после операции

общий объем инфузионной терапии составил 4-6 литров, стандартными растворами в различных комбинациях. Инфузионную терапию в обеих группах сочетали с приемом антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, средств, улучшающих кровотоки, витамины и симптоматическую терапию по необходимости. Всем больным проводили клинические и биохимические исследования крови, коагулограмму, КЩС, ЭКГ, анализ мочи.

**Результаты и их обсуждение.** Применение реамберина в послеоперационном периоде привело к устранению астеновегетативного синдрома на 2-3-и сутки (в контроле на 14-16-е сутки). Через 4-5 дней терапии у подавляющего большинства больных (85%) улучшалось самочувствие, исчезла слабость, восстановился аппетит, нормализовался сон, АД, ЧСС (в контроле на 8-10-е сутки), увеличился суточный диурез, стихали боли, исчезал отек оперированной конечности (без достоверных отличий в контроле). Заживление раны у всех больных на 10-14-е сутки (12-14-е сутки в контроле).

Осложнений не было, в том числе тромбозов, тромбоэмболий, а также усугублений существующей патологии (в контроле – у 4 больных повышение АД, у 3-х обострение ИБС – боли в сердце). Гематологические показатели нормализовались на 10-14-е сутки (в контроле – на 16-18-е сутки). Биохимические показатели нормализовались на 8-14-е сутки (в контроле – на 14-18-е сутки).

**Выводы.** Применение реамберина у больных, перенесших операции на коленном суставе, является более предпочтительным по сравнению с традиционной инфузионной терапией, так как значительно ускоряет сроки восстановления основных показателей гомеостаза, ускоряет сроки выздоровления, снижает риск побочных эффектов.

## **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им И. И. Мечникова. 2005. № 1. С. 193-194.*

# **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИНОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

*В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, С.В. Иванов, А.А. Соболев*

*Кировская государственная медицинская академия,  
Областной эндокринологический диспансер, г. Киров*

У больных сахарным диабетом (СД) развиваются серьезные и дорогостоящие осложнения, такие как патология сердца, почечная недостаточность, слепота и поражение стоп. Диабетическая стопа в этом перечне осложнений занимает лидирующие позиции, так как 40-70% всех ампутаций нижних конечностей (НК) связано с СД. При исследованиях, проведенных в ряде крупных государственных клиник, было выявлено, что для 3-4% больных СД требуется 12-15% ресурсов здравоохранения.

Синдром диабетической стопы (СДС) – серьезная экономическая проблема, особенно если ампутации (А) приводят к длительной госпитализации, реабилитации и дополнительным расходам, связанным с домашним уходом и социальным обслуживанием. Прямая цена А, связанной с СДС, составляет 30 000 – 60 000 долларов США (Международное соглашение по диабетической стопе, 2000).

**Цель исследования:** оценка терапевтического эффекта реамберина – препарата антигипоксического, энергопродуцирующего типа действия

(Р) на некоторые фармакоэкономические параметры лечения сосудистых и гнойно-некротических поражений нижних конечностей (НК) при СД.

**Материалы и методы.** В клиникоэкономическом исследовании участвовали 173 больных СД 1-го и 2-го типа с сопутствующими метаболическими

нарушениями. Из них у 65 пациентов выявили СДС, у 108 пациентов – диабетическую макроангиопатию нижних конечностей (ДМНК). В составе препаратов традиционной практики (ПТП) в начале лечения 15 больных СДС (группа Р-СДС) получали дополнительно по 10 внутривенных инъекций Р (приращение затрат на медикаменты составило 1000 рублей на одного больного), 32 больных ДМНК (группа Р-ДМНК) – по 5 инъекций (приращение затрат – 500 рублей). В расчетах использовали общую стоимость сложной медицинской услуги (в том числе медикаментов) в виде койко-дней, проведенных в стационаре эндокринологического центра. Прогностические затраты за год вычисляли по общей среднегодовой численности больных СД с поражениями НК в виде СДС и ДМНК, пролечившихся в эндокринологическом центре. В качестве количественных критериев ранних проявлений клинической эффективности схем фармакотерапии в группах сравнения использовали частоты исчезновения болевого синдрома и увеличения дистанции ходьбы более чем в 1,5 раза на 4-е сутки после начала лечения.

**Результаты.** Дополнительное введение реамберина в схемы ПТП при лечении больных СД с проявлениями СДС и ДМНК существенно улучшало клинические показатели. На 4-е сутки болевой синдром полностью купировался у всех больных группы Р-СДС и Р-ДМНК и у 35-40% в группах ПТП. Дистанция ходьбы до возникновения болевых ощущений увеличивалась более чем в 3 раза у 88% больных групп Р-СДС и Р-ДМНК и в 1,2-1,8 раза у 35% больных, получавших только ПТП (уровень значимости различий в группах сравнения по тесту  $\chi^2$ ,  $p = 0,000...$ ). Сроки пребывания в стационаре при этом сократились у больных с СДС в среднем с 36 до 30 суток ( $p = 0,01$ ), у больных с ДМНК – с 21 до 18 суток ( $p = 0,04$ ). Экономия средств в группе Р-СДС составила 5010 рублей на курс лечения 1 больного, в том числе затрат на медикаменты – 3390 рублей. У больных группы Р-ДМНК – 846 рублей, в том числе на медикаменты – 36 рублей. Использование Р у больных с СДС позволило бы ежегодно сэкономить эндокринологическому центру 225 570 рублей общих затрат на сложную медицинскую услугу в виде койко-дней, в том числе на медикаменты – 163 620 рублей. У больных с ДМНК ежегодная экономия от введения Р в схему ПТП могла бы составить 204 732 рубля, в том числе на медикаменты – 8712 рублей. В целом, дополнительное использование Р позволило бы ежегодно сокращать пребывание больных СД с СДС на 648 койко-дней, а больных с ДМНК – на 726 койко-дней.

**Заключение.** Использование энерготропного препарата реамберина в схемах ПТП при лечении диабетических поражений НК клинически эффективно и позволяет экономить значительные средства пациентов и лечебного учреждения, затраты на дополнительное приобретение реамберина перекрываются уменьшением затрат на курсовое лечение за счет сокращения времени пребывания в стационаре.

*Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005.  
Т. 105. № 2. С. 41-45. Клиническая медицина. 2004. №11. С. 31-35.*

## **ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ПРОЯВЛЕНИЯ СЕНСОМОТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ И АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

*И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичев, Е.Н. Чащина*

*Челябинская государственная медицинская академия,  
Главное управление здравоохранения Челябинской области,  
центр «Диабетическая стопа»  
Челябинской государственной медицинской академии*

Диабетическая нейропатия (ДН) относится к числу наиболее часто встречающихся осложнений сахарного диабета. У большинства больных ДН имеет характер дистальной полинейропатии, что определяет важный патогенетический вклад в развитие синдрома диабетической стопы (СДС), который зачастую обуславливает необходимость ампутации нижних конечностей и, соответственно, инвалидизации больных. Одним из современных направлений в терапии СДС является антиоксидантная терапия, направленная на ограничение оксидативного стресса и снижение уровня нейротоксичных продуктов липопероксидации (ЛП).

**Цель исследования:** сравнительный анализ фармакологической эффективности отечественных антиоксидантов (производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты) на интенсивность ЛП и выраженность нейропатической симптоматики при СДС, а также уровень тревоги и депрессии, которые во многом определяют качество жизни соматических больных.

**Материал и методы.** Было проведено краткосрочное проспективное, плацебо-контролируемое, простое слепое, рандомизированное исследование влияния 3 современных антиоксидантов: эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида), реамберина (основной компонент – сукцинат натрия, соль янтарной кислоты) и мексидола (комбинированный препарат 3-оксипиридина и янтарной кислоты) на динамику клинических проявлений

периферической сенсомоторной полинейропатии и выраженность сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом с СДС.

Для исследования отобраны 120 пациентов с нейропатической и ишемической формами СДС. В исследование включали больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2) с 0-I стадиями СДС по Wagner.

Критериями исключения являлись наличие более глубокого поражения стопы (II-IV стадия СДС), а также ишемическая форма СДС, острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения, метаболическая декомпенсация сахарного диабета и диабетическая нефропатия с ХПН II–IV стадии.

Все больные после рандомизации были разделены на 4 группы, каждая группа включала по 3 больных СД1 и по 27 больных с СД2. Все больные, включенные в исследование, страдали диабетической нефропатией с ХПН – 0-I b и артериальной гипертензией, у всех больных с СД2 была диагностирована ИБС. Сформированные группы не отличались по половому составу (5 мужчин и 25 женщин), а также по возрасту, длительности заболевания и массе тела. Все больные наряду с базисной терапией инсулином и/или пероральными сахаропонижающими средствами получали базисную терапию поздних осложнений СД: ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а так же антиангинальные средства (при наличии показаний).

Больным I группы дополнительно проводили ежедневное капельное введение 200 мл «поляризующей смеси» (10 мл 4%KCl, 10 мл панангина, и 4 ЕД инсулина в 200 мл 5%-глюкозы) – как «активная плацебо-терапия». Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина, разведенного в 200 мл 0,9% NaCl. Больным III группы ежедневно внутривенно капельно вводили 400 мл реамберина. Каждому больному из IV группы тем же путем вводили 300 мг мексидола в 200 мл 0,9% NaCl. Длительность инфузий во всех группах составила 14 дней. За день до начала исследования и спустя 2 недели по его окончании всем больным проводили квантифицированную оценку проявлений дистальной полинейропатии, а также психометрических показателей тревоги и депрессии. Клинический анализ проявлений ДН оценивали с помощью шкал невропатического симптоматического счета (НСС) и невропатического дисфункционального счета (НДС).

Динамику метаболической компенсации СД оценивали по уровню гликемии натощак и по содержанию фруктозамина на 1 г альбумина. О состоянии механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по содержанию циркулирующего  $\alpha$ -токоферола, церулоплазмина.

**Результаты исследования.** По результатам проведенного проспективного плацебо-контролируемого исследования влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на выраженность нейропатической и тревожно-депрессивной

симптоматики с одновременной оценкой показателей системы перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита (ПОЛ–АОЗ) у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы установлено, что применение всех изученных средств на протяжении 14 дней приводит к достоверному уменьшению проявлений диабетической нейропатии и купированию сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. Показано, что позитивный клинический эффект эмоксипина и реамберина связан со стимуляцией АОЗ и ограничением ПОЛ. **Мексидол** не уступал эмоксипину и реамберину по клинической эффективности, **но не изменял показателей системы ПОЛ–АОЗ по сравнению с плацебо.**

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2003. №4. С. 131-132.*

## **РЕАМБЕРИН КАК СРЕДСТВО ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

*В.П. Сухоруков, С.В. Иванов, А.А. Соболев*

*Кировская государственная медицинская академия,  
Кировский областной эндокринологический диспансер*

Периферическая нейропатия и атеросклеротическое поражение крупных сосудов являются основными факторами язвенного поражения стоп при сахарном диабете (СД). Ведущая роль принадлежит диабетической периферической нейропатии (ДПН), которая в 50-70% случаев является причиной развития язв стоп. Узловым патогенетическим фактором возникновения ДПН является дефицит энергии, в связи с чем актуальным является изучение эффективности включения в схемы терапии ДПН препаратов, потенцирующих образование энергии.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения ДПН и сопутствующих ей осложнений за счет включения в рутинные схемы лечения инфузионного препарата реамберин (РА) (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург).

### **Материалы и методы**

В исследование включены 147 больных с ДПН, из которых 93 пациента получали традиционное лечение, а 54 – то же лечение, усиленное инфузиями РА. Все пациенты были полностью сопоставимы по полу и возрасту, длительности и тяжести заболевания, по наличию осложнений и выраженности неврологической симптоматики по шкалам: оценка с учетом величин NDS (3 балла и меньше расценивалось как норма) и ДАС (2 балла и меньше расценивалось как норма); в обеих группах больных в среднем 6,1 и 4,5 балла соответственно. Традиционная схема лечения включала: сахаропонижающую терапию, диету, витамины группы В, препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты, актовегин, физиолечение. Инфузии РА в основной группе ежедневно внутривенно капельно 5-10 введений.

## **Результаты и обсуждение**

Расстройство сна в основной группе прошло на 4-6-е сутки у 88,8% пациентов (в контроле – у 77,4% пациентов на 7-12-е сутки). Седативный эффект в основной группе наступал уже после первой инфузии препарата (в контроле – не ранее 2-й недели лечения). Боли в области язвенного поражения стоп, ощущение быстрой усталости, чувства тяжести и боли при ходьбе у пациентов основной группы выражено уменьшались после 2-4 инфузий (в контроле – уменьшение этой симптоматики наступало на 5-9-е сутки, а у 21,5% больных сохранилось в редуцированном виде и через 3 недели). Снижение параметров NDS и ДАС отмечено в обеих группах, однако при включении РА оно было более выраженным: в основной группе снижение NDS 28% после 10 дней лечения (в контроле – 19% после 21 дня лечения), снижение ДАС в основной группе после выписки составило 21,3% (в контроле – 15,6%).

## **Выводы**

1. Реамберин, включенный в рутинные схемы лечения ДПН, обладает выраженным потенцирующим лечебным эффектом и существенно сокращает сроки лечения.
2. Реамберин при лечении ДПН оказывает выраженный седативный и снотворный эффект, способствует быстрому устранению проявлений диабетической ангиопатии нижних конечностей.

## **СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА**

*Тренер. 2004. № 6. С. 32-34.*

### **КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ И ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗМА У БОРЦОВ ГРЕКО-РИМСКОГО СТИЛЯ**

*Г.И. Нечаева, В.В. Корнякова, А.Ю. Дятлова, А.Ю. Мороз*

*Омская государственная медицинская академия,  
медсанчасть № 9 ЦНИЛ, г. Омск*

При изучении адаптационных процессов у спортсменов, выполняющих чрезмерные физические нагрузки, особое внимание обращали на изменение не только физиологических и морфологических показателей, но и биохимических показателей. Обмен веществ в организме в большей степени зависит от уровня двигательной активности, направленности тренировочной деятельности, при этом происходят многообразные изменения метаболизма как в мышцах, так и в других органах и тканях. У спортсменов, чьи нагрузки носят ациклический характер, изменяются электролитный, липидный, углеводный, анаэробный и ферментативный обмены.

#### **Цель исследования**

Изучить действие метаболического антигипоксанта реамберин (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) у спортсменов-борцов греко-римского стиля, выполнявших чрезмерные физические нагрузки с наличием симптомов хронического переутомления.

#### **Материалы и методы**

В исследовании участвовали 30 спортсменов с симптомами хронического перенапряжения организма, со стажем спортивной деятельности 5 лет, наличием астеноневротического и кардиального синдромов, выявленных при помощи клинико-инструментальных методов: интервал-кардиография, биохимическое исследование крови.

Всем спортсменам реамберин 1,5% раствор вводился ежедневно внутривенно капельно в дозе 400 мл в течение 7 дней. Интервалкардиография (ИКГ), биохимическое исследование крови (оно включало показатели электролитного обмена: калий, кальций, фосфор, хлор; углеводного, анаэробного и ферментативного обмена: глюкоза, лактат, КФК, МВ-фракция, АсТ, АлТ; показатели белкового и липидного обмена: холестерин, ЛПВП, ЛПНП, общий белок, альбумины, альфа-1-глобулины, альфа-2-глобулины, бета-глобулины, гаммаглобулины, креатинин, мочевины) проводились непосредственно перед началом терапии и через 3 дня по ее окончании.

## **Результаты и обсуждение**

У спортсменов выявлено уменьшение астеноневротического (56%) и кардиального (22%) синдромов. Наблюдалось улучшение самочувствия (45%), настроения (52%), сна (32%), урежение кардиальных болей (25%), перебоев в работе сердца (15%), ощущения сердцебиения (23%). Повысилась работоспособность (38%), уменьшились боли и судороги в нижних конечностях (36%). При исследовании вегетативного тонуса и оценки пробы Кердо у 36% спортсменов показатель стал положительным. Проведение клинко-ортостатической пробы после лечения у 43% спортсменов отмечен положительный тип реакции, у остальных – сохранялась ортодоксальная реакция (отсутствие замедления пульса или некоторое его увеличение). При оценке ИКГ положительная динамика указывала на снижение индекса напряжения, уравнивание вегетативных отделов нервной системы, нормализацию тонуса парасимпатического отдела, а также на улучшение адаптивных возможностей организма спортсменов. При оценке биохимических показателей: отмечено снижение КФК и МВ-фракции за счет усиления анаэробного гликолиза (клинически – уменьшение болей в мышцах). Мембраностабилизирующее действие на клетки печени манифестировало достоверным снижением АсТ и АлТ. Незначительное снижение холестерина и ЛП высокой плотности. Увеличивался синтез белков (альфа-1- и гамма-глобулинов). Достоверное снижение конечных продуктов: креатинин, мочевины.

Переносимость препарата в целом была хорошая. У 3% спортсменов отмечалось покраснение лица, чувство жара в первые два дня, полностью прошедшие самостоятельно, без дополнительного лечения или досрочной отмены препарата.

## **Выводы**

Препарат реамберин может быть использован наряду с другими фармакологическими средствами с целью профилактики и лечения хронического перенапряжения и повышения адаптационных возможностей организма спортсменов.

## **ОНКОЛОГИЯ**

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2004. №4. С. 123-126*

### **ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН НА КАРДИТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТРАЦИКЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева,  
В.Н. Меркулов, А.С. Резников*

*Областной онкологический диспансер, г. Омск*

Антрациклины, и в особенности доксорубицин, являются едва ли не самыми востребованными цитостатиками, используемыми в химиотерапии местнораспространенного (Т3-4N1-3M0) рака молочной железы. Независимо от того, каков «удельный вес» использования антрациклинов в лечении местнораспространенного рака молочной железы, применение их, в целом, настолько распространено, что закономерно привлекает внимание к некоторым особенностям побочного действия, не свойственного другим цитостатикам. К таким особенностям относится своеобразный кардиотоксический эффект, впервые выявленный у рубомицина уже на первом этапе его внедрения в практику в конце 60-х годов и впоследствии зарегистрированный у всех перечисленных антрациклиновых антибиотиков. Известно, что увеличение кумулятивной дозы антрациклинов ведет к увеличению кардиотоксического эффекта. В то же время больные с местнораспространенным раком молочной железы проходят до 8-10 курсов полихимиотерапии с применением антрациклинов.

#### **Статистика кардиотоксичности при лечении антрациклинами.**

В сравнении с остальной популяцией людей, выживших не менее 5 лет после лечения злокачественных опухолей и леченных антрациклинами, риск смертности, связанной с сердечной патологией, возрастает в 10 раз. Так, при кумулятивной дозе антрациклинов менее 400 мг/м<sup>2</sup> застойная сердечная

недостаточность регистрируется у 3% больных, менее 550 мг/м<sup>2</sup> – в 7% и более 700 мг/м<sup>2</sup> – уже в 18% случаев. Самым важным в указанных исследованиях оказалось то, что общая «критическая доза» доксорубицина, способная вызвать застойную сердечную недостаточность, может быть гораздо ниже общепринятой, 550 мг/м<sup>2</sup>, а именно – менее 300 мг/м<sup>2</sup>. У больных проявляется одна из самых серьезных закономерностей эволюции кардиотоксического эффекта антрациклинов, а именно – развитие со временем миокардиопатии. Субклинические формы нарушения систолической функции левого желудочка, устанавливаемые эхокардиографией, наблюдаются с частотой 14% спустя 4-6 лет после окончания химиотерапии антрациклинами, в 24% случаев – через 7-9 лет и у 38% – в пределах 10 лет. Более выраженные, с клиническими проявлениями поражения миокарда (падение фракции выброса левого желудочка LVEF менее 20% от фона или до 43%) появляются у 8% больных через 7-9 лет и у 15% – спустя 10 лет.

### **Пути снижения кардиотоксического действия антрациклинов**

Изучены различные пути предупреждения кардиотоксического действия антрациклинов, включая ограничение сферы их применения в химиотерапии злокачественных опухолей, что немедленно сказалось на общей эффективности этого метода и оказалось неприемлемым. В клинической практике при использовании антрациклинов риск кардиотоксичности, и притом далеко не всегда проявляющийся и осознаваемый в период лечения, оказался несопоставимым с эффективностью лечения. Попытки снижения разовой и, в особенности, кумулятивной дозы антрациклинов, от которой явно зависит частота кардиотоксичности, привели к такому несоразмерному снижению частоты объективного ответа на лечение, что были сочтены неудачными. Интенсивность химиотерапии (дозы препаратов, получаемые в пересчете на одну неделю), являющаяся важнейшим фактором лечебного эффекта, привела к идее снижения концентрации антрациклинов в крови в единицу времени за счет пролонгированного введения. Действительно, разделение дозы, планируемой на весь 3 недельный цикл, на 3 введения уменьшает частоту острой, но не хронической или поздней кардиотоксичности. Более длительные инфузии (в течение суток и более) препаратов привели к более резкому возрастанию других видов токсичности и, в частности, мукозитов, что оказалось неприемлемым. Современным кардиопротек-тором является препарат кардиоксан. Его механизм действия связан с удалением железа из комплекса Fe-доксорубицин с помощью соединений, обладающих свойствами хелатов (связывающихся с металлами и способствующих их удалению из организма), что, как было выяснено, ведет к обрыву цепи реакций, приводящих к образованию свободных радикалов, и, соответственно, предупреждению их повреждающего действия на миокард. **К сожалению, применение препарата кардиоксан для рутинного использования ограничено его стоимостью.**

## **Механизмы кардиотоксического эффекта антрациклинов**

Механизмы противоопухолевого действия антрациклинов весьма многосторонние, и в общих чертах заключаются, прежде всего, в подавлении синтеза ДНК, формировании ее разрывов, образовании свободных радикалов кислорода, ингибирующего влияние на ключевой фермент репарации ДНК – топоизомеразу II с индукцией программы клеточной гибели – апоптоза. Из перечисленных механизмов наименьшее значение для цитостатического действия на опухоль и, наоборот, наибольшее для кардиотоксического имеет образование свободных радикалов кислорода.

Различия в механизмах противоопухолевого и кардиотоксического действия антрациклинов создают принципиальные предпосылки для применения патогенетических действующих протекторов кардиотоксического действия этих препаратов без ущерба для противоопухолевого эффекта.

В целях снижения кардиотоксического действия антрациклинов в качестве «ловушки» свободных радикалов кислорода был применен препарат реамберин 1,5% раствор 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург).

В проводимом нами исследовании у 200 больных местнораспространенным (Т3-4N1-3M0) раком молочной железы до начала химиотерапии данных о наличии сердечно-сосудистой патологии, исходя из жалоб, данных анамнеза, пальпации, перкуссии, аускультации, ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровского мониторирования не было. После проведения 4 курсов химиотерапии по схеме САФ (циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup>, 1-14 день в/м, адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день в/в, фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день в/в) у больных местнораспространенным раком молочной железы без реамберина (100 больных) уже после первого курса ПХТ 54 пациента (54,0%) отмечали учащенное сердцебиение, эпизоды подъема АД, боли за грудиной и др. По данным ЭКГ после 3-го курса ПХТ по схеме САФ у 26 пациентов (26,0%) были выявлены признаки перегрузки левого желудочка. По данным ЭХОКГ после 4-го курса у 36 пациентов (36,0%) определялось снижение фракции выброса левого желудочка. По данным холтеровского мониторирования у 82 пациентов (82,0%) после 4-го курса ПХТ была выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 64 пациентов (64,0%) – метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т. Пациенты, получающие химиотерапию по схеме САФ с реамберин (100 больных), не имели кардиальных жалоб. По ЭКГ признаков перегрузки левого желудочка не было. На ЭХОКГ зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка у 24 пациентов (24,0%). Суправентрикулярная экстрасистолия по данным холтеровского мониторирования отмечена у 42 человек (42,0%), метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т – у 23 больных (23,0%). Следует отметить, что кумулятивные дозы доксорубицина за время проведения четырех курсов по схеме САФ были довольно высокими – в среднем 500 мг/м<sup>2</sup>. Среди 100 больных, получивших полную дозу доксорубицина, не было ни

одного случая застойной сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка (LVEF) менее 45% от исходного. Также не было отмечено влияния препарата реамберин на уровень противоопухолевого эффекта.

### **Методика применения реамберина, обеспечивающая протекторный эффект против кардиотоксичности антрациклинов**

Рекомендуется использовать реамберин внутривенно капельно медленно со скоростью 2 мл/минуту по 400 мг в течение 5-ти дней во время проведения химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы.

### **Побочные эффекты**

У 1 пациентки отмечена аллергическая реакция в виде заложенности носа, исчезнувшая самостоятельно при снижении скорости введения препарата.

Все представленное выше позволяет заключить, что реамберин действительно является безопасным протектором кардиотоксичности антрациклинов. Применение реамберина, не сопровождающееся ослаблением противоопухолевого эффекта антрациклинов, позволяет проводить лечение без риска инвалидизирующих кардиальных последствий больных местнораспространенным раком молочной железы. Вероятно, использование реамберина позволит повысить интенсивность химиотерапии антрациклинами в монорежиме или в комбинации с другими цитостатиками у взрослых и детей со злокачественными опухолями различных локализаций и тем повысить ее эффективность. Совокупность сведений о реамберине, таким образом, показывает, что имеются все основания не только для широкого применения препарата в онкологической практике, но и для дальнейшего, углубленного клинического изучения полезных свойств препарата в различных направлениях.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. №2. 2005. С 87-91.*

## **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН (ООО НТФФ «ПОЛИСАН»)**

*Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева,  
А.С. Резников, В.Н. Меркулов*

*Омский областной онкологический диспансер*

Локорегионарное лучевое воздействие, традиционно используемое на предоперационном этапе в лечении местнораспространенного рака молочной железы, не всегда является адекватным. Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, явилось основанием для проведения системной химиотерапии. Учитывая системный характер заболевания, более целесообразным, особенно при наличии факторов, маркирующих возможное отдаленное метастазирование (врастание в кожу, метастатическое поражение лимфоузлов и др.), является применение химиотерапии.

На сегодняшний день наиболее используемыми схемами для лечения местнораспространенного рака молочной железы являются схемы с применением антрациклинов. Чаще всего используется схема CAР

Известно, что увеличение кумулятивной дозы химиопрепаратов, в первую очередь антрациклинов, приводит к увеличению частоты и выраженности сердечных нарушений. Причинами своеобразного отставания представлений об истинной частоте, патогенезе, клиническом течении и других характеристиках кардиотоксичности химиопрепаратов по сравнению с более очевидными осложнениями химиотерапии (тошнотой, рвотой, мукозитами, цитопениями и др.) явились определенные специфические особенности и трудности в распознавании в ранние сроки с ориентацией прежде всего лишь на изменения на ЭКГ. К таким особенностям прежде всего относят:

1. Зависимость кардиотоксичности от кумулятивной дозы химиопрепаратов.

2. Возникновение кроме острой и отсроченной крайне трудно обратимой хронической кардиомиопатии с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, развивающейся спустя месяцы и годы после окончания химиотерапии у 0,5–6,2% больных со смертностью от 42,9 до 100%.
3. Вероятность внезапного появления сердечной недостаточности без каких-либо предшествующих признаков (в том числе и по ЭКГ) еще до получения больным эмпирически установленной «критической» общей дозы препарата. Известно, что при использовании доксорубицина риск развития симптомов сердечной недостаточности составляет 7, 15 и 30% при суммарных дозах 550, 600 и 700 мг/м<sup>2</sup> соответственно, и лишь при суммарной дозе менее 450 мг/м<sup>2</sup> риск повреждения миокарда минимален при условии отсутствия сопутствующей сердечной патологии. Таким образом, совершенно ясно, что при отсутствии профилактических мер подобная кардиотоксичность существенно ограничивает возможности химиотерапии.

На сегодняшний день наиболее успешна для профилактики кардиотоксичности химиопрепаратов является препарат *кардиоксан*. В то же время использование кардиоксана ограничено его стоимостью. В этой связи нами было предложено применять антиоксидантный препарат янтарной кислоты *реамберин* (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург).

## **Цель исследования**

1. Улучшение результатов лечения больных местнораспространенным раком молочной железы на основе оптимизации химиотерапевтических схем.
2. Профилактика кардиотоксических эффектов химиопрепаратов с помощью препарата реамберин.

## **Материалы и методы**

С декабря 2002 года в исследование включены 103 больных с гистологически верифицированным местнораспространенным раком молочной железы (Т3-4N1-3M0) в возрасте 18–55 лет, давших письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. Перед началом лечения проводилось комплексное обследование молочных желез, включающее клиническое обследование, УЗИ или маммографию, в зависимости от возраста. Пациентам до начала лечения выполнялась трепанбиопсия с последующим изучением фактора прогноза HER2/neu и рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Для выявления изначальной сердечной патологии больные проходили ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровское мониторирование.

В исследуемой нами группе пациентов до начала химиотерапии достоверно значимой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, исходя из жалоб больных, данных анамнеза, осмотра, ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровского мониторирования выявлено не было.

В проводимом нами исследовании пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа больных с гистологически верифицированным местнораспространенным раком молочной железы (51 человек) получала 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме САФ (циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup>, 1-14 день в/м, адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день в/в, фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 8-й день в/в);
- 2-я группа больных (52 человека) с целью интенсификации проводимой терапии получала чередование схемы САФ и схемы AVCFM (адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в, винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в, циклофосфан 300 мг/м<sup>2</sup> 2-5-й день в/в, фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> 2-5-й день в/в, метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup> 2-3-й день в/в); всего 4 курса.

После каждого курса оценивался размер опухоли пальпаторно, по данным УЗИ, маммографии.

Ежедневно осуществлялся забор крови на общий анализ.

Для уменьшения кардиотоксических эффектов антрациклинов был использован антиоксидантный препарат янтарной кислоты реамберин.

С целью изучения применения реамберина совместно с химиотерапией пациенты были разделены в каждой группе на 2 подгруппы, одна из которых получала только ПХТ, а другая – ПХТ вместе с реамберинем в/в капельно 400 мг № 5.

В 1-й группе больных, получающих ПХТ по схеме САФ без реамберина (25 человек), уже после первого курса ПХТ 7 пациентов (28,0%) отмечали учащенное сердцебиение, эпизоды подъема АД, боли за грудиной и др. По данным ЭКГ после 3-го курса ПХТ по схеме САФ у 3 пациентов (12,0%) были выявлены признаки перегрузки левого желудочка. По данным ЭХОКГ после 4-го курса у 5 пациентов (20,0%) определялось снижение фракции выброса левого желудочка. По данным холтеровского мониторирования у 11 пациентов (44,0%) после 4-го курса ПХТ была выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 10 пациентов (40,0%) – метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т.

Во 2-й группе пациентов (26 человек), получающих интермиттирующие введения, без реамберина 10 пациентов (38,5%) после 1-го курса ПХТ отмечали боли в сердце после умеренных физических нагрузок. Перегрузка левого желудочка после 3-го курса ПХТ выявлена у 5 пациентов (19,0%). После 4-го курса ПХТ у 6 пациентов (23%) по данным ЭХОКГ выявлено снижение фракции левого желудочка. По данным холтеровского мониторирования у 15 пациентов (57,6%) определялись суправентрикулярные экстрасистолы, у 7 пациентов (27,0%) – метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т.

Пациенты обеих групп, получающие ПХТ с реамберином, не имели кардиальных жалоб. По ЭКГ признаков перегрузки левого желудочка не было. На ЭХОКГ зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка у 3-х пациентов 1-й группы (11,5%) и у 4 пациентов 2-й группы (15,3%). Суправентрикулярная экстрасистолия по данным холтеровского мониторирования у больных 1-й группы отмечена у 7 человек (27%), у больных 2-й группы – 10 человек (38,5%). Снижение вольтажа желудочкового комплекса в 1-й группе зарегистрировано у 3 (11,5%), у больных 2-й группы – у 6 (23%) больных.

У 30 больных (58,8%) 1-й группы после 4 курсов по схеме САФ стало возможным выполнение хирургического этапа лечения. Две пациентки отказались от хирургического лечения. У 17 больных в этой группе была выполнена радикальная мастэктомия по Пейти, у 11 больных – радикальная резекция с пластикой торакодorzальным лоскутом или фрагментом широчайшей мышцы спины. Полный морфологический эффект зарегистрирован у 5 больных (18,0%), умеренный морфологический эффект – у 15 больных (53,5%), слабый – у 8 больных (28,5%).

21 больная с отечными формами рака молочной железы в дальнейшем получали лучевую терапию (СОД 58–60 Гр). После лучевой терапии 2 больным стало возможным выполнение радикальной мастэктомии по Пейти. 19 пациентам в связи с сохраняющимся отеком молочной железы в дальнейшем были проведены еще 4 курса ПХТ по схеме САФ, затем при наличии положительных рецепторов к эстрогенам и (или) прогестерону им назначался тамоксифен (20 мг/сутки).

У больных 2-й группы после 4 курсов с чередованием схем САФ и AVCFM ПХТ у 37 больных (71,1%) стало возможным выполнение хирургического этапа лечения (у 24 больных – радикальная мастэктомия, у 13 – радикальная резекция с пластикой торакодorzальным лоскутом или фрагментом широчайшей мышцы спины).

Полный морфологический эффект наблюдался у 13 больных (35%), умеренный – у 18 больных (48,6%), слабый – у 6 (16,4%).

15 больным в связи с сохраняющимся отеком молочной железы проведена лучевая терапия (СОД 58-60 Гр). После лучевой терапии мастэктомия выполнена у 8 больных, 6 больных в дальнейшем получили еще 4 курса ПХТ, затем – гормонотерапию.

Режим интермиттирующего введения в целом оказался токсичнее стандартного САФ по показателям как гематологической, так и негематологической токсичности.

### **Токсичность комбинаций интермиттирующего введения и схемы САФ**

Больные обеих групп наиболее часто испытывали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, проявлявшиеся в виде тошноты и/или рвоты,

стоматита, реже – диареи. Однако следует пояснить, что данное исследование проводилось без широкого использования высокоэффективных антиэметиков из группы антагонистов серотонина (5-НТЗ).

Несмотря на большую токсичность интермиттирующего введения, все больные этой группы, так же как и группы САФ, полностью завершили запланированный объем лечения.

На сегодняшний день живы все больные обеих групп. Исследование продолжается.

### **Выводы**

1. Предложенная комбинация САФ и AVCFM для неоадьювантного режима полихимиотерапии показала свою высокую эффективность, умеренную токсичность и может быть использована для лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.
2. Использование препарата реамберин позволило в значительной степени снизить кардиотоксическое действие антрациклинов при полихимиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы.

## **ГИНЕКОЛОГИЯ**

*Анестезиология и реаниматология. 2004. № 6. С. 41-44.*

### **ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА И РЕАМБЕРИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ГЕСТОЗА**

*С.В. Галушка, Б.Ф. Назаров, А.В. Власенко*

*ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН,  
ГКБ им. С.П. Боткина, родильный дом ГКБ № 70, Москва*

Больные с гестозом составляют основную группу риска по развитию различных осложнений в послеродовом периоде. В патогенезе гестоза ключевую роль играют генерализованный вазоспазм, повышение проницаемости сосудистой стенки, задержка воды и натрия в организме с последующим развитием гипоксии, расстройством функции ЦНС и других органов, глубоким нарушением обмена веществ. Сочетание гиповолемии и вазоспазм при тяжелых гестозах считается причиной синдрома гиперперфузии и тканевой гипоксии. Из этой триады симптомов осложнением беременности являются отеки, которые лишь внешне проявляются нарушением распределения жидкости между вне- и внутриклеточными секторами. При тяжелых формах гестоза дисгидрия и тканевая гипоксия сохраняются в послеродовом периоде. Эти изменения могут усугубляться, приводя к полиорганной недостаточности.

Важную роль в профилактике послеродовых осложнений имеют нормализация водно-секторальных нарушений и устранение тканевой гипоксии с помощью оптимально подобранной инфузионной терапии для коррекции объема и реологических свойств крови, нормализации вне- и внутриклеточного секторов, улучшение микроциркуляции. Патогенетически обоснованным в данной ситуации является применение инфузионных растворов, восстанавливающих волемию и обладающих антигипоксическими свойствами. С целью восстановления ОЦК и уменьшения интерстициальной гипергидратации применяются препараты на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), для коррекции гипоксии и нормализации метаболических процессов в клетках и тканях – препарат на основе янтарной кислоты – реамберин.

## **Цель исследования**

Изучить влияние комбинированного применения растворов ГЭК и реамберина на гемодинамику, метаболический статус и водно-секторальные нарушения у больных с тяжелым гестозом.

## **Материал и методы**

В перспективное исследование включены 42 родильницы. Все обследуемые разделены на 3 группы: 1-я группа (10 больных) с нормальными показателями КЩС – получали только раствор ГЭК; 2-я группа (10 больных) с тяжелым гестозом и метаболическим ацидозом (в венозной крови  $BE < -3,5$ ;  $AB < 22$  ммоль/л); 3-я группа, контрольная, – 22 родильницы с нормально протекавшей беременностью, которым произведено кесарево сечение по различным показаниям, не связанным с гестозом. Возраст больных от 18 до 35 лет. Достоверных различий по степени тяжести гестоза и возрастному составу между группами не отмечалось. Степень тяжести гестоза определяли по шкале Г. М. Савельевой. Неинвазивный мониторинг гемодинамики проводился методом объемной аппаратной осцилометрии (АПКО-8-РИЦ, ООО «Глобус», Россия). Оценивали АД, ЧСС, сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС); расчетными методами определяли индекс доставки кислорода, индекс потребления кислорода и коэффициент эксикации кислорода ( $KЭO_2$ ).

Водно-секторальные нарушения определяли методом биоимпеданс-ной спектрометрии (анализатор водных секторов АВС-01-Медасс). Оценивали общее содержание воды в организме, объем внеклеточной и интерстициальной жидкости (ИЖ), ОЦК. Метаболический статус из артериальной и венозной крови определяли газоанализатором АBL-500. Оценивали pH крови, буферную емкость (BE), актуальный бикарбонат (AB), сатурацию венозной крови. Этапы исследования 1, 3, 5-е сутки.

## **Способы введения**

Инфузия проводилась в 1-е сутки (после исходных измерений), а также по показаниям во 2-е сутки. У больных 1-й группы – инфузия 6% раствора ГЭК составила 5-6 мл/кг со скоростью 3 мл/мин. Во 2-й группе – после введения ГЭК (аналогично) проводилась инфузия реамберина со скоростью 3 мл/мин.

Пробы крови производились одновременно с измерением гемодинамики и определением водно-секторальных показателей.

## **Результаты исследования**

На фоне проводимой терапии у больных из 2-й группы к 3-м суткам отмечено достоверное увеличение BE венозной крови и достоверное увеличение сатурации венозной крови к 5-м суткам ( $SvO_2$ ) по сравнению с исходными данными. У родильниц 1-й и 3-й групп достоверных изменений КЩС не

наблюдалось. При анализе гемодинамических показателей: у больных 2-й группы в 1-е сутки доставка кислорода снижена, но после проведения терапии отмечено ее достоверное увеличение выше нижних границ нормы. В 1-й и 3-й группах эти показатели в пределах нормы. Величина показателя потребления кислорода и  $KЭО_2$  в 1-е сутки во 2-й группе достоверно выше, чем в контрольной, но после терапии потребление кислорода еще больше возрастает, а  $KЭО_2$  – снижается, что является очень благоприятным признаком. В 1-й и 3-й группах  $KЭО_2$  – в пределах нормы. Величина СИ во всех группах в пределах нормальных значений. ОПСС во 2-й группе выше, чем в контрольной, но эти изменения не имели достоверного характера. Объем ОВО в 1-й (ИЖ 20%) и 2-й (ИЖ 25%) увеличен более чем на 15% по сравнению с контрольной в основном за счет ИЖ, а ОЦК снижен на 10-15%. После терапии во 2-й группе к 5-м суткам показатели ИЖ и ОВО достоверно уменьшаются, а величина ОЦК соответствует показателям контрольной группы. Показатель ОЦК в 1-й группе имеет тенденцию к увеличению, но не достоверен. Импеданс торса (норма 3 Ом): В 3-й группе – 3,2-3,45 Ом; в 1-й и 2-й группах – 2,71-2,92 Ом, что подтверждает тканевую гипергидратацию и может служить косвенным признаком нормализации водно-секторальных распределений.

## **Выводы**

1. У больных тяжелым гестозом гемодинамический, водно-секторальный и метаболический мониторинг в 1-5-е сутки послеродового периода позволяет выявить изменения доставки и потребления кислорода, водного баланса и КЩС.
2. У рожениц с тяжелым гестозом без нарушений КЩС инфузия ГЭК в 1-2-е сутки после родоразрешения уменьшает содержание общей воды организма, вне- и интерстициальной жидкости, увеличивает доставку кислорода.
3. У рожениц с тяжелым гестозом и метаболическим ацидозом комбинированная инфузионная терапия ГЭК (обусловлена его способностью связывать и удерживать в сосудистом русле большое количество воды в течение нескольких часов, улучшать реологические свойства крови и микроциркуляцию) и реамберином (улучшение оксигенации тканей за счет антигипоксического и антиоксидантного действия) в 1-2-е сутки после родоразрешения приводит к увеличению доставки и потребления кислорода, уменьшению интерстициальной гипергидратации и нормализации КЩС.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2004. №4. С 168-169.*

## **КОРРЕКЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕРОДОВЫМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

**И.А. Салов, А.В. Романовская**

*Саратовский государственный университет*

При тяжелых формах послеродового эндометриоза важную роль в патогенезе заболевания играют нарушения реологических свойств крови. Актуальным вопросом является поиск новых средств, обладающих комплексным действием для коррекции реологических нарушений.

**Цель исследования:** оценка эффективности гемореологических показателей при применении препарата реамберин 1,5% 400 мл (раствор для внутривенных инфузий) у больных с различной тяжестью проявления послеродового эндометрита.

### **Материал и методы**

Под наблюдением в палате интенсивной терапии гнойно-септического отделения 1-й Горбольницы г. Саратова находилось 79 родильниц в возрасте от 15 до 37 лет. В зависимости от выраженности клинических проявлений: симптомов интоксикации, гемодинамических нарушений, больные разделены на две группы. В 1-ю группу включены 52 женщины с выраженными признаками интоксикации: гектическая температура ( $38,9 \pm 0,7^\circ\text{C}$ ) с повторными ознобами, тошнота, рвота, гемодинамические нарушения, периорального и периорбитального цианоза, стойкая тахикардия, одышка. Во 2-й группе (27 человек) симптомы интоксикации менее выражены – гипертермия ( $37,8 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ), вялость, адинамия, снижение аппетита, тошнота, умеренная тахикардия.

В 1-й группе имели место серьезные гемодинамические нарушения по типу синдрома высокой вязкости крови – повышение вязкости крови при всех скоростях сдвига, вязкости плазмы до  $1,70 \pm 0,07$  мПа ( $p < 0,01$ ), увеличение гематокритного числа, фибриногена ( $p < 0,05$ ), резкое увеличение агрегации эритроцитов (ИДЭ) до  $2,053 \pm 0,06$  ( $p < 0,01$ ) на фоне снижения индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) до  $1,02 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), свидетельствуя о повышении жесткости эритроцитов, что уменьшает способность эритроцитов

обеспечивать адекватную капиллярную перфузию. Во 2-й группе эти изменения были менее выражены и проявляли себя только в сосудах микроциркуляторного русла, не затрагивая сосуды крупного калибра – вязкость плазмы увеличилась до 1,51 мПа ( $p < 0,05$ ), вязкость крови повышалась только при максимальных скоростях сдвига, т. е. в сосудах микроциркуляторного русла ( $p < 0,01$ ), не затрагивая сосуды крупного калибра ( $p > 0,05$ ), ИАЭ увеличился до  $1,80 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ), а ИДЭ и фибриноген в пределах нормы. При изучении функциональной активности тромбоцитов у больных с выраженными симптомами интоксикации, гемодинамическими нарушениями на фоне тромбоцитопении выявлено увеличение среднего радиуса тромбоцитов, с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов ( $p < 0,01$ ). Инфузионно-трансфузионная терапия больных с тяжелым послеродовым эндометритом должна включать в себя дезинтоксикационные препараты и препараты, нормализующие реологические свойства крови. Методом случайной выборки больные распределены на основную группу – 30 человек и группу сравнения – 22 человека. В основной группе применяли реамберин 1,5% по 400 мл/сут внутривенно капельно согласно инструкции в течение 5 дней, в группе сравнения – глюкозо-солевые растворы тоже в течение 5 дней.

## Результаты и выводы

К 5-му дню заболевания в гемореологические показатели значительно снизились: на фоне инфузионной терапии у пациентов основной группы отмечено снижение уровня фибриногена до  $207,3 \pm 10,4$  мг% ( $p < 0,05$ ), снижение вязкости плазмы до  $1,24 \pm 0,01$  мПа ( $p < 0,001$ ), снижение вязкости крови (при скорости сдвига 20 1/с) до  $5,35 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), при скорости сдвига 100 1/с до  $4,01 \pm 0,02$  мПа ( $p < 0,05$ ), при скорости сдвига 200 1/с до  $3,71 \pm 0,03$  мПа ( $p < 0,01$ ), снижение агрегации эритроцитов до  $1,33 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ). **Впервые установлено, что реамберин обладает антиагрегантными свойствами и должен использоваться в качестве реокорректора в программе инфузионной терапии синдрома высокой вязкости крови при различных патологических состояниях у рожениц – патент РФ «Применение реамберина 1,5% для инфузий в качестве реокорректора» № 2004113222 от 05.05.2005** убедительно доказывает, что применение реамберина позволило добиться более быстрой нормализации реологических свойств крови без дополнительного назначения других антиагрегантных препаратов, а поскольку он обладает и детоксикационным свойством, то можно избежать назначения нескольких препаратов и тем самым снизить стоимость лечения.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2003. №4. С. 70-72.*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО ВНУТРИУТРОБНОМУ ИНФИЦИРОВАНИЮ ПЛОДА**

**Н.Ю. Каткова, Н.А. Марьянова, В.В. Малышев**

*Нижегородская государственная медицинская академия*

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении данной патологии, внутриутробная инфекция (ВУИ) остается наиболее сложной для курации. Это обусловлено целым рядом причин: полиэтиологичностью патологии, трудностью антенатальной диагностики, многофакторным воздействием инфекционного агента на плод, отсутствием четкой корреляции между инфекционно-воспалительным заболеванием матери и плода, неоднозначным подходом к проведению лечебно-профилактических мероприятий у беременных и новорожденных. ВУИ является одной из главных причин ранней неонатальной заболеваемости и смертности. Одной из характерных проявлений ВУИ является фетоплацентарная недостаточность (ФПН). В патогенезе ФПН при инфекции основная роль отводится изменению морфофункционального состояния клеточных мембран вследствие активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В последние годы разработаны принципы терапии ВУИ и ФПН, однако поиск резервов повышения эффективности лечения данной патологии продолжается.

### **Цель исследования**

С целью нормализации антиоксидантной системы защиты (АОЗ) у беременных с ФПН из групп риска по ВУИ плода мы применили отечественный препарат реамберин (РА) 1,5% 400 мл (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) с оценкой его эффективности в комплексной терапии ФПН.

## **Материал и методы**

С обследование были включены 35 беременных их групп риска по ВУИ плода в сроки беременности 22-36 недель с наличием ФПН, средний возраст  $25,2 \pm 1,2$  года, практически у всех отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Более чем у 2/3 обследованных при исследовании содержимого цервикального канала выявлена ассоциативная микрофлора с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов.

Все женщины разделены на 2 группы: 1-я (15 женщин) – получавшие традиционную комплексную терапию ФПН, 2-я группа (20 женщин) получала РА по 400 мл внутривенно капельно через день № 3. Оценку эффективности проводили путем определения состояния АОЗ и ПОЛ, а также оценивали интенсивность маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) на основании данных доплерометрии при использовании УЗИ-сканера «SIM 5000 PLUS», «Aloka SSD 5500». Из экстрагенитальных инфекций отмечены хронический пиелонефрит, цистит, тонзиллит – 34,3, 40,45,7% соответственно. Самым распространенным осложнением гестации явилась угроза прерывания беременности – 82,9% случаев.

## **Результаты и обсуждение**

До начала исследования уровень ПОЛ был превышен в среднем: в 2,5 раза у 80% женщин 1-й группы и в 2,3 раза у 85% женщин 2-й группы. Общая антиокислительная активность (ОАОА) сыворотки крови была снижена на 86% в 1-й группе и 78% – во 2-й. При УЗ-сканировании: у 17,1% имелись признаки задержки внутриутробного развития плода, у 42,9% имелись нарушения показателей МППК: 1«А» стадия – у 20%, 1«Б» – 14,3%, 2-я стадия – у 8,6%.

На фоне проводимого лечения преждевременные роды произошли: у 20% беременных из 1 -й группы и у 10% – из 2-й группы. Несвоевременное отхождение вод во 2-й группе произошло в 1,3 раза реже (70% против 93,3%). Показатели ОАОА во 2-й группе возросли на 30%, а в 1-й группе только на 8%.

Показатели МППК во 2-й (у 2/3 беременных) группе улучшились на 33% по сравнению с первой группой (у 1/3 беременных).

Все пациентки перенесли введение РА хорошо, осложнений не отмечено.

Таким образом, реамберин является высокоэффективным средством для лечения ФПН у беременных из групп риска по ВУИ плода.

## **ПЕДИАТРИЯ**

*Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.*  
*2005. № 1. С. 20-25.*

# **ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ В ПЕРИОД РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ**

*Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, Е.В. Людовская*

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

Важнейшей проблемой современной перинатологии является поиск путей снижения перинатальной смертности, заболеваемости и ранней детской инвалидности. Перинатальные факторы обуславливают 70-80% заболеваний нервной системы, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации. Результаты многочисленных научных исследований и экспериментов по исследованию механизмов постгипоксического поражения ЦНС свидетельствуют о том, что лишь своевременное фармакологическое вмешательство в каскад инициированных гипоксией процессов может в ряде случаев предотвратить повреждение клеток нервной ткани, ограничить очаг поражения и улучшить неврологический исход. Всем этим требованиям соответствует отечественный препарат реамберин 1,5% – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург). Промежуток времени – «терапевтическое окно», в течение которого церебропротекторная терапия может оказаться эффективной и колеблется от 6 до 100 часов жизни, а по мнению большинства исследователей, ограничивается первыми 48 часами жизни.

### **Пациенты и методы**

Под нашим наблюдением находились 89 недоношенных детей со сроком гестации от 28 до 35 нед. и массой тела при рождении от 910 до 2900 г, оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 5-7 баллов, на 5-й минуте 6-8 баллов, родившихся в больнице № 8 г. Москвы в 2003-2004 гг. В исследование включены младенцы, родившиеся в недоношенном состоянии и нуждавшиеся в проведении реанимации и интенсивной терапии. Дети с пороками развития головного мозга и внутренних органов в данное исследование не включались.

В основную группу вошли 40 новорожденных, которым проводилась терапия реамберином (РА). Препарат вводился внутривенно с помощью инфузионного насоса вместе с раствором 5 или 10% глюкозы равномерно в течение суток со скоростью от 3 до 6 мл/час. Суточная доза составляла 5 мл/кг (75 мг/кг/сут – сукцинат натрия). Общая продолжительность инфузии – 5 суток.

Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа (18 новорожденных) – начали применение РА в первые 12 часов после рождения, 2-я группа (22 ребенка) – получили РА после 48 часов жизни.

В контрольную группу (3-я группа) вошли 49 новорожденных, которым проводилась посиндромная интенсивная терапия.

Все группы сравнения сопоставимы по факторам анте- и интранатального риска, сроку гестации, массе тела при рождении об оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте.

Тяжесть состояния у всех новорожденных в раннем неонатальном периоде обуславливалась сочетанием тяжелой дыхательной недостаточности (РДС, внутриутробная пневмония и др.) с нарушениями системной гемодинамики. Всем в связи с этим проводился комплекс мероприятий ИТ и реанимации: ИВ Л, инфузионная терапия, антибактериальная терапия и симптоматическая терапия.

Церебральная ишемия 2-3-й степени («Классификации перинатальных повреждений у новорожденных») была отмечена у детей во всех обследованных группах. Из сопутствующих диагнозов выявлено: НК, конъюгационная гипербилирубинемия, общий отечный и геморрагический синдромы.

За всеми новорожденными велся круглосуточный мониторинг, включавший регистрацию ЭКГ, АД,  $sO_2$ .

Нейросонография (НСГ) проводилась на 1, 3, 5 сут, а затем еженедельно или 1 раз в 2 недели по показаниям. Наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями (КОС, клиническое и биохимическое исследование крови, мочи и др.) проводилось динамическое наблюдение сывороточной концентрации нейроспецифических белков (НСБ) на 1, 7, 14, 28 сут жизни (нейроспецифической енолазы – NSE, глиофибрилярного кислого белка – GFAP, основного белка миелина – MBP). Количественное определение НСБ проводили с помощью иммуноферментного анализа на основе моноклональных антител (тест-система), разработанных в ГНЦССП им. В. П. Сербского.

## **Результаты исследования**

Продолжительность ИВЛ ( $O_2$  более 60%) в 1-й группе  $14 \pm 18,9$  часа, во 2-й группе  $27,5 \pm 34,1$  часа, и в группе контроля –  $30,6 \pm 28,7$  часа. Отличия во 2-й и контрольной группе минимальны. Неврологический статус: в 1-й группе – синдром угнетения с элементами возбуждения (44,5%), во 2-й и контрольной группах – синдром угнетения – 50 и 61% случаев соответственно. Частота неонатальных судорог была сопоставима: в 1-й – 33,3%; во 2-й – 31,8%; 26,5% – в контроле.

При динамическом НСГ установлено, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК/ИВК) регистрировались реже в 1-й (39%) и 2-й (45%), а в контроле – 54%, но тем не менее достоверной разницы по частоте их развития не выявлено. Но тяжелых ПВК/ИВК (III–IV степени) ни у одного ребенка из 1-й группы выявлено не было, во 2-й – 4,6%, в контроле – 8,3% случаев.

Очаговые ишемические поражения головного мозга в виде перивентрикулярных лейкомаляций (ПВЛ) при НСГ не обнаружены ни у одного ребенка из 1-й группы, во 2-й – 4,6%, в контроле – 14,3% случаев.

При анализе исследований НСБ отмечено, что у детей из 1-й группы, где регистрировались достоверно более низкие уровни GFAP, NSE, MBP не только во время проведения инфузионной терапии, но и после ее отмены.

### **Выводы**

1. Применение инфузионных растворов на основе сукцината натрия оказывает достоверный церебропротекторный эффект у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.
2. Церебропротекторные свойства реамберина наиболее выражены при его раннем назначении недоношенным новорожденным (в первые 12 часов). Положительные эффекты этой терапии сохраняются в течение всего неонатального периода.
3. Системное антигипоксическое и антиоксидантное действие реамберина позволяет сократить продолжительность ИВЛ и снизить частоту осложнений, связанных с его применением.
4. Применение реамберина достоверно снижает частоту возникновения ПВЛ у недоношенных новорожденных, нуждающихся в проведении ИВЛ и интенсивной терапии.

*Детская хирургия. 2003. № 6. С. 31-34.*

## **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

***В.В. Лазарев, В.А. Михельсон, И.А. Хелимская, Э.Г. Агавелян,  
О.В. Кошко, Л.А. Сафронова, Е.С. Болтунова, С.А. Румянцева***

*Кафедра хирургических болезней детского возраста  
(зав. акад. РАМН проф. Ю.Ф. Исаков) РГМУ,  
Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова  
(главный врач В.В. Попов), Москва*

Интраоперационное поражение головного мозга занимает в статистике анестезиологических осложнений лидирующее место. Основными причинами этих осложнений являются гипоксические состояния головного мозга, вызванные либо нарушением церебральной перфузии, либо гипоксемией различного генеза.

В результате поиска альтернативного и быстрого пути коррекции гипоксии и оксидантного стресса и, следовательно, церебральных и соматических расстройств предложено применение сукцинатов (солей янтарной кислоты), полностью удовлетворяющих всем требованиям коррекции перечисленных клеточных метаболических осложнений. Одним из наиболее перспективных отечественных препаратов на основе янтарной кислоты является 1,5% реамберин для инфузий (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург), обладающий высокой антиоксидантной и дезинтоксикационной активностью.

### **Цель исследования**

Оценка эффективности применения реамберина у новорожденных с целью устранения постнаркозной депрессии и активации (ускорения) периода восстановления адекватного спонтанного дыхания после ИВЛ.

### **Материалы и методы**

В исследование были включены новорожденные дети от 3 до 28 дней, которым выполняли операции грыжесечения и нефрэктомии. В зависимости от проводимого анестезиологического пособия были выделены 3 группы. В 1-й группе (15 человек) наркоз осуществлялся аппаратно-масочным способом –

ингаляцией газовой смеси фторотана, закиси азота и кислорода при спонтанном дыхании ребенка. Во 2-й (11 человек) и в 3-й (17 человек) группах анестезию проводили препаратами (натрия оксибутират и фентанил) из расчета дозы препарата на массу тела ребенка с интубацией трахеи и ИВЛ аппаратным способом. Для премедикации – метацин и реланиум.

Во всех 3-х группах за 10 мин до окончания операции внутривенно вводили реамберин в 2 мл/на 1 кг массы тела ребенка. Инфузию препарата осуществляли в течение 2 мин., в 3-й группе реамберин вводили дважды. Вторичная инфузия выполнялась через 10 мин после первого введения препарата. Пред началом введения препарата, во время его введения и в период восстановления сознания и адекватного самостоятельного дыхания осуществлялась церебральная оксиметрия (ЦО) монитором RedOx 2020 («Критикон»). При ЦО регистрировались и оценивались показатели: tHb – общий гемоглобин, HHb – дезоксигемоглобин, O<sub>2</sub>Hb – оксигемоглобин, RSAT – регионарная сатурация гемоглобина кислородом, Cytaa3 – окислительно-восстановительный статус цитохромоксидазы. Помимо ЦО – контроль ЧСС, АД (систолического, среднего, диастолического), капнометрия (ETCO<sub>2</sub>), определение напряжения газов крови. При оценке скорости восстановления сознания и адекватного дыхания учитывалось время, необходимое для восстановления этих функций с момента окончания операции и начала вывода из наркоза.

### **Результаты**

По данным ЦО у детей 1-й группы отсутствовали какие-либо изменения оцениваемых показателей и на фоне введения реамберина имели стабильный характер. Следует отметить, что все данные ЦО имели ожидаемый характер, поскольку в этом случае не использовались нейролептики и наркотические средства. У 2-й группы детей после однократного введения реамберина отмечалось невыраженное, но стабильное повышение уровня RSAT, составлявшее в среднем 4,2% к 5-й минуте после введения реамберина с дальнейшей стабилизацией значений. Помимо увеличения RSAT в перикортикальных отделах отмечено незначительное повышение содержания O<sub>2</sub>Hb и снижение HHb. Другие показатели не изменялись.

Боле выраженные изменения были в 3-й группе: после вторичного введения реамберина значения RSAT продолжали повышаться на протяжении всего периода их регистрации и к оценки составило 8,7% по сравнению со значениями на момент первого введения реамберина. Уровень tHb динамично увеличивался после вторичного введения реамберина на 8,9%, что свидетельствовало о повышении перфузии головного мозга, содержание O<sub>2</sub>Hb также повышалось, а HHb – снижалось. Изменения значений Cytaa3 были невыраженные, но имелась тенденция к увеличению восстановленной фракции данного фермента, что можно связать с активацией метаболических процессов в головном мозгу на этапе постнаркозного пробуждения. Таким образом, оценивая результаты во всех трех группах, можно прийти к выводу, что наибольшую эф-

эффективность реамберин показал во 2-й и 3-й группах, где применялись препараты атаралгезии. Восстановление сознания и адекватного спонтанного дыхания сократилось по времени в 1,5 раза, что доказывает эффективность применения реамберина при использовании нейролептиков и наркотических анальгетиков. Никаких осложнений на введение реамберина во всех трех группах не выявлено. Показатели системной гемодинамики ни в одной из обследованных групп не претерпевали существенных изменений.

**Использовать реамберин для устранения постнаркозной депрессии целесообразно согласно схеме:** рекомендуется двукратная медленная инфузия реамберина в течение 2 мин внутривенно в дозе 2 мл/кг массы тела ребенка с интервалом 10 мин после первого введения, которое выполняется за 10 мин до окончания оперативного вмешательства.

## **ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

*Трансфузиология. 2002. №4. С. 68-71.*

### **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАЗИСНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РЕАМБЕРИНОМ В ПРАКТИКЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

*О.Н. Савельев, А.В. Болозович, В.Ф. Антюфьев*

*Областная больница восстановительного лечения «Озеро Чусовское»,  
г. Екатеринбург, Россия.*

Термин «Восстановительная медицина», как направление медицинской науки, появился в 1992 г., когда стало очевидным, что в динамике общественного здоровья населения РФ превалирует тенденция увеличения заболеваемости и смертности. В процессе становления восстановительная медицина приняла на вооружение новейшие технологии и развивает новое направление – восстановление важнейших функций организма у больных, уже имеющих заболевание и, тем более, переживших катастрофу (мозговую или сердечную), направлена как на долечивание и предупреждение, так и на максимальное восстановление жизненно важных функций и функциональных резервов организма.

Толчком к исследованию подходов к терапии этой группы больных, на наш взгляд, послужило появление на рынке нового препарата реамберин (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) из группы детоксицирующих веществ – метаболических антигипоксантов, производных янтарной кислоты, отвечающих всем требованиям по безопасности применения, а также обладающих уникальным свойством «метаболической клеточной реанимации».

**Цель исследования** состоит в обосновании возможности применения реамберина в качестве базисной инфузионной терапии у больных сосудистого профиля на этапе восстановительного лечения 45 больным, средний возраст которых составлял  $52 \pm 13$  лет. Было проведено 297 инфузий препарата (в общей сложности перелито 118,8 литра). Реамберин применяли ежедневно, внутривенно, капельно в дозе от 200 до 800 мл / сут со скоростью 3,5-4,5 мл/мин. Курс лечения в зависимости от вида патологии составлял 5-11 инфузий реамберина в общей дозе 2000-4400 мл, содержащих 30-66 г сукцината.

Инфузионная терапия реамберином проводилась на фоне базовой медикаментозной терапии: у кардиологических больных – пролонгированными нитратами,  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами ангиотензин-превращающего фермента, дезагрегантами; у неврологических больных – венотониками, ноотропами. Реамберин в 14 случаях комбинировался с рибоксином, кавинтоном, большими дозами парацетама и витаминами группы «В» в одном флаконе, а также параллельными инфузиями озонированного 0,9% раствора NaCl и внутривенным низкоинтенсивным лазерным облучением крови.

С целью метаболической инфузионной подготовки к электрическим методам прерывания постоянных и пароксизмальных нарушений ритма (электрическая деполяризация сердца под внутривенным тиопенталовым наркозом и чреспищеводная сверхчастотная программированная электро-стимуляция сердца) базисная терапия реамберином осуществлена у 4 больных. Заслуживает внимания, что у 6 кардиологических больных, у которых основная патология осложнилась полиорганной недостаточностью, базисная инфузионная терапия реамберином комбинировалась с плазмоферезом (ПФ), проводимым на сепараторе крови «Autopheresis – C» фирмы «Baxter» (США) с плазмопотерей  $780 \pm 100$  мл до 4 раз на курс с перерывом между процедурами в 1-2 дня. Переливания реамберином осуществляли как до сеанса ПФ (инфузионная преднагрузка), так и после ПФ (возмещение), в объеме 800 мл препарата.

**Контрольной группой** служили 50 больных после прямой хирургической реваскуляризации миокарда и 30 больных, перенесших ОНМК и получавших традиционную базисную инфузионную терапию растворами 0,9% NaCl и 5% глюкозы.

**В результате проведенного исследования было выявлено**, что во время инфузий реамберином со скоростью 3,5 мл/мин – побочных реакций не отмечено; при скорости введения 4 мл/мин – у 5 пациентов наблюдалось ощущение привкуса масла, металла во рту. При скорости введения выше 4-4,5 мл/мин в 2 случаях отмечалось ощущение жара и покраснения кожи лица, а в 3 случаях – кратковременное увеличение ЧСС на 10-15 уд/мин. Эти реакции носили кратковременный характер и полностью исчезали при снижении скорости введения препарата до 3-3,5 мл/мин.

Применение реамберином продемонстрировало отсутствие каких-либо осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном постинфузионном периодах, нормализацию основных биохимических показателей (трансаминаз, билирубина, мочевины – в случаях, когда они были повышены), регресс очаговой неврологической и кардиологической симптоматики, снижение ЧСС, антиаритмический и гипотензивный эффекты, выраженное дезинтоксикационное действие, значительное улучшение общего состояния пациентов. Аналогичных эффектов в контрольной группе не наблюдалось. Таким образом, первый опыт применения реамберином в восстановительной медицине открывает перспективу базисной инфузионной терапии плазмозаменителями 4-го поколения.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЯ IV ПОКОЛЕНИЯ РЕАМБЕРИНА В ПРАКТИКЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*В.Б. Аретинский, В.Ф. Антюфьев, А.В. Болозович*

*Областная больница восстановительного лечения «Озеро Чусовское»,  
г. Екатеринбург, Россия (E-mail: chusovskoe@mail.sco.ru)*

Восстановительная медицина принимает на вооружение новейшие технологии. Эти технологии у больных, уже переживших катастрофу (мозговую или сердечную), направлены как на долечивание, так и на предупреждение повторных катастроф и осложнений и на максимальное восстановление жизненно важных функций с активизацией функциональных резервов организма. В этом аспекте достаточный интерес представляет применение реамберина, как базисного инфузионного кристаллоидного раствора со свойствами энергетически активного препарата, в периоде долечивания больных, перенесших острый инфаркт, коронарное шунтирование (КШ), острые расстройства мозгового кровообращения, непосредственно после проведенного лечения в профильных лечебных учреждениях, оказывающих неотложную помощь. Разработанный в ООО НТФФ «Полисан» реамберин имеет в своем составе активные метаболические компоненты. Препарат может выполнить задачу восстановления и активации функциональных резервов организма. Учитывая это обстоятельство, нами в процессе восстановительного лечения кардиологических и неврологических больных в качестве базисной инфузионной терапии была разработана методика применения отечественного плазмозаменителя IV поколения – 1,5% раствора реамберина, имеющего в своем составе сукцинат натрия. В нашей клинике эта методика применяется в течение полутора лет, после окончания ее «пилотной» апробации.

**Цель настоящего сообщения** состоит в обосновании возможности применения реамберина в качестве базисной инфузионной терапии у больных, перенесших сердечные и мозговые катастрофы, на этапе восстановительного лечения. Мы применили 1,5% изоосмолярный, сбалансированный по основным ионам к плазме крови раствор реамберина в качестве базисной инфузионной терапии 425 больным (186 женщин и 239 мужчин), средний возраст которых составлял  $49 \pm 4$  года. Препарат применялся на этапе долечивания после аортокоронарного шунтирования и инфаркта миокарда у 36 человек; при остром коронарном синдроме и стенокардии напряжения у 20 человек; при

ишемической болезни сердца с недостаточностью кровообращения II-Б у 16 человек; при нарушениях сердечного ритма у 56 человек; при гипертонической болезни с поражением сердца и НК у 136 человек. В периоде долечивания после инфаркта мозга – 30 человек. Заболевания нервной системы: дисциркуляторная энцефалопатия, синдром позвоночной артерии, остаточные явления ЗТЧ, рассеянный склероз, полинейропатии – 135 человек; хронические заболевания пищеварительной системы – 86 человек. В нашей клинике проведено 3450 инфузий препарата.

Реамберин применяли ежедневно внутривенно, капельно в дозе от 200 до 800 мл в сутки с объемной скоростью 3,5 – 4,5 мл/мин. Курс лечения, составлял 5-11 инфузий реамберина в общей дозе 2000 – 4400 мл, т. е. 30-66 г сукцината натрия. Во время инфузии со скоростью 3,5 мл/мин реакций не отмечалось; при скорости 4 мл/мин у 76-и пациентов наблюдалось ощущение привкуса масла, металла. При скорости более 4,5 мл/мин отмечалась гиперемия лица и кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений на 10-15 уд/мин в 112 случаях. Реакции носили кратковременный характер и исчезали после снижения объемной скорости переливания до 3-3,5 мл/мин. Учитывая наш опыт, мы можем утверждать и целесообразность использования инфузий реамберина в комбинации с озонированием крови и применением внутривенного низкоинтенсивного лазерного облучения крови.

Мы достаточно широко используем метод автоматического аппаратного плазмафереза (ПФ) в восстановительном лечении сосудистых заболеваний сердца и головного мозга, основанный на элиминации ряда биологически активных веществ, деплазмировании форменных элементов и дренаже тканей. Нами в качестве плазмозамещения были осуществлены переливания реамберина.

Универсальное влияние реамберина на клетку сочетается с функцией плазмозамещения в объемном аспекте. Плазмаферез проводился на сепараторе крови «Autopheresis – C» фирмы «Baxter» (США) с плазмопотерей  $780 \pm 100$  мл до 4 раз на курс с перерывом между процедурами в 1-2 дня. Переливания реамберина осуществляли как до сеанса ПФ (инфузионная преднагрузка), так и после ПФ (возмещение), в объеме 800 мл препарата. Проведено 119 процедур плазмафереза 38 больным, из них 30 после операции КШ, перенесенного инфаркта сердца и гипертонической болезни. На фоне комбинации метода плазмафереза с плазмозамещением реамберинотом отмечалась суммация положительных эффектов плазмафереза и инфузионной терапии реамберинотом. Отмечался значимый регресс коронарных приступов до полного исчезновения, снижение функционального класса стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке. Достоверно улучшались биохимические показатели крови (липиды, билирубин, мочевины). Противоишемический, кардиотропный и метаболический эффекты реамберина проявлялись уже после 1 -й процедуры плазмафереза с реамберинотом. При гипертонической болезни рано происходила стабилизация АД на антигипертензивных препаратах, в ряде случаев

увеличивалась чувствительность к ним, что позволяло снижать дозы антигипертензивных средств. Регресс недостаточности кровообращения происходил без наращивания дозы диуретиков. Отмечалась нормализация регулирующих влияний вегетативной нервной системы при НЦДТ с нормализацией гипотонии, уменьшение головных болей, болей в прекардиальной области, улучшение памяти, концентрации внимания, нормализация сна. Отмечался регресс очаговой неврологической симптоматики, увеличение дистанции до перемежающейся хромоты при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей. В качестве сравнительной группы мы проанализировали результаты лечения 197 пациентов после прямой хирургической реваскуляризации миокарда, без применения реамберина. Все больные получали традиционную медикаментозную терапию коронарной болезни с ежедневными инфузиями 200-400 мл «поляризующей смеси». Положительная динамика на ЭКГ, увеличение толерантности к нагрузке, прекращение эктопической активности у получавших реамберин наблюдались достоверно чаще и быстрее, чем в контрольной группе. Примечательно, что у данной категории пациентов уменьшались сроки разрешения основных проявлений и постперикардитомического синдрома.

**Выводы.** Таким образом, наш опыт применения реамберина в восстановительной медицине показал безопасность, эффективность и перспективность базисной инфузионной терапии реамберином при состояниях, требующих активного восстановления функций органов и систем организма.

## **ТОКСИКОЛОГИЯ И НАРКОЛОГИЯ**

*Анестезиология и реаниматология. 2003. №2. С. 51-54.*

### **ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ГИПОКСИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ**

*Г.А. Ливанов, В.В. Мороз, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин,  
А.Ю. Андрианов, В.Г. Базарова*

*НИИ общей реаниматологии, Москва, Институт токсикологии  
Минздрава РФ, Санкт-Петербург,  
СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе*

Гипоксия является ведущим фактором формирования необратимых поражений при критических состояниях в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами. Работы, выполненные ранее, свидетельствуют о том, что восстановление метаболических процессов в организме больных в постгипоксической коме может быть достигнуто путем применения лекарственных препаратов, содержащих сукцинат. Однако при отсутствии адекватного увеличения кислородного баланса организма это не только станет препятствием на пути обеспечения полноценного эффекта терапии, но и может привести к обратным последствиям. В то же время известно, что перфторуглероды способны повышать кислородный баланс у этой группы больных.

#### **Цель работы**

Изучение клинической эффективности препаратов, содержащих сукцинат, – реамберина и цитофлавина, а также их сочетания с перфтораном (ПФ) у больных в критическом состоянии вследствие острых отравлений нейротропными ядами (ООНЯ).

#### **Материал и методы**

В исследование включено 104 больных с тяжелыми формами ООНЯ. Тяжесть состояния больных определялась глубиной поражения мозга (кома II-III степени) и длительностью пребывания в критическом состоянии. 1-я группа: 32

пациента, в интенсивную терапию (ИТ) были включены реамберин (РА) и цитофлавин (Ц); 2-я – группа сравнения, 28 пациентов, получавших традиционную ИТ; группа исследования, 3-я – 24 наиболее тяжелых больных, длительность пребывания в коме которых была более 20 часов (неэффективная ИВЛ со 100% кислорода в дыхательной смеси в течение 1 часа), им в процессе лечения применяли ПФ и Ц; 4-я группа – 20 аналогичных 3-й группе пациентов, получавших традиционную ИТ (группа сравнения для 3-й группы).

Сопоставимость групп обеспечивалась исключением из групп пациентов, имеющих тяжелую сердечно-сосудистую патологию, дыхательную патологию, злокачественные новообразования; лиц младше 18 и старше 60 лет; в группу исследования не включали больных артериальной гипотонией, рефрактерных к адреномиметикам.

Больным 1-й группы инфузию РА проводили по 400 мл 2 раза в сутки, Ц – вводили 1 раз в сутки в объеме 10 мл на 400 мл 5-10% глюкозы. У лиц 3-й группы ПФ вводили 1 раз при поступлении в стационар в объеме 400 мл внутривенно капельно. После инфузии ПФ вводили Ц 1 раз в сутки в объеме 10 мл на 400 мл 5-10% глюкозы. Начиная со 2-х суток в ИТ использовали инфузию Ц, его вводили 2 раза в сутки в объеме 10 мл на 400 мл 5-10% глюкозы в течение 5 суток.

Кислородный баланс и КОС исследовали на момент поступления, через 1 час после введения П и Ц, на 2-е и 3-и сутки нахождения больных в стационаре. Определяли парц. напр.  $O_2$  ( $pO_2$ ) и  $CO_2$  ( $pCO_2$ ) в выдыхаемом воздухе, артериальной и смешанной венозной крови, рН артериальной и смешанной венозной крови. Расчетные параметры газообмена, системы транспорта кислорода и КОС определяли по формуле Г. А. Рябова. Уровень лактата и пирувата определяли на 1, 2 и 3-и сутки.

Спонтанную биоэлектрическую активность регистрировали с помощью ЭЭГ по стандартной методике.

Уровень аутоантител к NMDA-подтипам глутаматных рецепторов определяли на 1,3, 5 и 7-е сутки и проводили модифицированным методом ELISA с помощью CI-теста.

В эритроцитах определяли показатели системы глутатиона и ПОЛ: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп (SH) белков, малонового диальдегида (МДА), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионапероксидазы (ГП) и каталазы.

Уровень эндогенной интоксикации оценивали путем определения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и концентрации олигопептидов в артериальной, смешанной венозной крови и моче. Уровень  $\alpha_2$ -макроглобулина определяли на 1-е и 3-и сутки.

## **Результаты и обсуждение**

При включении Ц и РА в ИТ отмечали уменьшение времени пребывания больных в коматозном состоянии и на ИВЛ, более быстрое восстановление

регулирующей функции ГМ, что не могло не сказаться на состоянии больных. Время пребывания больных в ОРИТ 1-я группы  $53,4 \pm 4,3$  часа (2-я группа-контроль –  $69,1 \pm 3,6$  часа), при этом данные клинического течения согласовались с данными исследуемых показателей. Наиболее четко положительные эффекты включения Ц и РА в терапию больных с ООНЯ проявились на уровне тканевого компонента транспорта кислорода и кислородного баланса организма: увеличение коэффициентов утилизации, потребления и использования кислорода в условиях тканевой гипоксии. Отмечено снижение интенсивности протекания процессов ПОЛ, восстановление глутатион-дисульфидного статуса клетки, повышение содержания ВГ, каталазы, ГП. Вызванные изменения являлись результатом нормализации функционирования клеточных мембран, повышения адаптации организма к экстремальному воздействию гипоксии и еще одним фактором снижения эндогенной интоксикации при применении Ц и РА. Однако анализ группы умерших больных, в ИТ которых был включен Ц показал, что эта терапия оказалась неэффективной по причине несостоятельности кислородтранспортных систем даже на фоне ИВЛ с подачей 100% кислорода в дыхательной смеси и кардитонической поддержкой. Это побудило включить в комплекс ИТ этих больных наряду с Ц препарат с кислородтранспортной функцией – ПФ (3-я группа). При оценке состояния больных 3-й группы отчетливые и достоверные изменения были отмечены уже через 1 час после инфузии ПФ и Ц: повышение  $pO_2$  в артериальной крови и улучшение перфузии в тканях благодаря свойствам ПФ, которое на фоне действия Ц позволило максимально быстро скорректировать явления тканевой гипоксии, реально снизить явления энергодефицита, что имеет важнейшее значение у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Данные лабораторных исследований полностью подтверждают, что после совместного использования ПФ и Ц: отмечено повышение потребления кислорода, артериовенозной разницы по кислороду, коэффициентов использования и утилизации кислорода. Достоверное снижение уровня лактата и пирувата у больных 3-й группы свидетельствует об уменьшении проявления тканевой гипоксии с  $4,3 \pm 0,77$  (в начале лечения) до  $2,84 \pm 0,57$  ммоль/л (на 2-е сутки), в то время как в 4-й группе он нарастал с  $3,95 \pm 0,47$  ммоль/л (в начале лечения) до  $4,52 \pm 0,68$  ммоль/л (на 2-е сутки). В дальнейшем эти показатели в 3-й группе продолжили снижение,  $2,2 \pm 0,47$  ммоль/л (3-и сутки), в то время как в контроле (4-я группа), они оставались повышенными,  $4,12 \pm 0,45$  ммоль/л.

Факт повышения кислородного баланса при совместном применении ПФ и сукцината (Ц) установлен впервые. Благодаря максимально быстрой и эффективной коррекции гипоксических поражений совместное использование ПФ и Ц позволяет нарушить цепь патологических событий при ООНЯ, связанных с глубоким угнетением и нарушением метаболизма ЦНС, усугублением гипоксии, которая приводит к прогрессированию нарушений тканевого метаболизма, КОС, снижению активности систем антиоксидантной и

антирадикальной защиты и активации ПОЛ. Отмечено снижение факторов вторичной аутоагрессии, преимущественно в эритроцитарном звене, концентрации олигопептидов преимущественно в артериальной крови, при сохраняющейся высокой антипротеолитической активности (повышение  $\alpha$ 2-макроглобулина и тенденция к нарастанию олигопептидов в моче), что позволяет предположить, что использование схемы ПФ и Ц, с дальнейшим использованием Ц в ИТ позволяет сохранить антипротеолитический потенциал, тем самым предотвращая прогрессирование эндотоксикоза.

### **Выводы**

1. Проведенные исследования показали, что при совместном применении перфторана и сукцината (цитофлавина) у больных острыми отравлениями нейротропными ядами, осложненными постгипоксической комой, фармакотерапия, направленная на коррекцию транспорта кислорода и восстановление энергетического обменного баланса, позволяет сохранить жизнь даже в тех случаях, когда традиционная терапия, как правило, приводила к летальному исходу.
2. Препаратами выбора для коррекции энергетического и обменного баланса вследствие гипоксии при преимущественном поражении ГМ являются субстратные антигипоксанты, содержащие сукцинат (реамберин, цитофлавин).
3. Препаратами выбора при неэффективности восстановления кислородотранспортных систем методами традиционной ИТ является совместное использование перфторана и сукцината (цитофлавина).

*Анестезиология и реаниматология. 2001. №4. С. 28-31.*

## **КОРРЕКЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРЕПАРАТОМ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ (РЕАМБЕРИНОМ) В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

*Г.А. Ливанов, С.А. Куценко, Б.В. Батоцыренов, С.И. Глушков,  
Т.М. Новикова, А.Н. Лодягин*

*Институт токсикологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург,  
СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,  
Военно-медицинская академия, МАПО, НТФФ «Полисан»,  
Санкт-Петербург*

**Цель работы:** оценка влияния реамберина (РА) 1,5% раствор 400 мл (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) на течение интоксикации и свободнорадикальные процессы при острых отравлениях веществами нейротоксического действия (ООВНД).

### **Материал и методы**

В исследование включены 66 пациентов (41 мужчина, 25 женщин), поступивших с диагнозом ООВНД снотворными, нейролептиками, антидепрессантами, этанолом и его суррогатами) в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, они были разделены на 2 группы: 1-я группа (35 человек) – наряду со стандартной ИТ получали РА по 400 мл внутривенно капельно медленно первые двое суток нахождения в ОРИТ; 2-я группа (31 человек) – больные, получавшие только стандартную ИТ.

Сопоставимость групп обеспечивалась исключением из групп пациентов, имеющих тяжелую сердечно-сосудистую патологию, дыхательную патологию, патологию ЦНС, злокачественные новообразования; лиц младше 18 и старше 60 лет, отсутствием достоверных различий по полу.

Кислородный баланс и КОС исследовали на момент поступления, через 1 час после введения П и Ц, на 2-е и 3-и сутки нахождения больных в стационаре. Определяли парц. напр.  $O_2$  ( $pO_2$ ) и  $CO_2$  ( $pCO_2$ ) в выдыхаемом воздухе, артериальной и смешанной венозной крови, pH артериальной и смешанной

венозной крови. Расчетные параметры газообмена, системы транспорта кислорода и КОС определяли по формуле Г. А. Рябова. Уровень лактата и пирувата определяли на 1, 2 и 3-и сутки.

В эритроцитах определяли показатели системы глутатиона и ПОЛ: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп (SH) белков, малонового диальдегида (МДА), глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы, глутатионапероксидазы (ГП) и каталазы.

### **Результаты и обсуждение**

Использование РА приводило к уменьшению длительности коматозного состояния от  $58,28 \pm 3,21$  часа (во 2-й группе) до  $32,03 \pm 3,58$  часа; достоверные отличия отмечены также в длительности пребывания пациентов в ОРИТ:  $52,74 \pm 3,5$  часа (1-я группа) и  $76,14 \pm 3,38$  часа (2-я группа). В 1-й группе умерли 4 пациента из 35, во 2-й – умерли 8 пациентов из 31.

На момент поступления у всех пострадавших отмечено нарушение функции внешнего дыхания с развитием комы II-III степени. Недостаточность кислородтранспортных систем подтверждалась исследованием газового состава крови. На 2-е сутки инфузии РА отмечалось достоверное повышение показателей потребления и использования кислорода, как по сравнению с исходными, так и от показателей больных 2-й группы, где на 2-е сутки отмечено снижение этих показателей (потребления и использования кислорода), что свидетельствовало о прогрессировании гипоксии у больных 2-й группы в отличие от 1-й. На 3-и сутки эти показатели (потребления и использования кислорода) в 1-й группе пришли к норме, а у больных 2-й группы оставались низкими. Повреждение тканевого компонента транспорта кислорода характеризовалось снижением  $KVO_2$  и  $avDO_2$ . После инфузии РА эти показатели достоверно повысились, что свидетельствовало о нормализации усвоения кислорода тканями. Во 2-й группе на 2-е сутки отмечалось снижение  $avDO_2$ , что говорило о прогрессировании нарушений тканевого компонента транспорта кислорода. Нарушения процессов доставки и утилизации кислорода в тканях наряду с процессами биотрансформации ксенобиотиков системой микросомальных монооксигеназ лежат в основе активации свободнорадикальных процессов и истощения резервов антирадикальной защиты.

В эритроцитах больных на момент поступления отмечалось снижение ВГ и повышение уровня МДА. Через 12 часов после инфузии РА в 1-й группе наблюдалось достоверное повышение ВГ с  $0,686 \pm 0,120$  до  $1,140 \pm 0,131$  ммоль/г гемоглобина (у больных 2-й группы этого не отмечено), содержание же МДА у больных 1-й группы через 12 часов после инфузии РА достоверно снизилось (в 1,31 раза). Таким образом, использование РА в терапии больных с ООВНД приводило к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ. Также РА оказал положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты – ГП (40,5% ниже нормы) и каталазы (29,2% ниже нормы) на момент поступления и повышалась через 12 часов после инфузии РА

полностью нормализовалась, а уровень каталазы повышался на 16,1%, хотя и не достигал уровня, характерного для здоровых лиц, но превышал показатели больных из 2-й группы на 22,3%. Восстановление активности каталазы объясняется участием сукцината в поддержании тиолдисульфидного равновесия в клетке – применение РА вызвало положительную тенденцию к росту SH-групп.

## **Выводы**

1. Применение реамберина в программе ИТ у больных с ООВНД ведет к уменьшению длительности пребывания больных в ОРИТ и уменьшению общей летальности.
2. Реамберин оказывает антиоксидантное действие, заключающееся в снижении интенсивности протекания процессов ПОЛ, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлении тиолдисульфидного статуса клетки, повышении активности антипероксидантных ферментов (каталазы и глутатионпероксидазы).

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И. И. Мечникова. 2004. №2. С 113-116.*

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ**

*Ю.П. Орлов, В.Г. Тонконог, С.И. Блауман, Э.Я. Гизатулин*

*МУЗ ГКБСМП № 1, Центр лечения острых отравлений, г.Омск*

Известно, что прием внутрь концентрированной уксусной кислоты влечет за собой, наряду с местным деструктивным воздействием агрессивного химического вещества на ткани с развитием абсолютной гиповолемии и экзотоксического шока, резорбтивное действие на организм, следствием которого является развитие внутрисосудистого гемолиза, токсической коагулопатии, гепато- и нефропатии. Глубокая деструкция тканей с накоплением большого количества продуктов ПОЛ приводит к повышению потребности в огромном количестве внутриклеточных макроэргов и недостаточному для репаративных процессов обеспечению кислородом клетки. В данной ситуации препарат реамберин (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) является препаратом выбора в лечении данной категории больных.

### **Цель исследования**

Изучение влияния реамберина на функциональное состояние печени в комплексной терапии с тяжелыми отравлениями уксусной кислотой.

### **Материал и методы**

В данное исследование включено 30 пациентов с тяжелыми отравлениями уксусной кислотой, возрастом от 10 до 36 лет. Пациентам основной группы (12 человек) в терапию был включен реамберин. Пациенты 2-й группы (группа сравнения – 18 человек) получали только базисную терапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести отравления.

Пострадавшие с алкогольной зависимостью и хроническими заболеваниями печени в исследование включены не были.

1,5% раствор реамберина вводился внутривенно капельно по 400 мл/сутки в течение первых 5 дней после отравления **только после выведения больных из состояния экзотоксического шока и патологической гипердинамии, купирования внутрисосудистого гемолиза и восстановления адекватного диуреза.**

Общая схема лечения для обеих групп: инфузионная терапия с целью восполнения ОЦК, устранение электролитных нарушений, гемостатическая терапия (инфузия свежезамороженной плазмы) и симптоматическое лечение.

Перед назначением терапии и в динамике (через 12 часов) оценивались биохимические показатели крови (АсТ, АлТ, билирубин, тимоловая проба, уровень фракций средних молекул – ФСМ).

## **Результаты и обсуждение**

У больных 2-й группы угнетение печеночных функций сохранялось в течение всех 4-5 суток с момента химической травмы, у больных из основной группы, на фоне терапии реамберином, период полного восстановления функции печени происходил на 2-3-и сутки.

## **Выводы**

1. Включение реамберина в комплексную терапию больным с острым отравлением уксусной кислотой позволяет в кратчайшие сроки восстановить функцию печени.
2. Использование реамберина нужно начинать только после полного устранения явлений экзотоксического шока, ОСС и ДН, восстановления адекватной микроциркуляции и диуреза.
3. Применение реамберина целесообразно проводить и в дальнейшем с целью ускорения процессов репарации поврежденных органов и тканей.

УДК 617.7: 616.36-053.1 -07-08: 572.14 © Шаповалов К.А., 2004

## **ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*К.А. Шаповалов*

*Луганский областной наркологический диспансер*

### **Вступление**

Многоплановое негативное влияние продуктов деградации алкоголя на функциональное состояние паренхимы печени проявляется многообразными сдвигами биохимических показателей. Поражение печени является одним из характерных признаков патогенного действия алкоголя на организм, поскольку более 75% поступившего этанола метаболизируется в печени, а продукты деградации этилового спирта в 3-4 раза более токсичны, чем сам этанол. Характерным считается снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется гипоальбуминемией, типичной для больных хроническим алкоголизмом и нарастающей по мере углубления хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Наиболее выраженный дисбаланс белкового состава крови имеет место при алкогольном циррозе печени в фазе декомпенсации с наличием портальной гипертензии и выраженным цитолитическим синдромом, при этом общепринятые методы лечения не обеспечивают существенных позитивных изменений в белковом составе сыворотки крови. При наличии ХАИ происходит активация процессов ПОЛ и истощение пула жирорастворимых антиоксидантов, вследствие чего стабильность клеточных мембран существенно снижается. Известно, что в целом нарастание степени поражения печени у больных ХАИ происходит параллельно с увеличением общей продолжительности алкоголизации и суммарной дозой принятого за этот период алкоголя. Это доказывается изучением содержания в крови органоспецифических ферментов печени, в частности сорбитолдегидрогеназы (СДГ). Имеет место четкая зависимость между активностью СДГ и продолжительностью злоупотребления алкоголем. Поскольку СДГ выявляется в крови только при наличии патологии

печени, нарастание ее активности в крови в достаточной степени ясно свидетельствует об углублении явлений дистрофии гепатоцитов у больных ХА.

В этом плане наше внимание привлекла возможность использование реамберина. Реамберин улучшает функциональную активность печени, способствуя процессам репаративной регенерации гепатоцитов, активизирует антиоксидантную систему ферментативного звена, обладая мембраностабилизирующим эффектом и антиоксидантными свойствами.

### **Цель работы**

Целью работы было изучение эффективности реамберина (НТФФ «Полисан» г. Санкт-Петербург) на показатели перекисного окисления липидов при патологии печени у больных с ХАИ.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 78 пациентов. Все обследованные были под наблюдением нарколога и выявляли желание прекратить злоупотребление алкоголем. Все пациенты были разделены на две группы (основная и сопоставления), которые были рандомизованы по возрасту, алкогольному анамнезу и характеру выявленной сопутствующей патологии. Группу сопоставления составили 40 пациентов.

Пациенты основной группы дополнительно к общепринятому лечению получали реамберин по 200 мл внутривенно 2 раза в день на протяжении 5-7 дней. Пациенты группы сопоставления получали только общепринятое лечение без включения реамберина.

Изучали концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК). Содержание МДА и ДК в сыворотке крови определяли спектрофотометрически согласно методике.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

В результате проведенных исследований и клинических наблюдений было установлено, что применение реамберина при лечении больных способствует более быстрой ликвидации клинической симптоматики поражения печени.

Так, у больных основной группы, которые дополнительно к общепринятому лечению получали реамберин, отмечалось существенное сокращение продолжительности сохранения клинической симптоматики, в сравнении с группой сопоставления. Таким образом, включение реамберина в комплексную терапию больных с ХАИ способствует сокращению продолжительности сохранения клинической симптоматики.

При этом установлено, что в обеих группах обследованных больных до начала проведения лечения были однотипные сдвиги со стороны биохимических показателей. Они характеризовались повышением содержимого в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК. В основной группе больных концентрация МДА в этот период составляла  $9,3 \pm 0,3$  мкмоль/л при норме  $3,2 \pm 0,2$  мкмоль/л, то есть

была в среднем в 2,9 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ). В группе сопоставления концентрация МДА составляла в среднем  $9,6 \pm 0,25$  мкмоль/л, то есть была в 3 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ). Концентрация ДК была повышена у всех обследованных и составляла в среднем  $18,5 \pm 0,3$  мкмоль/л в основной группе, что было в 3 раза выше нормы ( $6,2 \pm 0,15$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). В группе сопоставления концентрация ДК в крови больных составляла до проведения лечения  $17,9 \pm 0,25$  мкмоль/л, то есть была в 2,9 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, до начала проведения лечения в обеих группах обследованных больных с ХАИ имели место существенные сдвиги со стороны биохимических показателей, которые характеризовались значительным повышением концентрации в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК, которое свидетельствовало о наличии метаболических нарушений у данных пациентов.

После завершения курса лечения в основной группе больных отмечены снижения показателей ПОЛ – МДА и ДК к верхней границе нормы ( $P > 0,05$ ). В группе сопоставления также отмечены снижения концентрации продуктов ПОЛ – МДА и ДК в крови, однако менее выраженные, чем у больных основной группы. Поэтому у пациентов группы сопоставления сохранялось достоверное повышение концентраций МДА и ДК, как относительно нормы, так и относительно основной группы больных. Действительно, содержащееся МДА у больных этой группы было после завершения коррекции в 1,6 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,5 раза выше аналогичного показателя в первой группе ( $p < 0,01$ ). Концентрация ДК у пациентов группы сопоставления была в 1,63 раз выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,58 раза выше аналогичного показателя в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что применение реамберина в комплексной терапии пациентов с ХАИ обеспечивает восстановление метаболического гомеостаза у данных больных.

### **Выводы**

1. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, наблюдаются определенные сдвиги со стороны биохимических показателей, которые характеризовались значительным повышением концентрации в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК, свидетельствующим о метаболических нарушениях у данных пациентов.
2. Применение реамберина в комплексной терапии пациентов с хронической алкогольной интоксикацией при патологии печени алкогольного генеза способствует более быстрой нормализации клинических показателей.
3. Использование реамберина оказывает положительное влияние на состояние метаболического гомеостаза, а именно способствует снижению интенсивности пероксидации липидов.
4. В дальнейшем планируется изучить влияние реамберина на состояние системы антиоксидантной защиты при данной патологии.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2004. №2. С.116-118.*

## **КУПИРОВАНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА И ПРЕРЫВАНИЕ ЗАПоеВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

*В.В. Захаров, А.В. Федоров, М.Г. Чухрова*

*ООО НК «Исцеление», Новосибирск,  
Областная психиатрическая больница № 2, Новосибирск,  
НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск.*

Алкоголь – нейротропный токсин, и его частое употребление формирует зависимость. Промежуточным продуктом метаболизма алкоголя является ацетальдегид (АА), который в свою очередь активизирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), стимулируя выработку дофамина, который и обуславливает ряд клинических вегетативных реакций, составляющих суть абстинентного синдрома. Ацетальдегид принимает участие в комбинации нарушения окисления жирных кислот, увеличение их усвоения и эстерификации с образованием триглицеридов, снижения синтеза и секреции липопротеидов, что приводит к развитию жирового перерождения печени – алкогольному гепатиту, циррозу печени. Эти отрицательные эффекты АА действуют на ферменты митохондрий, ответственных за окисление, в частности, на ацетальдегиддегидрогеназу. Сочетание этаноловой и ацетальдегидной токсичности ведет к возникновению клинических состояний, связанных с расстройствами, главным образом, функций печени и ЦНС.

Существует много методов традиционной терапии абстинентного синдрома (инфузии детоксицирующих растворов: глюкоза, кристаллоиды; седативная терапия, корректоры сна, ноотропы, витаминотерапия) это несколько ускоряет процессы утилизации алкоголя, но занимает очень много времени (5-12 дней) и не всегда эффективно.

В настоящее время особенно перспективным при лечении данной патологии представляется применение сукцинатов – солей янтарной кислоты, учитывая их известное влияние на процессы ПОЛ (снижение активности),

стабилизацию структуры и функциональной активности митохондрий клеток печени (гепатотропное действие), повышение устойчивости к неэлектролитному действию алкоголя, ускорение выведения алкоголя и ацетальдегида из организма.

### **Цель исследования**

Исследование клинической эффективности применения реамберина (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) у больных, страдающих алкоголизмом.

### **Материал и методы**

Под наблюдением 29 больных мужского пола с синдромом зависимости от алкоголя 2-й степени (по МКБ-10), находящихся в стадии кратковременного запоя (7-10 суток). Средний возраст больных  $42,3 \pm 3,5$  года. 11 человек в состоянии алкогольного опьянения средней степени тяжести и 18 человек – в начальном периоде абстиненции. **Всем пациентам наряду с двукратным введением бензодиазепинов (сибазон 20 мг в/в при поступлении и 20 мг в/м на ночь) назначалась инфузия 400 мл 1,5% реамберина со скоростью 3-4 мл/мин.** Лабораторное исследование не проводилось ввиду краткосрочного пребывания больных в стационаре.

### **Результаты и обсуждение**

После введения 300-320 мл реамберина у 21 пациента наблюдалось усиление диуреза от выраженного до умеренного. При опросе все пациенты отмечали значительное улучшение состояния (уменьшение головных болей, повышение настроения). Побочных реакций на введение препарата не отмечено. У всех больных наблюдалась достоверная нормализация вегетативных проявлений: ЧДД и АД, заметно снизилось потоотделение, у 4 больных исчез тремор верхних конечностей. 14 пациентов отметили отсутствие тяги к алкоголю, 9 – значительное снижение тяги к алкоголю, что можно трактовать как обрывание запоя. Через 48 часов после выписки удалось дозвониться до 19 человек, из них 17 алкоголь не принимали, т. е. оборвали запой, а двое запой продолжили.

### **Выводы**

Таким образом, вероятно, механизм действия сукцината при острой и хронической алкогольной интоксикации состоит в восстановлении окислительной способности печени с последующим выведением этанола и ацетальдегида. Этот механизм осуществляется за счет стимуляции цикла три- и дикарбоновых кислот в присутствии сукцината.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*«Медицинские новости». № 4. 2004.*

### **ПРИМЕНЕНИЕ КОРРЕКТОРОВ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА И РЕГУЛЯТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА КЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С (ХВГС)**

***В.К. Козлов, В.В. Стельмах***

*МАПО, Санкт-Петербург,  
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова*

Необходимость фармакологической коррекции нарушений энергетического обмена клеток и клеточного метаболизма при ХВГС диктуется ролью окислительного стресса в патогенезе поражений ткани печени и выраженностью побочных эффектов заместительной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов альфа (rIFNa). Проявления окислительного стресса при проведении длительного этиотропного лечения влияют как на эффективность rIFNa-терапии, так и на увеличение риска возникновения побочных реакций. Этими факторами определяется поиск средств патогенетической направленности, целью которого была бы коррекция ведущих клинических синдромов, а также митохондриальных дисфункций – этим требованиям соответствует применение антигипоксантов в комплексной терапии больных ХВГС.

У больных ХВГС, как следствие дисфункции системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), наблюдается резкое повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ПВК), истощение ферментного и субстратного звеньев антиоксидантной системы сыворотки крови, дисбаланс системы интерферона (СИ) и другие симптомы вторичной иммунной недостаточности. Следствием этих нарушений является генерация активных форм кислорода, а за ней – истощение антиоксидантного потенциала сыворотки крови, что выступает определяющим звеном патогенеза ХВГС и фактором неэффективности

этиотропной терапии. Глубина этих нарушений зависит от стадии заболевания и общих адаптационных возможностей организма. Характерным признаком истощения антиоксидантной системы (АОС) у больных ХВГС могут служить изменения в окислительно-восстановительном гомеостазе тиолдисульфидной системы (ТДС), а в качестве показателя ее изменений выступает определение ее коэффициента (ТДК). Прогрессирование гиперцитокинемии у больных ХВГС усугубляет недостаточность АОС организма, что проявляется снижением редокс-потенциала ТДС и угнетением ферментативного звена АОС сыворотки крови; резкое повышение уровня ПВК, дисбаланс СИ – эти изменения характеризуют окислительный стресс. Изменения в ТДС свидетельствуют о нарушениях в тиоловом звене белковой и низкомолекулярной фракции сыворотки крови.

### **Цель исследования**

Изучение препарата реамберин 1,5% 400 мл раствор (РА) (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) в терапии больных ХВГС в качестве средства для коррекции вышеперечисленных патогенетически значимых нарушений.

### **Материалы и методы**

В исследование включено 44 пациента с ХВГС, разделенных на две равные группы: 1-я – больные, получавшие терапию РА; 2-я – больные, получавшие базисную терапию.

Инфузионную терапию РА назначали больным ХВГС до проведения курса этиопатогенетической терапии с использованием препаратов rIFN $\alpha$  и индуктора интерфероногенеза циклоферон. РА вводили внутривенно, медленно в объеме 400,0 на одну инфузию ежедневно или через день, сочетая с витаминами группы В и гепатопротекторами, вводимыми парентерально. На полный курс 8-10 флаконов.

### **Результаты и обсуждение**

На фоне применения РА: снижалась выраженность синдрома цитолиза гепатоцитов, проявлялся иммунокорректирующий эффект (нарастание общего количества лимфоцитов и отдельных популяций Т-клеток, модулированием активности фагоцитирующих клеток в тесте оценки их бактерицидности). Причем эти эффекты отмечены даже у пациентов с признаками цирротических изменений в печени. Применение РА положительно влияло на цитокин-продуцирующую функцию макрофагов, обуславливающую многочисленные системные реакции организма, в том числе негативные эффекты противовирусной терапии (уменьшение признаков гриппоподобного синдрома у 56% больных, получавших интерферонотерапию), что является клиническим подтверждением коррекции цитокинового баланса.

После проведения курса РА увеличивалось содержание форменных элементов крови (возрастало абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов, корригировалась функциональная активность моноцитов). У 47%

больных отмечен положительный иммуномодулирующий эффект, заключающийся в снижении концентрации сывороточного IFN ( $p < 0,005$ ), повышение индуцированной продукции IFN $\alpha/\beta$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами из 2-й группы. У 34% больных из 1-й группы отмечено повышение абсолютных значений Т-лимфоцитов и коррекция их субпопуляционного баланса ( $p < 0,05$ ). При лечении РА повышалась степень ответа на противовирусную терапию: первичный биохимический и вирусологический эффект – у 27% пациентов (в т. ч. у больных, которые ранее на нее не отвечали), а биохимическая ремиссия достигалась у 54,55% больных ( $p < 0,001$ ).

## **Выводы**

Показания для назначения РА больным ХВГС:

1. Проявление цитолитического синдрома.
2. Проявления мезенхимально-воспалительного синдрома.
3. Проявления синдрома недостаточности гепатоцитов.
4. Недостаточность ферментативного и неферментативного звеньев системы АОЗ.
5. Выраженные процессы липопероксидации.
6. Лабораторные проявления вторичной иммунной недостаточности:
  - субпопуляционный дисбаланс;
  - гиперпродукция противовоспалительных цитокинов;
  - снижение фагоцитоза.
7. Низкая эффективность противовирусной терапии.

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2003. №1-2. С. 177-180.*

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ (ЭТАПНОСТЬ, ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ, КОМПЛЕКСНОСТЬ)**

*Т.В. Салогуб, Т.Д. Григорьева, Г.Ю. Мельникова, А.Л. Коваленко,  
И.В. Волчек, Фан Гонг Лан*

*Санкт-Петербург,  
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова, ИТФФ «Полисан», Санкт-Петербург*

Многолетний позитивный опыт терапии больных вирусными гепатитами (ВГ) В и С позволил нам сформулировать предложение по комплексной и поэтапной терапии этиологически различных форм ВГ В и С. Соблюдение этапности в терапии ВГ продиктовано особенностью патогенеза этих заболеваний – в остром периоде болезни, а также при обострении хронического процесса ведущим является синдром цитолиза, приводящий к нарушению детоксикационной и синтетической функции печени, вплоть до развития печеночной комы. В периодах ранней и поздней реконвалесценции происходит восстановление иммунологических, биохимических и морфофункциональных нарушений. Исход процесса зависит от состоятельности компенсаторно-приспособительных систем организма и активности самого вируса, сохраняющегося в организме. Иногда формируется затяжная реконвалесценция, переходящая в хроническую стадию болезни. Таким образом, очевидно, что на различных этапах заболевания подход к лечению больных ВГ должен быть адекватен стадии патологического процесса и соответствовать индивидуальным особенностям организма.

**На первом этапе** (острый период заболевания) задачей первостепенной важности является снижение интоксикации, купирование признаков печеночной недостаточности – назначение препаратов, корригирующих белково-синтетическую функцию печени (белковые препараты, синтетические аминокислоты, нестероидные анаболики, препараты калия, изолированные белки). В лечение обязательно должны быть включены энтеросорбенты,

пероральное введение жидкости в объеме не менее 2 литров, антиоксиданты. При наличии холестатического синдрома возможно применение плазмофереза с плазмосорбцией.

Препаратом выбора для проведения детоксикационной терапии является реамберин (РА) 1,5% раствор 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург), кроме этого препарат может быть использован в качестве средства, повышающего антиоксидантную защиту, а также в качестве антигипоксанта и гепатопротектора. После купирования острых проявлений заболевания при исчезновении признаков интоксикации можно начинать второй этап терапии, ключевым моментом которого является восстановление компенсаторно-адаптационных функций организма.

**Цель исследования:** изучение препарата реамберин 1,5% 400 мл раствор (РА) (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) в терапии больных ВГ в качестве средства для коррекции патогенетически значимых нарушений.

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов (30 пациентов с ВГС и 30 – с ВГВ) (1-я группа), которым в периоде ранней реконвалесценции был назначен РА. Для контроля взята 2-я группа пациентов из 55 человек (25 человек с ВГС и 30 – с ВГВ), которые в качестве детоксикационной терапии получали солевые растворы или 5% раствор глюкозы. Эффективность лечения оценивали по содержанию АЛТ, билирубина и соотношению SH/SS-групп. Исследования крови проводили до начала и по окончании терапии в обеих группах.

**Результаты и обсуждение.** Исследования показали, что у больных, получавших РА в качестве детоксикационной терапии, отмечалось достоверное снижение показателей АЛТ и билирубина, а величина коэффициента SH/SS повышалась по сравнению с пациентами из контрольной группы. Таким образом, **1-й и 2-й этапы лечения** являются заключительными в лечении больных, находящихся в острой фазе гепатита.

В случае формирования затяжной реконвалесценции либо при хронизации процесса акцент при лечении больных следует перемещать в сторону стимулирующих и противовирусных препаратов. Признанным «золотым стандартом» затяжных и хронических форм ВГ является назначение интерферонов в сочетании с рибаверином (при ВГС) или ламивудином (при ВГВ). Положительно себя зарекомендовали индукторы интерферона (циклоферон). **Таким образом, подбор препаратов интерферонового ряда и их индукторов является основной составляющей 3-го этапа терапии и должен осуществляться по индивидуальной программе для каждого больного.**

**Цель исследования:** оценка эффективности индивидуально подобранной терапии интерферонами и его индукторами.

**Материалы и методы.** В исследование включены 31 пациент ВГС (1-я группа). Препараты и его дозы подбирались для каждого больного индивидуально после предварительного тестирования сыворотки крови пациента *in vitro*. С этой

целью в образцы сывороток добавляли различные дозы интерферона, а также циклоферон и неовир. После часовой инкубации методом амперометрического титрования производили определение SH- и SS-групп, значения которых сравнивали с уровнем SH- и SS-групп в сыворотке крови того же пациента (контроль), но без добавления лекарственных средств. Препарат и его доза считались оптимально подходящими для данного больного, если после инкубации с препаратом величина коэффициента SH/SS превышала контроль не менее чем на 50%. В качестве контроля использовались данные эффективности лечения 25 больных ХГС, которым интерферон и индукторы назначались без подбора дозы (2-я группа).

**Результаты и обсуждение.** Только 44,4% ответили на индивидуально подобранную терапию (причем лучшие результаты при обследовании через 0,5 года были получены при использовании интерферона в малых дозах – соответственно 44,4 и 37,5% больных). В контроле (2-я группа) результаты были достоверно хуже – на терапию ответили только треть больных стабильная ремиссия наблюдалась лишь у 22,2 и 20% больных. Причем результат терапии почти не зависел от дозы препарата, а число побочных эффектов у больных, лечившихся низкими дозами, было значительно меньше. Исследования показали, что максимальное значение коэффициента SH/SS наблюдалось при тестировании интерфероном в дозе 1-2 млн МЕД, а минимальное – в дозе 3-5 млн МЕД. При тестировании сывороток с индукторами интерферона – циклофероном и неовиром – лучшие результаты показал циклоферон.

### **Выводы**

1. Таким образом из индукторов интерферонов предпочтение следует отдать циклоферону (в отличие от неовира он лучше переносился больными, он дешевле, его инъекции безболезненны, а через 0,5 года больший эффект от лечения циклофероном наблюдался у большего количества больных).
2. Данные проведенных исследований позволяют заключить, что при острых и хронических ВГ терапию следует осуществлять поэтапно, с использованием современных средств патогенетической и противовирусной терапии с обязательным подбором препаратов в зависимости от индивидуальной чувствительности организма больного. Дозу препарата тоже следует подбирать индивидуально по величине коэффициента SH/SS, предложенным нами методом, что существенно повышает эффективность лечения и является экономически более выгодным.

*Журнал «Лечащий врач». № 10.1999 год.*

## **ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ**

*Г.С. Архипов, доктор медицинских наук, профессор,  
В.А. Исаков, доктор медицинских наук, профессор,  
А.Л. Коваленко, кандидат химических наук, Н.В. Белякова,*

*Новгородский государственный университет, НИИ гриппа РАМН,  
Санкт-Петербург, Государственный научный центр экспертизы  
лекарственных средств, Москва*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на протяжении последних десятилетий принимает активное участие в исследованиях по вирусным гепатитам, а также в мероприятиях по профилактике этих заболеваний. Это связано с тем, что вирусный гепатит В (ВГВ) и ВГС по-прежнему представляют собой серьезную проблему и могут вызывать не только острые, но и хронические формы заболевания с переходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному с летальным исходом. Среди острых ВГ (ОВГ) по-прежнему часто встречается ВГА (57%), ВГВ – 25%, на долю микст-ВГ приходится 12,4%. При анализе заболеваемости (6000 больных ВГ) хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) в специализированной клинике вирусных инфекций НИИ гриппа РАМН показано, что ХВГВ составляли 20%, ХВГС – 21%, ХВГВ +С – 23%.

Важным аспектом является токсическое поражение печени, и в первую очередь – связанное с парентеральным употреблением наркотиков. Если наркоманию рассматривать сугубо с медицинской точки зрения, то поражение печени, включая ВГ и ВИЧ-инфекцию, относится к главным ее «осложнениям». Общеизвестно, что именно среди наркоманов с парентеральным путем введения наркотиков резко возросла частота заболеваемости ВГ и СПИДом. Показано, что маркеры ВГВ среди наркоманов обнаруживаются в 44,4-77,4% случаев; острых и хронических форм ВГС – в 38-52% случаев. Вирусный гепатит D часто встречается почти исключительно среди наркоманов, например в таких странах, как Швеция и Испания. Клинически такие ВГ протекают крайне тяжело, с

поражением различных органов, нередко с развитием ОПН. Недостаточность печеночного кровотока, обусловленная интоксикацией и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наряду с нарушениями микроциркуляции и снижением кислородной емкости приводит к гипоксии гепатоцитов. При ВГ в сочетании с эндогенными интоксикациями (ЭИ) наркотиками активация ПОЛ в мембранах митохондрий приводит к нарушению проницаемости мембран и гибели клеток. Кроме этого, нарушается окислительное фосфорилирование, уменьшается синтез АТФ и креатинфосфата.

Частота возникновения и тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов пост-гипоксических расстройств тканевого метаболизма при критических состояниях, зависят от неспецифической резистентности организма, и в первую очередь от резистентности к гипоксии. В связи с этим необходимо использование в комплексной терапии таких больных препаратов с антиоксидантной активностью.

**Целью исследования** было изучение переносимости и клинической эффективности реамберина при тяжелых формах вирусных гепатитов и экзоэндогенных интоксикациях, обусловленных внутривенным употреблением наркотиков.

Критерием включения в исследование являлись: согласие больного вирусным гепатитом (острым или хроническим) со среднетяжелым и тяжелым течением, а также лиц с гепатитами на фоне употребления наркотиков. Отбирались лица обоего пола в возрасте 18-55 лет при отсутствии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также больные, не получавшие других средств, обладающих антиоксидантной (антигипоксантной) активностью в течение шести месяцев до нашего исследования.

Из исследований исключались беременные женщины и кормящие матери, лица, серопозитивные на ВИЧ-инфекцию, больные сифилисом и гонореей; лица, принимавшие другие (не предусмотренные нашим исследованием) препараты с антиоксидантной (антигипоксантной) активностью, больные с тяжелыми заболеваниями аллергического генеза. Под наблюдением находился 51 больной различными формами ВГВ и ВГС в возрасте от 18 до 55 лет. Больные распределены на три группы: первая группа – 24 больных ВГ, получавших реамберин (РА) на фоне базисной терапии (БТ); вторая группа (контрольная) – 12 больных сходными формами ВГ на БТ; третья группа – 12 больных, получавших РА в комплексной терапии тяжелых и крайне тяжелых форм ВГ, протекавших у наркоманов (наличие экзоэндогенной интоксикации). Все больные были обследованы клинически, биохимически (определяли содержание билирубина, АлАТ и АсАТ, показатели тимоловой пробы, холестерина, желчных кислот). Содержание металлоферментов (трансферрина – ТФ и церулоплазмينا – ЦП) в сыворотке крови больных определялось методом

радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965). В работе использовались антицерулоплазминовые и антитрансферриновые стандартные сыворотки.

### **Клиническая эффективность применения реамберина у больных вирусными гепатитами В и С**

В данном разделе приведен анализ результатов обследования больных первой и второй группы. Приводим клиническую характеристику больных первой группы: пять – имели ОВГВ желтушный вариант, среднетяжелое течение; трое – ОВГВ желтушный вариант с холестати-ческим синдромом, среднетяжелое течение; один – случай ОВГВ желтушный вариант, тяжелое течение; девять – ОВГВ на фоне хронического ВГС, в том числе семь – среднетяжелое и двое – тяжелое течение; три случая хронического ВГВ (один – в стадии цирроза с портальной гипертензией, один – осложненный хроническим панкреатитом, один – на фоне токсического гепатита). Двое больных с ВГ неуточненной этиологии, в том числе один – среднетяжелого и один – тяжелого течения; один случай хронического аутоиммунного гепатита с высокой степенью активности и фиброза. На момент начала терапии РА у 12 больных ВГ отмечалось нарастание клинической симптоматики заболевания; состояние шести пациентов было стабильным; у шести наметилось некоторое улучшение.

Внутривенно капельно (медленно) применяли 300-400 мл 1,5%-ного раствора реамберина один раз в день на фоне базисной терапии у 18 больных ВГ в 1-10-й дни желтушного периода (или обострения), у шести больных – в период 14-20 дней протекания желтухи. Все пациенты переносили инфузии РА хорошо, аллергических реакций не было. На фоне РА быстрее проходили основные симптомы интоксикации (анорексии, тошнота, слабость, нарушение сна), менее продолжительной была желтуха, проходили боли в правом подреберье и уменьшались размеры печени. Положительная клиническая динамика на фоне применения РА отмечена у 50-82% больных. Отмечена более ранняя положительная динамика биохимических показателей. Так, после РА уровень билирубина ниже 100 мкмоль/л наблюдался у 12 человек, а высокие уровни билирубина по-прежнему отмечались лишь у шести больных (тогда как до начала лечения РА – у 18 больных). Существенно снизились значения АлАТ у 12 из 18 больных (63%), показатели тимоловой пробы у 40% пациентов. При изучении содержания сывороточных металлопротеинов в динамике отмечено достоверное нарастание трансферрина после РА по сравнению с контрольной группой больных. Известно, что снижение уровня ТФ характерно для острого воспаления. Кроме того, ТФ (наряду с лактоферрином) характеризует состояние неспецифической резистентности организма. В то же время регистрировалось более значительное снижение медьсодержащего белка ЦП ( $p < 0,05$ ), что указывает на уменьшение напряжения ферментативного звена антиоксидантной системы, которое включается в работу при значительном оксидативном стрессе. Таким образом, применение РА при лечении ВГВ и ВГС способствует

повышению неспецифической реактивности организма, что важно для излечения от вирусно-бактериальных инфекций. Повышается антиоксидантный потенциал сыворотки крови, что говорит о специфическом антиоксидантном действии РА. Важно отметить, что после курса РА применение глюкокортикоидов потребовалось у шести больных тяжелыми формами ВГ (24%), в то время как во второй группе (клинического контроля) глюкокортикоиды использовались в 30% случаев. Этим подчеркивается выраженное дезинтоксикационное действие РА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была достоверно короче в первой (лечение РА), чем во второй группе больных, получавших только БГ (33,6 дня и 40 дней соответственно,  $p < 0,05$ ). Таким образом, применение РА в комплексной терапии острых и хронических форм ВГВ и ВГС способствовало более быстрой положительной клинико-лабораторной динамике по сравнению с больными контрольной группы, что обосновывает необходимость использования инфузий 1,5%-ного раствора реамберина при лечении данных групп больных.

### **Оценка эффективности реамберина при тяжелых экзоэндотоксикозах**

Известно, что тяжелые формы ВГ на фоне длительного применения наркотиков сопровождаются полиорганными нарушениями, имеющими различную клиническую картину. В таких случаях нередко применяют интенсивные методы введения в специализированных отделениях реанимации с использованием глюкокортикостероидов. Несмотря на интенсивную терапию в полном объеме, летальность среди таких тяжелых больных и сегодня значительная. В настоящем разделе приводятся материалы по лечению 12 тяжелых больных ВГ с токсическим поражением печени, обусловленным парентеральным употреблением некачественного героина и его суррогатов. Клиническая характеристика больных: двое больных ВГВ+С, осложненным токсическим поражением печени, крайне тяжелое течение, печеночная энцефалопатия 3-4-й степени. Четверо больных ВГВ+С, осложненным токсическим поражением печени, тяжелое течение; у пяти – ВГВ, тяжелое течение, в трех случаях осложненное токсическим поражением печени. Один случай хронического аутоиммунного гепатита высокой степени активности и фиброза, синдром «малой печеночной недостаточности». Курс 1,5%-ного раствора реамберина составлял от 3 до 12 дней (в среднем пять дней). Препарат назначался внутривенно капельно на фоне базисной терапии при нарастании симптомов эндотоксикоза, во всех случаях состояние больных требовало применения гормонов. В двух случаях печеночной комы курс РА начинался в острейший период заболевания и продолжался от 8 до 12 дней. Отменяли РА на фоне стабилизации клинического состояния. Продолжительность комы была трое и семь суток. Реамберин входил в состав полномасштабной интенсивной терапии (основным методом детоксикации было частичное заменное переливание крови, соответственно три и шесть раз).

В остальных случаях клиническими симптомами оценки эффективности РА служили классические признаки интоксикации (анорексия, тошнота, рвота, слабость, нарушение сна).

**Динамика выраженности симптомов интоксикации на фоне лечения РА.** Видно, что интенсивность интоксикации значительно уменьшалась под влиянием терапии РА. Следует отметить, что после курса РА состояние тяжелых больных значительно улучшилось. Так, аппетит нормализовался у 70% пациентов (улучшился у 30%), тошнота и рвота исчезли у 88% (стали выражены у 12%) больных. Слабость исчезла у 75% (менее выражена у 25%), сон нормализовался у всех больных. Достоверным было снижение уровня билирубина после курса РА. Как известно, высокие концентрации билирубина (особенно свободной фракции) обуславливают выраженность токсического поражения различных органов у больных ВГ. Под влиянием инфузий РА гипербилирубинемия имела положительную динамику снижения у 82% больных, повышение билирубина наблюдалось у 9% и без динамики показатели билирубина сохранялись у 9% лиц. Таким образом, на фоне применения реамберина достоверно улучшались клинические и биохимические показатели у больных ВГ с тяжелыми проявлениями экзоэндотоксикоза, обусловленного употреблением героина и его суррогатов.

## **Выводы**

1. Инфузии 1,5%-ного раствора реамберина хорошо переносятся больными различными формами вирусных гепатитов В и С (аллергических реакций не было). Отмечена высокая терапевтическая эффективность реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ: препарат обладает выраженными дезинтоксикационными, антиоксидантными, гепато- и нефропротекторными свойствами. Выявлено сокращение сроков госпитализации и уменьшение числа случаев использования гормонов у прошедших лечение больных по сравнению с группой клинического контроля.
2. Реамберин способствовал быстрой нормализации основных биохимических показателей у больных ВГ. Достоверно повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови, возрастала неспецифическая резистентность организма.
3. Использование реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ наркоманов сопровождалось ярко выраженным дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний (печеночной комы).
4. Реамберин рекомендуется включать как обязательное патогенетическое средство в комплексную терапию тяжелых больных различными формами ВГВ и ВГС, а также больных с признаками полиорганных поражений вследствие экзоэндогенного токсикоза.

*Журнал «Лечащий врач». № 3. 2000 год.*

## **ТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

***В.А. Исаков, доктор биологических наук, профессор,  
Г.С. Архипов, доктор медицинских наук, профессор,  
А.Л. Коваленко, кандидат химических наук***

***В.В. Туркин, В.Д. Евграфов, И.В. Александров***

*НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург),  
Институт медицинского образования НовГУ  
им. Ярослава Мудрого (Новгород)*

Грипп и другие ОРЗ по-прежнему остаются самыми массовыми инфекциями. Вирусы гриппа, поражая различные органы и системы, в среднем у 5% больных вызывают тяжелые гипертоксические формы.

Частота возникновения и тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов постгипоксических расстройств тканевого метаболизма при критических состояниях, зависят от неспецифической резистентности организма, и в первую очередь от резистентности к гипоксии. В связи с этим в комплексной терапии таких больных необходимо использовать препараты с антиоксидантной, антигипоксантаминой активностью, гепато- и нефропротекторными свойствами – сукцинаты, соли янтарной кислоты. В нашем случае исследовался препарат реамберин 1,5% – 400 мл (ООО НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург).

Объектом исследования были 96 больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией. Все пациенты в возрастном диапазоне от 18 до 60 лет были госпитализированы в отделение респираторных вирусных инфекций взрослых НИИ гриппа на базе 23-го отделения городской инфекционной больницы им. С. П. Боткина. Из них: 21 больной получал по 2 мл 7%-ного раствора олефина внутривенно капельно три-пять дней; 37 – внутривенно капельно медленно – инфузии 1,5%-ного раствора реамберина в течение трех-пяти дней; 20 – витамин Е (α-токоферол) по одной капсуле (100 мг препарата) три раза в день в течение восьми-десяти дней; 18 – находились только на базисной терапии (БТ – клинический контроль).

Всем больным проводилось стандартное клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование. Серологическое исследование включало постановку по общепринятой методике в динамике РСК и РТГА с антигенами

вирусов гриппа А и В, аденовирусным, РС-вирусным, микоплазменным и герпетическими антигенами. Диагностической считалась четырехкратная и более сероконверсия.

Содержание металлопротеидов (трансферрина, лактоферрина, церулоплазмина) в сыворотке крови больных изучали методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965). Активность супероксиддисмутазы (СОД) плазмы определяли по методу снижения скорости восстановления нитросинего тетразолия в присутствии НАДН и феназинметасульфата и выражали в условных единицах на 1 мин., рассчитанных на 1 мл исследуемого биологического материала (кровь, плазма) или на 1 мг белка при работе с плазмой (сывороткой).

Определяли вторичные продукты ПОЛ (малоновый диальдегид – МДА) так называемым ТБК-тестом. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью оценки критериев Стьюдента, а также методом углового преобразования Фишера. Расчеты проводились на микроЭВМ СМ-1800.

Среди больных гриппом, осложненным пневмонией, 84% больных перенесли заболевание в среднетяжелой и только 16% – в тяжелой форме (на фоне применения РБ). Патологический процесс у больных локализовался в правом легком в 64%, в левом – в 23%, двусторонние поражения отмечены в 13%, причем только у тяжелых больных.

Препарат РБ назначался в остром периоде в первые два-три дня госпитализации. Все больные переносили препарат хорошо. Клинико-лабораторные показатели оценки функции печени и почек (определение сывороточных АлАТ, АсАТ, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины) были практически сопоставимы с аналогичными показателями в группе клинического контроля и не указывали на функциональные нарушения данных органов и систем.

До применения препарата РБ больные жаловались на лихорадку, повышенную температуру, 37,3-38,7°C, слабость, головную боль, осиплость голоса, насморк, кашель сухой и с мокротой, у двоих наблюдались явления дыхательной и сосудистой недостаточности (тяжелые больные). После пяти дней курсового применения РБ большинство больных жалоб не предъявляли, самочувствие улучшалось, синдромы интоксикации и катаральных явлений прошли. Однако у пяти больных сохранялись слабость, кашель, субфебрилитет, сниженный аппетит. Аускультативно у части больных выслушивались сухие хрипы на фоне жесткого дыхания, у троих – единичные влажные хрипы. Можно сказать, что применение РБ способствовало уменьшению симптомов интоксикации. Однако применение данного препарата достоверно не уменьшило продолжительность менингеального синдрома, рентгенологические изменения в легких (по сравнению с больными на БТ).

Таким образом, отмечена хорошая клиническая переносимость и безвредность, а также высокая терапевтическая эффективность нового отечественного препарата реамберина при лечении гриппа и ОРЗ, осложненных

пневмонией. Выявлено положительное влияние РБ на восстановление вентиляционной способности легких и бронхиальной проходимости (более короткие сроки) по сравнению с группой клинического контроля ( $p < 0,05$ ).

В 1989 г. мы впервые в России и СНГ для изучения состояния АОС у больных гриппом и ОРЗ предложили определять содержание основных металлопротеидов в сыворотке крови: трансферрина (ТФ), церулоплазмينا (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и СОД. Эти же показатели были использованы для оценки эффективности проводимой специфической АО-терапии при лечении гриппа и других инфекций.

Следует напомнить, что металлопротеиды ЦП, ТФ и ЛФ являются белками острой фазы воспаления. Основным признаком белков этой группы – быстрое и значительное изменение концентрации в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызвавшего его стимула.

Реамберин и олифен (внутривенно капельно) оказывали явное корригирующее воздействие на содержание металлопротеидов, способствовали более выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови (по сравнению с витамином Е и БТ), что сопровождалось улучшением клинического статуса больных.

Обследовано клинико-лабораторно 27 больных серозным менингитом (СМ), из них 16 получали внутривенные инфузии по 300 мл 1,5%-ного раствора реамберина три-пять дней подряд, а 11 человек составили клинический контроль (БТ).

Впервые были проведены исследования по определению уровней основных металлопротеидов (ТФ, ЛФ, ЦП и СОД плазмы) в сыворотках и ЦСЖ 16 больных серозными (СМ) и 11 пациентов с гнойными менингитами (ГМ).

Инфузии 1,5%-ного реамберина проводили в остром периоде болезни ежедневно в течение трех-пяти дней подряд на фоне комплексной терапии больных серозными менингитами (СМ). Существенное снижение показателей ЛФ отмечено в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на фоне приема РБ, в то время как в контрольной группе в сыворотке крови повышалось значение ЛФ и снижалось содержание ТФ. Значительным оказалось снижение ЦП в ЦСЖ под влиянием реамберина, что указывает на антиоксидантную активность препарата.

Выявлено положительное влияние реамберина на клинические показатели. Так, на фоне РБ лихорадка продолжалась 6,5 дня, интоксикация 6,4, цитоз нормализовался на 38-й день, койко-день составил 46,5 дня. Аналогичные показатели в группе на БТ были – 8,9 дня; 7,5 дня; 46 и 56 дней соответственно. Таким образом, включение в комплексную терапию СМ реамберина представляется целесообразным и сопровождается отчетливым клинико-лабораторным эффектом.

## **Выводы**

1. Инфузии 1,5%-ного раствора реамберина в течение 3-12 дней хорошо переносятся больными, побочных реакций не наблюдалось. Реамберин сочетался с основными лекарственными формами, обладал выраженным дезинтоксикационным действием. Реамберин способствовал восстановлению вентиляционной способности легких и бронхиальной проходимости, улучшал трофические процессы в миокарде.
2. Реамберин способствовал повышению антиоксидантного потенциала сыворотки крови, повышению неспецифической резистентности организма больных гриппом и повышению неспецифической резистентности организма больных гриппом и ОРЗ, осложненных пневмониями, нейроинфекциями и вирусными гепатитами.
3. 1,5%-ный раствор реамберина рекомендуется в качестве патогенетической терапии при комплексном лечении больных тяжелыми формами гриппа и ОРЗ, осложненными пневмониями, а также серозными менингоэнцефалитами (в том числе при полиорганных поражениях вследствие экзоэндогенного токсикоза).

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. 2004. №4. С. 153-155;*

*Актуальные вопросы интенсивной терапии. Выпуск 1 (№14-15). 2004.*

## **ДЕТОКСИКАЦИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БОРРЕЛИОЗА С ПОМОЩЬЮ СОЛИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

*К.А. Аитов, В.А. Борисов, П.Л. Прокопьева, В.И. Ходус,  
Н.К. Боброва, Ю.К. Плотникова, М.Б. Лемешевская,  
А.К. Тарбеев, М. Ю. Кушеверская, М.Т. Абашов,  
Л.С. Нечаева, Т.М. Бурданова*

*Государственный медицинский университет,  
Городская клиническая инфекционная больница, Иркутск*

Одним из распространенных природно-очаговых иксодовых заболеваний Восточной Сибири является клещевой боррелиоз (КБ) – болезнь Лайма. Подробное изучение ситуации показало, что природные очаги этой инфекции существуют повсеместно, от Прибалтики до Дальнего Востока, а возбудитель переносится теми же клещами (*I. ricinus*, *I. persulcatus*), что и вирус клещевого энцефалита. Для КБ характерен полиморфизм клинических проявлений, нередко КБ принимает затяжное и хроническое течение. Ежегодно отмечается рост заболеваемости данной инфекцией. Для интенсивной терапии КБ применяют не только антибактериальные, но и различные детоксикационные препараты, так как в начальном периоде заболевания очень важно устранить синдром интоксикации.

**Цель исследования:** сравнительное изучение терапевтического эффекта 1,5% раствора реамберина у больных с тяжелым течением КБ.

**Материал и методы.** Под наблюдением 26 пациентов (18 мужчин и 8 женщин), больных КБ, диагноз которым был установлен на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Большинство больных в возрасте от 30 до 55 лет. У всех больных диагностирована эритематозная форма инфекции, так как мигрирующая кольцевидная эритема (МКЭ) на месте присасывания клеща является патогномичным признаком КБ. Состояние больных опытной группы расценивали, как тяжелое или ближе к тяжелому, а 5 пациентов получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Острое начало заболевания у 82,7% больных, подострое – у 17,3%.

Контрольную группу составили 10 пациентов КБ с аналогичной симптоматикой и получавших обычную комплексную терапию.

**Результаты и обсуждение.** Инкубационный период составил от 1 до 49 дней ( $11,1 \pm 0,7$  дня). Клиническая картина болезни характеризовалась общей слабостью, головной болью, ознобом. Пациенты жаловались на мышечные боли, головокружение, артралгию, чувство жара. У 12,5% больных выявлены катаральные явления. У части больных болезнь протекала с конъюнктивитом, склеритом, тошнотой, рвотой, гиперемией или бледностью кожных покровов. Болезнь также характеризовалась только гиперемией лица, увеличением лимфоузлов в области кольцевидной эритемы, реже – генерализованной лимфаденопатией. У части больных как опытной, так и контрольной группы отмечали умеренное увеличение размеров печени. Нарушений со стороны aminотрансфераз (АсТ, АлТ) не отмечено, что свидетельствует об отсутствии органического поражения печени при КБ.

Больные из основной группы получали реамберин 1,5% 400 мл ежедневно внутривенно капельно в течение 4-5 дней.

**Выводы.** Применение реамберина в комплексной терапии КБ показало, что устранение интоксикационного, астеновегетативного, а так же артралгического синдромов, кольцевидной эритемы наступило достоверно раньше, чем в контрольной группе. Достоверно раньше (в среднем на 3,5 дня) исчезли такие симптомы, как лихорадка, головная боль, боли и рези в глазах, гепатомегалия.

На протяжении всего периода лечения никаких побочных реакций на введение реамберина ни у одного из пролеченных больных не отмечено. Препарат может быть рекомендован для быстрого и эффективного снятия интоксикационного синдрома, как при КБ, так и при других инфекционных заболеваниях.

## **ДЕРМАТОЛОГИЯ**

*Журнал «Лечащий врач». № 2. 2000 год.*

### **ПСОРИАЗ.**

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РЕАМБЕРИНОМ**

*М.Г. Романцов, доктор медицинских наук, СПб ГУ,  
А.Л. Коваленко, кандидат химических наук НТФФ, «Полисан»,  
С.Б. Рыбалкин*

*Областной центр профилактики венерических заболеваний  
и СПИДа, Пенза*

Активный псориаз рассматривается как заболевание кожи, опосредованное отклонениями Th1 Т-лимфоцитов. Первичные изменения при псориазе обнаруживаются в эпидермисе, дерме и заключаются в нескольких клинических формах: бляшечной, каплевидной, эксудативной, пустулезной, псориатической.

Воспалительная инфильтрация, гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов в псориатических очагах обусловлены гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – ИФNg, ИЛ-1, 2, 6, ФНО $\alpha$ . К провоцирующим факторам при псориазе относят стресс, алкоголизм, стрептококковую инфекцию, травмы кожи.

Псориазом определяются разнообразные нарушения в иммунном статусе: количественные и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток; нарушения неспецифических факторов защиты; наличие бактериальной или микотической сенсibilизации, признаки активации комплемента, циркулирующих сывороточных иммунных комплексов и т. д. В результате активации Т-лимфоцитов в эпидермисе накапливаются интерлейкины и интерфероны, которые, вероятно, могут быть медиаторами не только воспаления, но и гиперпролиферации, определяя, таким образом, длительное, многолетнее течение заболевания.

Существует рекордно большое количество (более 7000) методов и средств, применяемых для лечения псориаза. Это прежде всего свидетельствует о том, что проблема лечения псориаза далека от своего решения. Возможно, это объясняется отсутствием научно обоснованной этиотропной терапии данного дерматоза.

В патогенезе псориаза отмечена важная роль нарушений гомеостаза и микроциркуляции. В связи с этим было принято решение провести оценку клинической эффективности раствора для инфузий (содержащего сукцинат натрия, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид в оптимальных для организма дозах) – реамберина 1,5% раствора. В задачи исследования входила оценка клинико-лабораторной эффективности реамберина в комплексном лечении псориаза, а также выявление предполагаемых побочных эффектов препарата.

Для исследования были отобраны больные (51 человек) в возрасте 18-50 лет обоего пола, получавшие традиционное лечение без эффекта от проводимой терапии. Противопоказаниями для лечения были сочтены: беременность; гормональная терапия за 3-6 месяцев до включения в программу; индивидуальная непереносимость янтарной кислоты; отказ самого больного.

Реамберин вводился внутривенно капельно 10-15 капель в минуту в суточной дозе до 1,5-2 литров в сутки. Длительность лечения составила 7-11 дней. Скорость введения препарата и длительность лечения определялись состоянием больного. У больных с улучшением клинического состояния значительно уменьшились кожные проявления псориаза: гиперемия в 4,5 раза, инфильтрация, эритема, шелушение, псориатические бляшки в 1,6-2,2 раза; зуд кожных покровов в 10,4 раза, а полный регресс клинической симптоматики отмечен у 31,6% больных.

С целью оценки характера межклеточных взаимоотношений проведен подсчет абсолютного количества клеточных элементов периферической крови, так как клеточные элементы белой крови являются основными носителями медиаторов, инициирующих фазы иммунного ответа. Мы пришли к выводу, что нейтрофильный тип лейкограммы до начала инфузионной терапии сменился нанейтрофильнолимфоцитарный. По окончании инфузионной терапии наметилась четкая тенденция к нормализации гранулоцитов (3,5 у больных псориазом, а у здоровых лиц –  $3,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нормализация абсолютного количества лимфоцитов. Уровень моноцитов находился на нижней границе нормы в динамике лечения. Следует заметить, что инфузии реамберина вызывают аллергизацию организма, что документировано абсолютным количеством эозинофилов. Также отмечено умеренное нарастание количества лейкоцитов ( $+0,9 \times 10^9/\text{л}$ ), некоторое снижение числа тромбоцитов ( $-30 \times 10^9/\text{л}$ ). При анализе динамики средних величин показателей ферментативной активности печени не выявлено изменений, также не отмечено изменений показателя пигментного обмена: уровень АлАТ и АсАТ до введения препарата – 0,37:0,04 и 0,31:0,05; после введения – 0,030:0,001 и 0,33:0,04 ммоль/л. Показатели билирубина составили соответственно 12,7:1,2 и 14,9:1,3 мкмоль/л. Кроме того, у 80% больных отмечена тенденция и к увеличению осмолярности плазмы (максимально – 16, минимально – 13 мосн/л) после введения препарата. Введение реамберина сопровождалось увеличением рН и буферной емкости (ВЕ, ВВ,  $p < 0,05$ ), на этом фоне наблюдалось некоторое ощелачивание мочи

(8,0). При сохранении концентрационной способности почек на фоне введения препарата отмечается снижение выделения натрия с мочой (-61 ммоль/л). Со стороны желудочно-кишечного тракта изменений под воздействием реамберина не отмечено.

Осложнений, негативных эффектов в области введения препарата не наблюдалось.

В клиническом течении псориаза отмечался регресс ряда основных симптомов: снижение и прекращение зуда, регресс высыпаний и т. д.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно рекомендовать 1,5%-ный раствор реамберина как средство комплексной терапии псориаза, поскольку установлено, что препарат особенно эффективен у больных со средними сроками заболевания (до 6 лет). Положительные результаты – клиническое выздоровление и значительное улучшение отмечены в 50% случаев против 30% – в контрольной группе. При этом ускорялся процесс стабилизации и перехода из прогрессивной стадии в стационарную. У опытной группы больных оказались лучше отдаленные результаты лечения, в частности, при возникновении рецидивов острота клинических проявлений была более стертой, а высыпания и зуд менее выражены. У 19 больных в течение года обострений не было вообще. Можно сделать вывод, что в терапии псориаза появился новый препарат, который позволит ослабить остроту проявлений псориаза без использования гормонотерапии, удлинить сроки ремиссии, улучшить качество жизни больных псориазом.

*Вестник дерматологии и венерологии. 2004. №6. С. 33-35.*

## **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА**

***И.Б. Трофимова, Е.Н. Костянова, А.В. Коралкин***

*Кафедра кожных и венерических болезней Московского  
государственного медико-стоматологического университета;  
Отделение радиоизотопной диагностики городской клинической  
больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва*

В формировании и реализации клинических проявлений псориаза участвуют многочисленные факторы. Среди них особое место принадлежит изменениям микроциркуляторного русла, усилению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) со снижением показателей антиоксидантной системы (АОС).

### **Цель исследования**

Изучение процессов свободнорадикального окисления, синдрома эндогенной интоксикации, функциональных нарушений микроциркуляторного русла у больных псориазом в прогрессирующей стадии, и с псориатической эритродермией. В этой связи представляется актуальным использование терапии с применением реамберина 1,5% раствора – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург), основным действующим веществом которого является сукцинат натрия, обладающий антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

### **Материалы и методы**

В исследование включены 54 больных псориазом в возрасте от 18 до 67 лет (38 мужчин и 16 женщин) с диагнозом прогрессирующей стадии псориаза и псориатической эритродермии. Из них 32 пациента получали реамберин 400 мл внутривенно, капельно, медленно, ежедневно в течение 10 дней, традиционные десенсибилизирующие и антигистаминные средства. Группа сравнения – 22 пациента, получавшие только традиционное лечение.

Всем больным проводились стандартные клиничко-лабораторные исследования крови и мочи, биохимический анализ крови. Помимо этого, хемилюминесцентным методом проведены исследования продуктов ПОЛ: диеновых конъюгат, малонового диальдегида, степени окисленности; показателей АОС: церулоплазмина,  $\alpha$ -токоферола, антиокислительной активности.

Кроме этого, калориметрическим методом эндогенной интоксикации: общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, средние молекулярные пептиды. С помощью математической формулы определялся интегральный показатель – коэффициент окислительного стресса, отражающий состояние дисбаланса в системе ПОЛ-АОС.

Функциональные нарушения микроциркуляторного русла оценивали на основании регистрации периода полувыведения радиоактивного технеция  $Tc^{99}$  на КЭТ Siemens «Diasam». Степень выраженности патологического процесса оценивали с помощью индекса PASI.

### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что у больных в прогрессирующей стадии псориаза показатели перекисного окисления липидов: диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид в среднем в 2-2,5 раза выше нормы. Резко изменены значения антиоксидантной системы, в основном за счет увеличения концентрации церулоплазмина, снижения содержания  $\alpha$ -токоферола, что свидетельствует о наличии воспалительного синдрома. Значительно отличаются от нормальных значений показатели эндогенной интоксикации. Выявлено, что в области псориатической бляшки период полувыведения радиоактивного технеция значительно превышает норму.

Показано, что введение в комплексную терапию псориаза реамберина корригирует показатели окислительного стресса, уменьшает эндогенную интоксикацию, улучшает тканевый кровоток. Его применение приводит к более быстрой стабилизации кожного процесса. У больных из основной группы уже на 3-и сутки можно было отметить значительное уменьшение эритемы и шелушения, в 1,6 раза быстрее наблюдалось разрешение инфильтрации, отсутствие новых высыпаний и переход из прогрессирующей стадии в стационарную.

# АНТИГИПОКСАНТЫ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

*О.Д. Куликова, М.Г. Романцов*

*Российский государственный медицинский университет (Москва);  
Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»  
(Санкт-Петербург)*

Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении механизмов развития атопического дерматита, многие стороны его патогенеза остаются до конца неясными и считаются спорными, хотя многие исследователи ведущую роль отдают аллергическому типу воспаления.

Неспецифические факторы, такие как состояние общего кровообращения, микроциркуляторного русла, гемореологических свойств крови, играют важную роль в развитии аллергического воспаления, замедляя доставку в кожу кислорода, выведение субстратов окисления, накапливая продукты тканевого метаболизма, способствуя развитию функциональных и морфологических расстройств. Гипоксическое состояние является ключевым фактором активизации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – универсального механизма повреждения клеток, обладающего цитотоксическим действием, обеспечивающим истощение антиоксидантного потенциала организма.

Все это определило цель и задачи исследования, включающих комплексную оценку неспецифических механизмов развития атопического дерматита, а также разработку методов коррекции выявленных нарушений препаратом двойной направленности (антигипоксанта / антиоксиданта) реамберином (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург).

## **Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 112 детей, страдающих атопическим дерматитом, в возрасте от 10 до 15 лет, с давностью заболевания от 2,5 до 14,5 лет. Среди них был 41 мальчик и 71 девочка. У всех детей заболевание носило упорный, хронически-рецидивирующий характер. Среди наблюдаемых детей у 25 была эритемо-квамозная форма, у 55 – эритемо-сквамозная с лихенификацией, у 32 больных – лихеноидная форма атопического дерматита.

Для объективной оценки степени тяжести кожного процесса и динамики течения заболевания у детей с атопическим дерматитом использован коэффициент SCORAD (Severity SCORing of Atopic Dermatitis), утвержденный Европейским обществом дерматовенерологов, объединяющий площадь

поражения и степень выраженности объективных и субъективных симптомов (Шахтмейстер И.Я., 1998). Проведена комплексная оценка состояния кислородного режима в очагах поражения и в непораженной коже, активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояния антиоксидантной системы (АОС), а также общей антиокислительной активности сыворотки и степени дисбаланса в системе ПОЛ/АОС у больных с различной степенью тяжести атопического дерматита. Для определения продуктов перекисного окисления липидов использованы спектрофотометрический метод определения оптической плотности гексанового экстракта по Recknagel R., Glende T. (1986) и тест с тиобарбитуровой кислотой по методике В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Альфа-токоферол определяли по методу Duggan D., а содержание церулоплазмينا в сыворотке крови – по методу Ravin H.A. Показатель дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (коэффициент К) рассчитывали математическим методом по Давыдову Б.В. (1991). Напряженность кислорода в коже определяли полярографическим методом на аппарате «ТОК-1» открытым платиновым электродом. В качестве группы контроля использованы изучаемые параметры здоровых детей.

### **Результаты и обсуждение**

У 24 детей, страдающих атопическим дерматитом, среднее значение SCORAD составило 17, что соответствовало легкой степени течения заболевания. У 51 пациента со средней степенью тяжести течения атопического дерматита значение SCORAD в среднем было равно 38. У 37 больных атопическим дерматитом среднее значение SCORAD было 69, что соответствовало тяжелому течению дерматоза.

Результаты наблюдений показали, что у детей с легкой степенью тяжести атопического дерматита ( $kS=17$ ) хотя уровень напряжения кислорода был ниже, чем в группе здоровых детей, но достоверной разницы между напряжением кислорода в очаге поражения и в непораженной коже не выявлено. Причем скорость доставки кислорода в очагах и в непораженной коже не отличалась от нормальных значений, а скорость потребления кислорода в очагах поражения была выше, чем у здоровых детей. Факт высокого потребления кислорода позволяет предполагать высокую чувствительность пораженной кожи к его недостатку, свидетельствуя о формировании локальной гипоксии у детей с легкой степенью тяжести атопического дерматита. Падение напряжения кислорода и повышение скорости его потребления влечет за собой активацию ПОЛ (у детей с легкой степенью тяжести атопического дерматита показатель степени окисленности липидов (СО) был в 1,2 раза выше, чем у здоровых детей, а содержание ДК и МДА – в 2,1 и в 2,2 раза превышало нормальное содержание соответственно). При проведении полярографических исследований у детей со средней степенью тяжести течения атопического дерматита ( $kS=38$ ) обнаружено снижение исходного (в 1,1 раза) напряжения кислорода, как в очагах поражения, так и в непораженной коже, по сравнению со здоровыми детьми. В группе детей,

со средней степенью тяжести атопического дерматита, степень окисленности липидов превышала уровень нормы в 1,5, 2,6 и в 2,3 раза, соответственно.

Тяжелое течение атопического дерматита у детей сопровождалось резким снижением напряжения кислорода как в очаге поражения, так и в непораженной коже, по сравнению со здоровыми детьми. Показатели транспорта и утилизации кислорода снижены в 1,7 раза. Скорость доставки кислорода и скорость его потребления у больных с тяжелым течением была в 1,8 и 1,4 раза ниже значений этих показателей у больных с легким течением и у больных со средней степенью тяжести, свидетельствуя о формировании генерализованной гипоксии.

Известно, что первичной причиной гипоксии является дефицит кислорода в клетках. В результате возникают вторичные сдвиги, замыкающие порочный круг – расстройства гемодинамики и микроциркуляции, потеря ферментов клетками, повреждение мембран лизосом с выходом аутолитических энзимов.

Метаболическая коррекция функционального состояния и резистентности организма направлена на восполнение необходимых ему веществ, лимитирующих на клеточном уровне его функциональную активность и устойчивость к неблагоприятным воздействиям. Наиболее перспективными в этом направлении являются метаболиты, которые при экзогенном введении могут выступать в роли метаболических корректоров функционального состояния организма.

Антигипоксантное действие реамберина (Na,N-метилглюкамония сукцината) обеспечивается за счет повышения резистентности организма к гипоксии, а затем в предотвращении ее. Действие препарата реализуется на уровне кислородтранспортной функции крови, улучшая микроциркуляцию и реологические свойства крови: за счет повышения осмотического давления крови наблюдается отток жидкости и токсинов из ткани в кровь; при этом наблюдается усиление обмена веществ, стимуляция диуреза, выведение токсинов из организма.

Проведена коррекция нарушений кислородного режима кожи, процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы (АОС) у больных различной степенью тяжести атопического дерматита реамберином.

В результате у 80 больных атопическим дерматитом мы констатировали клиническую ремиссию (71,5%). Значительное улучшение у 23 пациентов (20,5%) выразилось в прекращении зуда, улучшении самочувствия, повышении активности и нормализации сна, регрессе воспалительных инфильтрированных очагов, сохранении легкого шелушения и пигментации. У 8 детей после проведенной терапии отмечено улучшение в течении патологического процесса, при котором полностью прекратился зуд, исчезли воспалительные явления в очагах поражения, но сохранялась легкая инфильтрация в области лучезапястных суставов и явления хейлита. У 1 ребенка (0,9%) выраженного эффекта от проведенной терапии отмечено не было, но улучшилось самочувствие, нормализовался сон и аппетит.

Использование реамберина снижало степень активации процессов ПОЛ, что выражалось в снижении степени окисленности (СО) липидов у всех больных атопическим дерматитом.

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгат и малонового диальдегида) не отличался от контрольных значений. У больных с тяжелым течением атопического дерматита снизился (в 2,4 и 2,3 раза) по сравнению с исходным, имея тенденцию к нормализации.

Лечение реамберином оказало положительное влияние на показатели антиоксидантной системы, так уровень токоферола ( $\alpha$ -ТФ) у больных атопическим дерматитом не имел достоверных отличий от уровня здоровых детей, а содержание церулоплазмина (ЦП) под влиянием терапии возросло в 1,1-1,4 раза по сравнению с исходным уровнем.

**Таким образом,** у больных атопическим дерматитом развивается состояние гипоксии, которое влечет активацию процессов ПОЛ и снижение потенциальных возможностей антиоксидантной системы. Степень гипоксического состояния коррелирует со степенью тяжести атопического дерматита ( $r = - 0,734$ ) и активностью процессов ПОЛ, требуя метаболической коррекции. Использование реамберина в терапии детей, страдающих атопическим дерматитом различной степени тяжести, продемонстрировало высокую его клиническую эффективность, [препарат вводился внутривенно капельно через день (в разовой дозе 10 мл /кг массы тела ребенка); курс лечения от 5 до 7 инфузий раствора] и хорошую переносимость с отсутствием побочных действий и осложнений, способствуя смягчению дальнейшего течения заболевания и удлинению сроков ремиссии.

*Сборник научных статей «Реамберин: реальность и перспективы»  
НТФФ «Полисан». СПб., 2002. С. 126-132.*

## **РЕАМБЕРИН – ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ**

*Л.Д. Тищенко, Ф.И. Ершов, А.Л. Тищенко, Г.В. Малахов,  
Ф.С. Халаф, А.Л. Савастенко, Н.С. Сергеева*

*Российский университет дружбы народов, Москва*

**Цель и задачи:** изучение эффективности реамберина (РА) в комплексе с пиридоксальфосфатом (ПФ) при лечении хронической крапивницы (ХК), сопровождающейся отеком Квинке (ОК), и изучение статуса пиридоксина (П) в крови и ПФ в сыворотке крови при этом заболевании.

### **Материалы и методы**

Под наблюдением 56 больных с ХК в возрасте от 35 до 49 лет, включая 25 больных, у которых при обострении заболевания развился отек Квинке. У больных проводилось изучение терапевтической активности Р (31 человек) и комплекса Р+ПФ (25 человек).

### **Результаты и обсуждение**

Как известно, в патогенезе этого заболевания большую роль играют биологически активные медиаторы воспаления: гистамин, брадикинин, серотонин и др., допускается возможность аутоенсибилизации под воздействием собственного инсулина, эндотоксина, калликреина. Возможно, в возникновении заболевания определенную роль играет окись азота. Наиболее тяжелым осложнением ХК является ОК, который может привести к асфиксии и гибели больного.

Для лечения больных ХК (31 больной) мы применяли раствор реамберина 1,5% – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) ежедневно внутривенно капельно со скоростью 4-4,5 мл/мин до 400 мл/сут курсом 7-10 дней, в зависимости от выраженности симптомов интоксикации. Положительный терапевтический эффект наблюдался у 30 (96,7%) больных. При этом к концу лечения полностью прекращалось появление новых уртикарных высыпаний на коже. Кроме того, РА получали 13 больных ХК, у которых при обострении заболевания развивался ОК. Положительный эффект наблюдался только у 7 (53,8%) больных. Благодаря введению в терапию РА у этих больных удалось

купировать развитие отека слизистых ВДП к концу 1-го сеанса (на 2-м часу лечения). Но несмотря на проводимую терапию РА, приступы удушья повторялись и в последующие дни терапии, хотя их интенсивность заметно снизилась. Картина уртикарных высыпаний с каждым последующим днем также заметно регрессировала: у 3 больных заметно уменьшилось, полностью исчезли у 4 больных. Терапия РА оказалась неэффективна у 6 (46,2%) больных с ОК. При исследовании П и ПФ у больных с клиникой ОК при обострении заболевания наблюдается повышение П в 1,9 раза (ее свободной формы) и снижение в 2,5 раза его коферментной формы, а ПФ снижается в 2,4 раза. Следовательно, эти больные нуждаются во введении коферментной формы витамина В<sub>6</sub> – пиридоксальфосфата или пиридитола.

В повторное исследование были включены 12 больных ХК, во время обострения которой развивался ОК.

Терапия РА проходила по прежней схеме с одновременным внутримышечным введением пиридоксальфосфата (содержимое ампулы – 0,01 растворяли в 1-2 мл воды для инъекций). На этом фоне уже через 10-15 мин после введения 10 мг пиридоксальфосфата у этих больных прекращалось и регрессировало нарастание проявлений ОК. Полное разрешение ОК – 7 (58,3%) к концу 1-го часа лечения, и к концу 2-го часа – у 4 (33,3%), значительное улучшение у одного (8,4%) больного.

### **Выводы**

1. Реамберин является высокоэффективным средством терапии хронической крапивницы (ХК), не сопровождающейся отеком Квинке (ОК).
2. Реамберин в сочетании с пиридоксальфосфатом является высокоэффективным средством терапии хронической крапивницы (ХК), сопровождающейся отеком Квинке (ОК).

## **НЕВРОЛОГИЯ**

*Сборник научных статей «Реамберин: реальность и перспективы».  
ИТФФ «Полисан». СПб., 2002. С. 54-73.*

# **КОМПЛЕКСНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕАМБЕРИНОМ С КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

*С.А. Румянцева, А.И. Федин, И.Е. Гридчик, В.Н. Елисеев*

*Российский государственный университет, Москва,  
Городская клиническая больница № 15, Москва*

В основе неврологических изменений у больных с критическими состояниями различного генеза лежат ишемические и гипоксические поражения головного мозга. На 1-е место ишемия выдвигается как при острых или хронических цереброваскулярных заболеваниях (инсульт, ДЭ, хроническая ишемия мозга), так и практически при всех состояниях, ведущих к патологии церебрального кровоснабжения (гипоксия, травма, шок, нарушение системной гемодинамики, срывы ауторегуляции церебрального кровотока на фоне медиаторных цитокиновых повреждений). Патоморфологический каскад нейрональных расстройств прямо коррелирует со степенью снижения мозгового кровотока: так, при снижении церебральной перфузии до 65 мл на 100 грамм мозговой ткани в минуту развивается первичная реакция в виде угнетения белкового синтеза, до 35 мл – имеет место активация анаэробного гликолиза, до 20 мл – формируется энергетическая недостаточность, дестабилизация мембран нейронов, выброс глутамата и аспартата, а развивающийся лактат-ацидоз способствует ферментативной глиальной гиперактивности с последующим формированием апоптоза и некроза.

Сложная динамика развития постгипоксических церебральных расстройств, вовлеченность в этот процесс широкого спектра функционально-метаболических систем объясняет сложность решения вопросов, связанных с антиоксидантной (АОЗ) и антигипоксической (АГЗ) защитой организма.

Использование препаратов – антиоксидантов производных янтарной кислоты (ЯК) с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений

острых сосудистых и диффузных постишемических поражений ГМ в целом отвечает требованиям терапии указанных состояний.

### **Цель исследования**

Изучение клинической эффективности использования в терапии больных реанимационного профиля с развитием СПОН интра- и экстрацеребрального генеза с применением препарата реамберина 1,5% раствора – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург), основным действующим веществом которого является сукцинат натрия (соль ЯК), обладающий антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

### **Материал и методы**

В группу исследования включены две группы больных: 1-я – больные с СПОН, обусловленным разлитым перитонитом, 29 человек основной группы и 26 – контрольной (гангренозный аппендицит, прободная язва, тупая травма живота), средний возраст составлял  $52 \pm 3,1$  года. 2-я группа: больные с СПОН, обусловленным органическим поражением ЦНС (ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу), 33 человека основной группы и 25 контрольной группы, средний возраст составлял  $63 \pm 4,3$  года.

Применяя посиндромный подход к оценке тяжести состояния больных, наиболее широко используемый в реаниматологии и ИТ, мы объединили в ходе данного исследования группы больных с различными этиологическими факторами возникновения критического состояния, оценивая у больных обеих групп сходную выраженность синдромов поражения тех или иных органических структур (поражение легких, печени, почек и, главное, – синдром энцефалопатии с расстройствами сознания и очаговой или рассеянной неврологической симптоматикой).

Всем больным 1-й группы проводились однотипные оперативные вмешательства, направленные на санацию и дренирование брюшной полости.

Больные 2-й группы: по локализации инсульта представлены как, ишемический (полушарный, стволовой) и геморрагический (полушарный, стволовой). Клиническая оценка состояния больных при поступлении в ОРИТ основана на данных осмотра, оценке уровня сознания по шкале Глазго, общего состояния – по шкале SAPS.

Всем больным в обеих группах, наряду с традиционными клиническими исследованиями крови и мочи, выполнялись углубленные биохимические и инструментальные исследования до начала лечения, на следующий день после введения препарата, на 3, 5 и 8-е сутки:  $K^+$ ,  $Na^+$  в плазме и в эритроцитах (методом плазменной фотометрии), билирубина, ЩФ, АсТ, АлТ, мочевины, креатинина, общего белка и альбумина, гаммаглутаматтрансфераз, сахара крови, уровня МСМ (по методу Малаховой) осмолярности плазмы крови и мочи, КЩС, ЭЭГ.

Всем больным из основных групп 1,5% раствор реамберина вводился в дозе 400 мл внутривенно капельно в течение 7 дней, начиная со 2-го дня поступления в ОРИТ, в полном соответствии с инструкцией по применению.

Все больные из групп сравнения получали традиционную терапию без инфузии реамберина.

**Результаты и обсуждение.** В процессе лечения все больные, получавшие реамберин, показывали лучшие результаты по купированию наиболее тяжелых синдромных расстройств, что выражалось в быстром уменьшении числа баллов по шкале SAPS – они к 8-м суткам уменьшились более чем в **2 раза** у обеих основных групп вне зависимости от исходного этиологического фактора возникновения.

Анализ лабораторных показателей у обеих основных групп показал, что на фоне введения реамберина отмечается четкая тенденция к более быстрому купированию метаболического ацидоза, нормализации клеточного и плазменного  $K^+$ , уменьшению уровней билирубина, ЩФ, АсТ, АлТ, мочевины, креатинина, МСМ уже на следующий день после введения препарата. Анализ уровня токсемии по «альбуминовому тесту» выявил достоверные различия в основной и контрольной группах. Применение реамберина в комплексной терапии позволяет быстрее, чем в контрольной группе, снизить уровень эндотоксикоза. Выраженность эндотоксемии зависела от исходной тяжести и локализации церебрального инсульта и была наиболее выражена у больных с геморрагическим и ишемическим инсультами.

Анализ летальности показал, что у больных разлитым перитонитом не было достоверных различий между основной и контрольной группами, а у больных с заболеваниями ЦНС в основной группе летальность была ниже на 10,8%.

Анализ ЭЭГ-мониторинга: на применение реамберина у 16 больных в ходе внутривенного введения и после него было отмечено нарастание амплитуды ЭЭГ до 24% за счет преимущественной активации дельта- и тэта-диапазона, у 8 больных было отмечено нарастание амплитуды ЭЭГ до 20% за счет активации альфа-диапазона, что сопровождалось активацией сознания до более высокого уровня. У больных с более глубокими нарушениями сознания – кома III-IV степени снижение вольтажа ЭЭГ ниже 70-80% от стандартного, динамики спектрограмм на фоне применения реамберина не выявлено. У 18 больных положительная динамика КСА-ЭЭГ по уровню состояния сознания отмечена в отсроченный период – 5-10 суток после окончания 1-го курса применения препарата. У остальных больных основной группы коррелятивной устойчивой динамики нативной ЭЭГ и спектра ЭЭГ с применением реамберина отмечено не было. Отрицательной динамики на уровень расстройств сознания препарат не оказывал.

## **Выводы**

1. Комплексное использование реамберина в ранние сроки ишеми-ческих поражений мозга является одним из наиболее оптимальных методов патогенетической терапии.
2. Своевременное использование (значение терапии возрастает по мере усугубления тяжести состояния больного) реамберина является оптимальной стратегией для восстановления жизнеспособности ишемизированных тканей, прежде всего церебральных корковых нейроглиальных комплексов, наименее резистентных к патобиохимическим постгипоксическим повреждениям, но наиболее важных для сохранения интегративной деятельности мозга и мезодиэнцефально-стволовых структур, целостность которых обеспечивает регуляторно-трофические церебральные влияния на всю соматическую сферу.
3. Терапия реамберином является особенно актуальной для сохранения структурной целостности и адекватной функциональной активности мозга при поражениях ГМ различного генеза, возникающих в ходе критического состояния, в т. ч. при возникновении и развитии СПОН, обеспечивая прямонаправленное саногенетическое антиоксидантное действие и адекватную инфузионную коррекцию электролитно-сбалансированным раствором.

*Сборник научных статей «Реамберин: реальность и перспективы». НТФФ «Полисан». СПб., 2002. С. 74-93.*

## **КОМПЛЕКСНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕАМБЕРИНОМ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

*С.А. Румянцева*

*Городская клиническая больница № 15, Москва*

Высокая активность янтарной кислоты нашла широкое применение в дезинтоксикационном растворе для инфузий – «Реамберин 1,5% для инфузий».

В комплексе терапии больных со СПОН 1,5% раствор реамберина использовали в суточной дозе 400-800 мл раствора со скоростью 20-30 капель в минуту в течение 5-7 суток. Данная доза была клинически эффективной. Препарат реамберин включали в комплекс ИТ больных со СПОН со 2-3-х суток диагностики данного синдрома вне зависимости от уровня депрессии сознания, в том числе при проведении нейровегетативной блокады.

При анализе данных динамики неврологического статуса было отмечено положительное влияние комплексной ИТ с реамберинем на такие показатели, как состояние сознания, расстройства мышечного тонуса, частота возникновения и клинические проявления вторичного стволового синдрома, а также частоту и характер развития вегетативно-трофических расстройств. Наиболее значимой была динамика состояния сознания у больных с синдромом энцефалопатии и энцефалополлиневропатии при фоновой депрессии сознания до уровня кома I, I-II ст. При более глубоких расстройствах сознания динамика клинической симптоматики была незначительной. Наиболее эффективным было применение реамберина у больных СПОН, развившимся на фоне критических состояний, связанных с гипоксическими факторами (клиническая смерть, наркотные осложнения, циркуляторные гиповолемические расстройства с вторичной гипоксией). У 2 больных после введения препарата в дозе 800 мл в сутки непосредственно после клинической смерти (в период первых пяти минут после успешных реанимационных мероприятий) была отмечена значительная положительная динамика в виде активации сознания от комы IV до сопора, быстрое восстановление спонтанного дыхания, стабилизация параметров системного гомеостаза, уменьшение выраженности расстройств мышечного

тонуса и уменьшение выраженности вегетативно-трофических расстройств, имевших место у больных со сходной фоновой тяжестью состояния после клинической смерти.

Снижение летальности на фоне применения реамберина: на 7% – при 1-й ст. тяжести неврологических расстройств, на 6% – при 2-й ст., на 3% – при 3-й ст., на 2% – при 4-й ст.

По данным ЭЭГ у 30% больных СПОН после применения реамберина отмечалось нарастание суммарной мощности спектров ЭЭГ в среднем на 20-25% от фоновой.

Все энцефалографические исследования производились сразу после введения препарата (через 30 мин. после окончания инфузии), на 2, 5, 7, 10-е сутки после введения препарата. В ходе клинического исследования было выявлено несомненно положительное влияние на течение неврологических расстройств у больных СПОН. Оно проявилось, прежде всего, в активации состояния сознания у 65% больных с синдромом энцефалопатии, у 2% больных с нарушениями мозгового кровообращения и у 28% больных с явлениями энцефалополлинейропатии, у 8% больных положительная динамика ЭЭГ была отмечена в отсроченный период 5-10 суток после окончания первого курса применения препарата.

### **Выводы**

1. Включение реамберина в комплексную терапию постгипоксических расстройств у больных, перенесших критическое состояние, несомненно способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению клинических проявлений СПОН, и в частности, энцефалопатии.
2. Использование реамберина в ранние сроки ишемических, гипоксических и токсических поражений мозга является одним из наиболее оптимальных методов патогенетической терапии, значение которой возрастает по мере усугубления тяжести состояния больного.
3. Преимущества реамберина перед другими препаратами (антиоксидантами и нейротропиками других групп) заключаются в высокой антиоксидантной активности при одномоментном проведении сбалансированной инфузионной терапии. Кроме этого, этот препарат может быть использован в ранние сроки критических состояний, в т. ч. одномоментно с проведением нейровегетативной блокады, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на структурно-морфологическое и функциональноесостояние ретикуло-стволовых и корковых церебральных структур.
4. Своевременное использование данного препарата является оптимальной стратегией для восстановления жизнеспособности ишемизированных тканей, что является актуальным для сохранения структурной целостности и адекватной функциональной активности мозга при сосудистых поражениях.

*Консилиум. № 4. 2005. С. 28-29.*

## **ПРИМЕНЕНИЕ РЕАМБЕРИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОНМК) ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ**

*А.А. Привалов, Н.В. Холманских, Н.Г. Обухов, Л.К. Свиридова*

*Городская клиническая больница № 1, г. Ижевск*

### **Цель работы**

Исследование влияния препарата реамберина (РА) 1,5% раствора – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) на клиническое течение ишемического инсульта и показатели гемодинамики.

### **Материал и методы**

В исследование включены 50 больных с ОНМК по ишемическому типу (20 мужчин и 30 женщин в возрасте 44 до 77 лет). Все больные поступили в ОРИТ ГКБ № 1 в первые 48 часов от начала заболевания. В зависимости от методики ИТ все больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе – 24 человека, в комплексе ИТ (реполиглукин, гипотензивные препараты, рибоксин) применялся РА в дозе 400 мл в сутки внутривенно капельно в соответствии с инструкцией по применению, во 2-й группе – 26 больных, которым ИТ проводилась без РА. Средний возраст пациентов  $61,6 \pm 3,17$  года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Эффективность лечения оценивали по клиническим данным с использованием шкалы SAPS и по результатам лабораторных исследований в следующие сроки: при поступлении, через 24 и 72 часа. Лабораторные исследования включали в себя полный анализ крови с формулой, биохимические исследования: общая лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинин-фосфокиназа (КФК), креатининфосфокиназа фракция МВ (КФК МВ), ЩФ, фибриноген (Ф), ПТИ, мочевины (М), МК, креатинин (К). Уровень средних молекул (МСМ) определяли по методу М.А. Малаховой. Показатели гемодинамики исследовали многофункциональной системой кардиомониторинга ПГМ «Микролюкс Кентавр». Гемодинамика оценивалась по следующим параметрам: HR-ЧСС (уд/мин); SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом (%), TоeA – амплитуда

пульсации микрососудов пальца ноги (МОм); NISP – систолическое АД и NIDP, диастолическое АД (мм. рт. ст), wsBP – среднее АД (мм. рт. ст); S – индекс симпатической активности (отн. ед); TxA – амплитуда пульсации аорты (МОм); SV – ударный объем сердца (мл); EF – фракция выброса (%); Fw – диастолическая волна наполнения сердца (МОм); CO – минутный объем кровообращения (л/мин); CI – сердечный индекс (л/ мин/кв.м); DO<sub>2</sub>i – индекс доставки кислорода (мл/мин/кв. м) а; PI – интегральный индекс состояния сердечно-сосудистой системы (отн. ед. от 0...100). В процессе исследования проводилось сравнение показателей гемодинамики до и через 2 часа после инфузии РА.

### **Результаты и обсуждение**

У всех наблюдаемых больных при поступлении в ОРИТ состояние расценено как тяжелое (по шкале SAPS к тяжелым относятся больные, набравшие более 12 баллов).

У больных обеих групп имела место сходная фоновая неврологическая симптоматика: в состоянии оглушения 3 больных 1-й группы (5 – в контрольной), глубокого сопора и сопора по 14 больных, кома по 5 больных в каждой группе, очагового дефицита в виде гемиплегии – по 15 больных в каждой группе, гемипарезов, которые фоново выявлялись у 10 больных 1-й группы и 8 больных – во 2-й.

Сравнение тяжести состояния у больных обеих групп в динамике по шкале SAPS выявили достоверное улучшение ( $p \leq 0,05$ ) улучшение в 1-й группе ( $14,8 \pm 1,2$  исх. до  $8,4 \pm 1,1$  балла), через 72 часа, во 2-й группе ( $13,8 \pm 1,3$  исх. до  $12,2 \pm 0,9$  балла).

Клиническая эффективность РА у больных с ишемическим инсультом проявилась в регрессе общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, выраженное положительное влияние препарата на активацию сознания и регресс явлений вторичного стволового синдрома.

По лабораторным данным отмечена положительная динамика по ряду показателей: при применении РА происходит достоверное снижение лейкоцитоза через 72 часа с  $14,1 \pm 2,7$  до  $8,4 \pm 0,5 \cdot 10^9$ /л, во 2-й группе снижение тоже происходит, но оно недостоверно. Обращала на себя внимание лимфопения до 15% в среднем в обеих группах, которая на фоне применения РА через 72 часа повышалась до  $23,6 \pm 2,3\%$ , что, видимо, явилось следствием иммунокорригирующего действия РА. Более чувствительными оказались показатели МК, К, Б, ЛИИ, МСМ, концентрация которых достоверно снижается на фоне применения РА через 72 часа, во 2-й группе таких достоверных данных нет. Менее чувствительны показатели АсТ и АлТ – в обеих группах они достоверно снизились через 72 часа. Показатель КФК в 1-й группе достоверно снизился уже через 24 часа и продолжает снижаться через 72 часа, а во 2-й группе достоверное снижение только через 72 часа. Показатель КФК МВ в 1-й и 2-й группах достоверно снизился уже через 24 часа и продолжает снижаться

через 72 часа. Уровень ЛДГ у больных 1-й группы снижается через 72 часа в 2,7 раза, а у 2-й – только в 1,5 раза. Уровень ЩФ достоверно снижался в обеих группах, но в 1-й группе наблюдалась более быстрая тенденция к снижению.

Показатели гемодинамики при поступлении больных в ОРИТ достоверно не отличались в обеих группах и по индексу PI оценивались, как среднетяжелые. В обеих группах HR, SpO<sub>2</sub>, NISP, NIDP – в пределах нормы. Обращали на себя внимание низкие показатели SV, EF, CO, CI, DO<sub>2</sub>I, которые отражали гипоксию органов и тканей. В 1-й группе в отличие от 2-й на фоне применения РА отмечено достоверное повышение индекса DO<sub>2</sub>I. В 1-й группе в большей степени отмечается снижение индекса активности симпатической нервной системы, повышение показателей SV, CO, CI и снижение EE

## **Выводы**

Клинические исследования показали, что на фоне применения реамберина у больных ОНМК по ишемическому типу происходит достоверно более быстрое и качественное улучшение клинико-лабораторных показателей, более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС, что доказывает целесообразность его включения в комплекс ИТ в качестве энергокорректора, обладающего выраженным нейропротективным действием. Реамберин достоверно снижает концентрацию в крови лактата и КФК, увеличивает индекс DO<sub>2</sub>I, что подтверждает его антигипоксанта́ный эффект. При применении реамберина сердечно-сосудистая система переходит на более экономичную работу, что подтверждается снижением индекса активности симпатической нервной системы, увеличением МОК, СИ, амплитуды пульсации периферических сосудов и, в конечном итоге, увеличением интегрального индекса состояния сердечно-сосудистой системы.

## **ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

*Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии  
им. И.И. Мечникова. №2. 2005. С. 112-114.*

### **МЕМБРАНОТРОПНОЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ РЕАМБЕРИНА В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

*Р.Е. Ржеутская*

*Белорусский государственный медицинский университет*

Тяжелое течение пневмонии обычно сопровождается гипоксией тканей и острой интоксикацией, показателем которой является количество молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови, и развивается на фоне вторичного иммунодефицита. Это формирует необходимость поиска новых методик лечения с применением иммуномодуляторов, антиоксидантов, антигипоксантов. Этим условиям отвечает препарат на основе янтарной кислоты – реамберин (РА) 1,5% раствора – 400 мл (НТФФ «Полисан», г. Санкт-Петербург).

Показатель деформируемости эритроцитов (ДЭ) является одной из наиболее лабильных характеристик крови, который чувствительно реагирует на изменения практически любого метаболического процесса в эритроцитах и в целом всего организма. Именно этот показатель в условиях гипоксии можно рассматривать как интегральный критерий тяжести нарушения кислородного обеспечения организма. Ухудшение ДЭ содействует перераспределению использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный. Оценка ДЭ имеет важное значение для характеристики функционального состояния организма при тяжелой патологии.

Определяющее значение для оксигенации тканей имеют вязкостно-эластичные свойства мембран эритроцитов, которые определяются состоянием спектрино-актинового комплекса и его взаимодействием с другими структурными элементами мембраны (Ивенс И., 1982). Доступным методом

изучения мембранных свойств эритроцитов является определение резистентности эритроцитов (РЭ) к мочевиному гемолизу.

### **Цель исследования**

Изучение мембранотропного и дезинтоксикационного действия реамберина (РА) в комплексе ИТ у больных с тяжелой внебольничной пневмонией.

### **Материалы и методы**

В исследование включены 19 больных с пневмонией III-IV класса по шкале Fine в возрасте от 26 до 78 лет (15 мужчин и 4 женщины), получавших комплексную ИТ в отделении ОРИТ, проанализированы клинические и биохимические показатели.

В 1-й группе: 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины в возрасте от 26 до 73 лет с тяжестью состояния по шкале Fine: III класса – 2 человека, IV класса – 7 человек, V класса – 1), в комплексе ИТ РА не применялся. Во 2-й группе – 9 человек (8 мужчин и 1 женщина, в возрасте 32-78 лет, с тяжестью состояния III класса – 1, IV класса – 5, V класса – 3). РА вводился внутривенно капельно (90 капель в мин.), по 400 мл 1 раз в сутки в течение 5-7 суток. Пробы крови для исследования забирались при поступлении, на 3, 5, 7 и 14-е сутки. Полученные биохимические данные сравнивали с контрольными от 12 здоровых доноров.

Степень эндогенной интоксикации определяли путем оценки уровня МСМ (по Габриэлян, 1983). Для определения мембранотропных эффектов РА определяли ДЭ (по Федорову, 1990), по которому определяли индекс деформации эритроцитов (ИД), и РЭ (по Бондаревой, 1990), в котором определялась степень гемолиза (в %) в растворах мочевины различных концентраций.

### **Результаты и обсуждение**

Средний койко-день в обеих достоверно не отличался (в среднем – 20,5 дня), продолжительность пребывания в ОРИТ больных 1-й группы –  $6,2 \pm 2,7$  (2-я группа –  $5,1 \pm 4,5$  дня). Летальность: в каждой группе умерло по 1 больному – в 1-й группе от декомпенсированного цирроза печени, во 2-й от инфаркта головного мозга. К моменту перевода больных из ОРИТ в пульмонологическое отделение отмечалось значительное улучшение самочувствия, уменьшение проявлений интоксикации, нормализация газового состава крови, снижение температуры тела до субфебрильной или до нормы более выражено у больных 2-й группы.

У всех больных отмечался высокий уровень МСМ – в 1,88 раза выше по сравнению с контролем. У больных 2-й группы уровень МСМ на 14-е сутки был достоверно ниже, чем в 1-й группе, и не отличался от контрольного, что свидетельствует о дезинтоксикационном действии РА. ИД у больных 2-й группы

на 3-и сутки был выше, а степень гемолиза ниже, чем у 1-й группы, что свидетельствует о мембранотропном действии РА.

### **Выводы**

Применение 1,5% раствора реамберина по указанной выше схеме оказывает мембранотропное и дезинтоксикационное действие и может быть рекомендовано в комплексе ИТ больных с тяжелой внебольничной пневмонией.